

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 074**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08771562 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2170292**

54 Título: **Composiciones en forma de comprimidos que contienen atazanavir**

30 Prioridad:

22.06.2007 US 945701 P

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

18.03.2014

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND
(100.0%)**

**Neuhofstrasse 6
6340 Baar, CH**

72 Inventor/es:

**KOO, OTILIA MAY YUE;
NIK FAR, FARANAK y
DIAZ, STEVEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 449 074 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 forma de comprimidos que contienen atazanavir

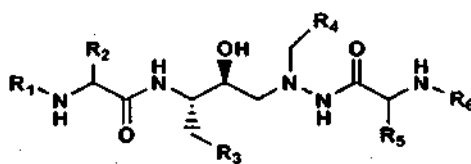
Campo de la invención

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) se ha identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad grave caracterizada por la destrucción del sistema inmune y la incapacidad de superar infecciones oportunistas que amenazan la vida.

10 La Patente de Estados Unidos N° 5.849.911 de Fässler y col. desvela una serie de inhibidores azapeptídicos de proteasas del VIH (que incluyen atazanavir) que tienen la estructura



en la que

R₁ es alcoxicarbonilo inferior,

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

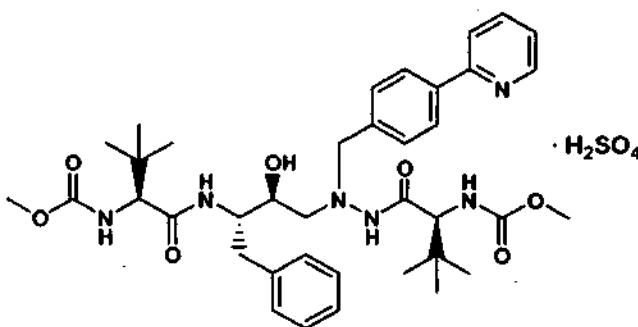
15 R₃ es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más radicales alcoxi inferior, o cicloalquilo C₄-C₈,

R₄ es fenilo o ciclohexilo cada uno sustituido en la posición 4 con heterociclilo insaturado que está unido por medio de un átomo de carbono del anillo, tiene de 5 a 8 átomos en el anillo, contiene de 1 a 4 heteroátomo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfínico (-SO-) y sulfónico (-SO₂-) y está sin sustituir o sustituido con alquilo inferior o con fenil-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, con la condición de que al menos este presente un grupo que forma sales que incluye diversas sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 La Patente de Estados Unidos N° 6.087.383 de Singh y col. desvela la sal de bisulfato del inhibidor azapeptídico de proteasas del VIH conocida como atazanavir que tiene la estructura



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

30 La Publicación de Patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, desvela procedimientos para preparar el bisulfato de atazanavir inhibidor de la proteasa de VIH y nuevas formas del mismo.

Atazanavir está disponible en el mercado como un medicamento con receta médica de Bristol-Myers Squibb Company, Nueva York, con el nombre comercial REYATAZ[®] (sulfato de atazanavir) para el tratamiento del VIH. Aprobado en 2003 por la U.S. Food and Drug Administration, 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[®] por los pacientes (sulfato de atazanavir) ha sido importante y continúa creciendo.

En la actualidad, el sulfato de atazanavir no está disponible en el mercado en forma de comprimido. Aunque a menudo se desea la administración de medicamentos en forma de cápsula, la administración en forma de comprimido puede ser ventajosa. Por ejemplo, los comprimidos pueden proporcionar: predisposición a manipulación reducida; facilidad de deglución; dosis fácilmente divisibles; y la capacidad de combinar fármacos en combinación de dosis fija en comprimidos de una sola capa o de capas múltiples, por ejemplo, comprimidos de dos capas.

Sumario de la invención

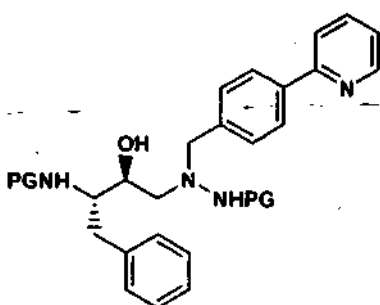
La invención incluye comprimidos fabricados por compresión que contienen sulfato de atazanavir, opcionalmente con otros agentes activos, por ejemplo, agentes anti-VIH. Además, se desvelan gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular que se puede usar para preparar los comprimidos, composiciones que comprenden una pluralidad de los gránulos, procedimientos para preparar los gránulos y comprimidos, y procedimientos para tratar el VIH.

En la actualidad, mediante la presente invención de acuerdo con la reivindicación 1, es posible proporcionar comprimidos de atazanavir en una forma de comprimido. De acuerdo con la presente invención, un lubricante se combina con sulfato de atazanavir durante la preparación de los gránulos. De forma bastante sorprendente, los comprimidos formados a partir de los gránulos pueden tener propiedades deseables de disolución de comprimidos y propiedades deseables de procesamiento durante la fabricación.

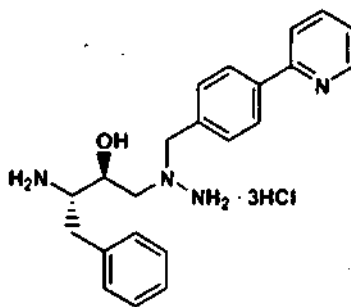
Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, el procedimiento en el que se prepara el sulfato de atazanavir no es crítico. Por lo general, el sulfato de atazanavir está presente como Forma A, Forma E3 o Patrón C, preferentemente en particular en forma farmacéuticamente aceptable. A menudo, las formas cristalinas de atazanavir y sales del mismo están en forma básicamente pura. Estas formas se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005. La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para ponerse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, otras complicaciones problemáticas de acuerdo con una relación razonable de beneficio/riesgo. La expresión "básicamente puro" se refiere a un compuesto que tiene una pureza química de al menos aproximadamente un 90 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente un 95 % en peso, más preferentemente al menos aproximadamente un 98 % en peso del compuesto y menos de aproximadamente un 10 % en peso, preferentemente menos de aproximadamente un 5 % en peso, y más preferentemente menos de aproximadamente un 2 % en peso de otros compuestos que tienen una estructura química diferente a la del compuesto.

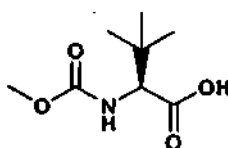
En un procedimiento adecuado, atazanavir en forma de su base libre se puede preparar por tratamiento de una solución de una sal de triamina protegida de la estructura



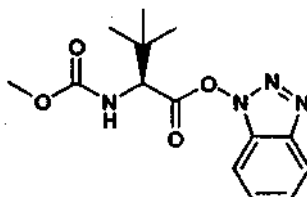
(en la que PG representa a grupo protector tal como t-butiloxicarbonilo (Boc) o trifluoroacetilo, preferentemente Boc, con un ácido, preferentemente ácido clorhídrico (cuando se usa Boc), o una base (cuando se usa trifluoroacetilo) en presencia de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, o metanol, cuyo disolvente es 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, para formar la sal ácida de triamina, preferentemente la sal de cloruro de hidrógeno de la estructura



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

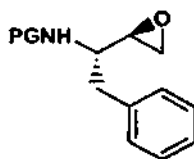


5 preferentemente el éster activo de estructura

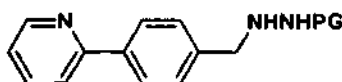


10 en presencia de una base tal como K_2HPO_4 , diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, carbonato sódico, o carbonato potásico, preferentemente K_2HPO_4 , en presencia de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, una mezcla de acetato de etilo y acetato de butilo, acetonitrilo o acetato de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

El material de partida de triamina protegida se puede preparar haciendo reaccionar el epóxido



15 en el que PG es preferentemente Boc tal como N-(terc-butiloxycarbonil)-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 cristales de la Forma A de sal de sulfato de atazanavir, es uno en el que se usa una técnica de cristalización cúbica modificada en el que base libre de atazanavir se disuelve en un disolvente orgánico en el que la sal de sulfato de atazanavir es básicamente insoluble e incluye acetona, una mezcla de acetona y N-metil pirrolidona, etanol, una mezcla de etanol y acetona y similares, para proporcionar una solución que tiene una concentración de base libre de atazanavir dentro del intervalo de aproximadamente un 6,5 a aproximadamente un 9,7 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 6,9 a aproximadamente un 8,1 % en

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 H₂SO₄ de aproximadamente un 95 a aproximadamente un 100 %) para reaccionar con menos de aproximadamente un 15 %, preferentemente de aproximadamente un 5 a menos de aproximadamente un 12 %, más preferentemente de aproximadamente un 8 a aproximadamente un 10 % en peso de la base libre de atazanavir total. Por lo tanto, la solución de partida de base libre de atazanavir se hará reaccionar inicialmente con menos de aproximadamente un 15 %, preferentemente de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 12 %, en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico a usar. 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.

Se permite que la reacción continúe durante un período de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 minutos, preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 minutos.

La mezcla de reacción se siembra con cristales de sulfato de atazanavir en la Forma A usando una cantidad de semillas dentro del intervalo de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 80 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 3 a aproximadamente un 8 % en peso, basado en el peso de base libre de atazanavir restante en la mezcla de reacción mientras que 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.

Se permite que la reacción continúe hasta que comience la cristalización. A partir de ese momento, se añade ácido sulfúrico en etapas múltiples 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 para formar sulfato de atazanavir que después de secarse produce cristales en la Forma A.

El tamaño de partícula y morfología del cristal de la sal de sulfato de atazanavir formada son dependientes de la velocidad de adición del ácido sulfúrico, que determina la velocidad de cristalización. Se ha descubierto que una técnica de cristalización "cúbica" modificada (ácido añadido a una velocidad creciente de acuerdo con una ecuación cúbica) proporciona cristales de sulfato de atazanavir mejor definidos, relativamente más grandes, junto con un intervalo de tamaño de partícula más estrecha y menos fina, que una cristalización con velocidad de adición constante. Se ha mostrado que el caudal de ácido inicial lento favorece el crecimiento de cristales sobre la nucleación secundaria. Por lo tanto, a medida que el área superficial aumenta con el tamaño de partícula, el lecho de siembra es capaz de aceptar el caudal de ácido creciente sin inducir nucleación secundaria. La velocidad de adición inicial lenta da tiempo a que los cristales crezcan más grandes, aumentando de tamaño medio. La cristalización cúbica proporciona una torta de filtro menos compresible, que ayuda en la eliminación de aguas madres y lavado de la torta eficaz, así como en proporcionar un producto secado más fácilmente con menos grumos duros que el producto cristalizado con una velocidad de adición constante.

El material del Patrón C se puede preparar, por ejemplo, por exposición de cristales en la Forma A a agua seguido de secado. El material del Patrón C también se puede formar por exposición de cristales en la Forma A a una humedad relativa elevada de más de aproximadamente un 95 % de HR, preferentemente de aproximadamente un 95 a aproximadamente un 100 % de HR (vapor de agua), durante al menos 24 horas, preferentemente de aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas. El material del Patrón C también se puede preparar por granulación en húmedo de la Forma A de sulfato de atazanavir para producir gránulos de sulfato de atazanavir y a continuación secar los gránulos.

La Forma E3 se puede preparar, por ejemplo, por suspensión de base libre de atazanavir en etanol, tratando la suspensión con ácido sulfúrico concentrado usando una relación molar de ácido:base libre en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,1:1, calentar la solución resultante de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 °C, sembrar la solución con cristales de sulfato de atazanavir en forma E3 humedecidos en etanol, tratar la mezcla con heptano (u otro disolvente tal como hexano o tolueno), filtrar, y secar para producir la Forma E3 de sulfato de atazanavir (solvato de trietanol). La etapa de siembra usará una cantidad de semillas para realizar la formación de cristales E3, por ejemplo una relación molar de semillas de sulfato de atazanavir E-3:base libre dentro del intervalo de aproximadamente 0,02:1 a aproximadamente 0,04:1.

Detalles adicionales con respecto a la preparación del sulfato de atazanavir adecuados para uso de acuerdo con la presente invención se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos 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, cargas (también denominadas "adyuvantes de compresión"), tensioactivos, revestimientos de película, y disolventes. Ejemplos algunos de estos ingredientes se exponen 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 cantidades de dichos

ingredientes a usar de acuerdo con la presente invención no son críticas y las puede determinar un experto en la materia.

5 Lubricantes adecuados para de acuerdo con la invención son estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de calcio, 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, y polietilenglicol. Sustancias de deslizamiento son dióxido de silicio, silicato de calcio, fosfato de calcio y talco.

10 Ejemplos de disgregantes adecuados para uso de acuerdo con la invención son, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, ácido algínico, dióxido de silicio coloidal, goma guar, silicato de magnesio y aluminio, poliacrilina potásica y alginato sódico.

15 Ejemplos de aglutinantes adecuados para de acuerdo con la invención son, pero no se limitan a, goma arábica, carbómero, dextrina, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, metilcelulosa, etil celulosa, acetato de celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, glucosa, lactosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, polivinil pirrolidona, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, ácido algínico, alginato sódico, zeína, cera de carnaúba, parafina, esperma de ballena, polietilenos y cera microcristalina.

20 Ejemplos de cargas adecuadas para uso de acuerdo con la invención son, pero no se limitan 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 de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares compresibles, azúcar de confitería, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, maltodextrina, polimetacrilatos, cloruro de potasio, cloruro sódico, sacarosa, 25 esferas de azúcar y talco.

De acuerdo con la invención, cuando los ingredientes se incorporan antes de la granulación, se mencionan como "intragranulares", es decir, dentro del gránulo. Cuando los ingredientes se incorporan después de la granulación, se mencionan como "extragranulares".

30 Se desvela 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. Por lo general, el volumen del espacio es al menos un 10 % del volumen total del gránulo, más habitualmente al menos un 50 % del volumen total del gránulo, e incluso más habitualmente al menos un 80 % del volumen total del gránulo. Para fines de claridad, el espacio ocupado por la 35 sección interna del gránulo no se debe confundir con el espacio vacío. Está ocupado por el sulfato de atazanavir, lubricante intragranular, y opcionalmente otros ingredientes.

Por lo general, el gránulo comprende de aproximadamente un 0,1 a un 15 % del lubricante intragranular, más habitualmente de aproximadamente un 1 a un 5 % del lubricante intragranular basado en el peso total del gránulo.

40 Por lo general el gránulo comprende de aproximadamente un 10 a un 99,9 % del sulfato de atazanavir, más habitualmente de aproximadamente un 30 a un 90 % del sulfato de atazanavir basado en el peso total del gránulo.

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

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

45 El gránulo puede comprender adicionalmente, por ejemplo, de aproximadamente un 1 a un 20 %, basado en el peso total del gránulo, de una carga.

Además, se desvela una composición que comprende una pluralidad de gránulos. Dicha composición puede existir en envases, por ejemplo, cuando los gránulos se preparan en una localización de fabricación y se comprimen en otra localización.

50 En un aspecto de la invención, se proporciona un comprimido fabricado por compresión 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.

El comprimido fabricado por compresión comprende de aproximadamente un 0,1 a un 10 % del lubricante

intragranular, más habitualmente de aproximadamente un 0,5 a un 8 % del lubricante intragranular, basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión.

5 Por lo general, el comprimido fabricado por compresión comprende de aproximadamente un 10 a un 99,9 % del sulfato de atazanavir, más habitualmente de aproximadamente un 30 a un 90 % del sulfato de atazanavir, basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión. El comprimido fabricado por compresión comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de atazanavir, presente en forma de sulfato de atazanavir. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo en el paciente, por ejemplo, una reducción sostenida en carga viral. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga viral, restauración y conservación de la función inmunológica, mejor
10 calidad de vida, y reducción morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie o simultáneamente. El término "paciente" incluye tantos a seres humanos como a otros mamíferos. La dosis habitual de atazanavir a administran a pacientes, por ejemplo seres humanos de aproximadamente 70 kilogramos ("kg") de peso corporal, es de aproximadamente 3 miligramos ("mg") a
15 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 al día, dividida preferentemente en 1 a 4 dosis individuales que, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño. Normalmente, los niños reciben la mitad de la dosis del adulto. La presente invención también incluye el tratamiento de una infección por VIH en un paciente, que
20 comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido fabricado por compresión de la invención.

Por lo general, el comprimido fabricado por compresión comprende de aproximadamente un 1 a un 20 %, más habitualmente de aproximadamente un 2 a un 12 %, basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión, de un disgregante.

25 Por lo general, el comprimido fabricado por compresión comprende de aproximadamente un 0 a un 10 %, más habitualmente de aproximadamente un 0,2 a un 6 %, basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión, de un aglutinante.

30 Por lo general, el comprimido fabricado por compresión comprende de aproximadamente un 5 a un 90 %, más habitualmente de aproximadamente un 15 a un 40 %, basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión, de una carga.

Por lo general, el comprimido fabricado por compresión comprende de aproximadamente un 0,1 a un 3 %, más habitualmente de aproximadamente un 0,2 a un 1,5 %, basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión, de un lubricante extragranular.

Además se desvela un comprimido fabricado por compresión que comprende:

- 35 (a) de aproximadamente un 10 a un 98,9 % del sulfato de atazanavir;
(b) de aproximadamente un 0,1 a un 10 % del lubricante intragranular; y
(c) de aproximadamente un 1 a un 20 % de un disgregante;

basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión.

40 Además se desvela un comprimido fabricado por compresión que comprende: sulfato de atazanavir, un lubricante intragranular, y un lubricante extragranular en el que dicho comprimido se prepara mediante granulación en húmedo en el que el sulfato de atazanavir y el lubricante intragranular se mezclan intragranularmente y el lubricante extragranular se añade extragranularmente. Un comprimido fabricado por compresión habitual en este aspecto comprende:

- 45 (a) de aproximadamente un 10 a un 98,9 % del sulfato de atazanavir;
(b) de aproximadamente un 0,1 a un 10 % del lubricante intragranular;
(c) de aproximadamente un 0,1 a un 3,0 % del lubricante extragranular y
(d) de aproximadamente un 1 a un 20 % de un disgregante;

basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión.

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

Ejemplos de composiciones de comprimido fabricado por compresión de acuerdo con la presente invención incluyen las siguientes, con dichos porcentajes basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión:

ES 2 449 074 T3

Ingrediente		%
Atazanavir (en forma de sal)	Mezclado Intragranularmente	56,9
Ácido esteárico		2,8
Celulosa microcristalina		7,4
Glicolato sódico de almidón		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,7
Celulosa microcristalina		Añadido Extragranularmente
Glicolato sódico de almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato de magnesio	0,75	

Ingrediente		%
Atazanavir (en forma de sal)	Mezclado Intragranularmente	57,0
Ácido esteárico		2,8
Celulosa microcristalina		7,3
Glicolato sódico de almidón		1,4
Crospovidona		2,1
Povidona		0,2
Celulosa microcristalina		Añadido Extragranularmente
Crospovidona	3,0	
Estearato de magnesio	1,0	

Ingrediente		%
Atazanavir (en forma de sal)	Mezclado Intragranularmente	48,8
Ácido esteárico		2,4
Celulosa microcristalina		6,4
Glicolato sódico de almidón		1,2
Crospovidona		1,2
HPC		0,6
Celulosa microcristalina		Añadido Extragranularmente
Glicolato sódico de almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato de magnesio	0,75	

Ingrediente		%
Atazanavir (en forma de sal)	Mezclado Intragranularmente	68,3
Ácido esteárico		3,4
Celulosa microcristalina		8,7
Glicolato sódico de almidón		1,7

(continuación)

Ingrediente		%
Crospovidona		2,5
Povidona		0,2
Celulosa microcristalina	Añadido Extragranularmente	11,2
Crospovidona		3,0
Estearato de magnesio		1,0

No de acuerdo con la invención:

Ingrediente		%
Atazanavir (en forma de sal)	Mezclado Intragranularmente	56,9
Ácido esteárico		1,8
Celulosa microcristalina		8,8
Glicolato sódico de almidón		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,4
Celulosa microcristalina		Añadido Extragranularmente
Glicolato sódico de almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato de magnesio	1	

5 Los comprimidos fabricados por compresión de la presente invención también pueden estar revestidos con una película. La concentración del revestimiento con película puede variar hasta aproximadamente un 10 % para complementar la cantidad del fármaco, y preferentemente de aproximadamente un 2,5 a aproximadamente un 3,5 %.
 10 Suspensiones de revestimiento con película habituales incluyen combinaciones de uno, dos o tres de los siguientes componentes: carboximetilcelulosa sodio, cera de carnaúba, acetato ftalato de celulosa, alcohol cetílico, azúcar de confitería, etil celulosa, gelatina, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, metil celulosa, cera microcristalina, Opadry y Opadry II, polimetacrilatos, alcohol de polivinilo, goma laca, sacarosa, talco, dióxido de titanio, y zeína.

15 En otro aspecto de la invención, uno o más agentes que tienen actividad anti-VIH se incluyen en el comprimido fabricado por compresión. Tal como se usa en el presente documento, el término "actividad anti-VIH" se refiere a que el agente tiene eficacia frente al virus del VIH. Se pueden seleccionar otros agentes, por ejemplo, entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH, inhibidores de unión al VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gemación o maduración del VIH, e inhibidores de la integrasa del VIH.

20 Otro aspecto de la invención es el comprimido fabricado por compresión en el que el otro agente es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH seleccionado entre el grupo que consiste en 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 tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina. Una dosificación habitual para el fármaco Truvada™ (emtricitabina - tenofovir disoproxil fumarato) es un comprimido de 200 mg de emtricitabina más 300 mg de tenofovir una vez al día. Una dosificación habitual para el fármaco Epzicom™ (abacavir - lamivudina) es 600 mg de sulfato de deabacavir y 300 mg de lamivudina. Las dosificaciones adecuadas para terapia de combinación con atazanavir las pueden determinar los expertos en la materia.

25 Otro aspecto de la invención es el comprimido fabricado por compresión en el que el otro agente es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH seleccionado entre el grupo que consiste en delavirdina, efavirenz, nevirapina y UK 453061 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Otro aspecto de la invención es el comprimido fabricado por compresión en el que el otro agente es un inhibidor de la proteasa del VIH seleccionado entre el grupo que consiste en amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Ritonavir es un fármaco preferente a usar en combinación con sulfato de atazanavir como otro agente que tiene actividad anti-VIH. Sin

embargo, ritonavir se usa más habitualmente como un agente de refuerzo para otro fármaco, por ejemplo, atazanavir. Cuando se administra como un refuerzo de inhibidores de proteasas, la dosificación varía por lo general de 100-400 mg dos veces al día o, si se usa como una parte de un régimen de una vez al día, 100-200 mg una vez al día.

5 Otro aspecto de la invención es el comprimido fabricado por compresión en el que el otro agente es un inhibidor de fusión del VIH seleccionado entre enfuvirtida o T-1249, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

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

15 Otro aspecto de la invención es el comprimido fabricado por compresión en el que el otro agente es el inhibidor de la integrasa raltegravir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En nombre químico de la sal potásica es sal 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-pirimidinacarboxamida monopotásica. 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 dosificaciones habituales para raltegravir en monoterapia son 100, 200, 400, y 600 mg administradas dos veces al día. Las dosificaciones adecuadas para terapia de combinación con atazanavir las pueden determinar los expertos en la materia.

20 La Tabla 1 incluye algunos agentes útiles para tratar infecciones por SIDA y VIH que pueden ser adecuados para uso de acuerdo con la presente invención como los otros agentes que tienen actividad anti-VIH, así como otros fármacos que se pueden coadministrar.

25

Tabla 1.

ANTIVIRALES		
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
097 (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa)	Hoechst/Bayer	infección por VIH, SIDA, ARC
Amprenavir 141 W94 GW 141 (inhibidor de la proteasa)	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, ARC
Abacavir (1592U89) GW 1592 (inhibidor de RT)	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, ARC
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	infección por VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	infección por VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Alfa Interferón VIH en combinación con Retrovir	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que Neutraliza pH de Interferón anómalo alfa Lábil	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas con SIDA

ES 2 449 074 T3

(continuación)

ANTIVIRALES		
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
BMS-232623 (CGP-73547) (inhibidor de la proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	infección por VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61755) (inhibidor de la proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	infección por VIH, SIDA, ARC
CI-1012	Warner-Lambert	infección por VIH-1
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Cidofovir	Gilead Science	retinitis CMV, herpes, virus del papiloma
Curdlan sulfato	AJI Pharma USA	infección por VIH
Inmunoglobulina de Citomegalovirus	MedImmune	retinitis CMV
Citoveno	Syntex	Riesgo en la división
Ganciclovir		CMV periférico, retinitis CMV
Delaviridina (inhibidor de RT)	Pharmacia-Upjohn	infección por VIH, SIDA, ARC
Sulfato de Dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	infección por VIH, SIDA, ARC
ddl Didesoxinosina	Bristol-Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450 (inhibidor de la proteasa)	AVID (Camden, NJ)	infección por VIH, SIDA, ARC
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRIN (inhibidor no nucleósido de RT)	DuPont Merck	infección por VIH, SIDA, ARC
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	infección por VIH
Emtricitabina (Emtriva [®]) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	infección por VIH, SIDA
Famciclovir	Smith Kline	herpes zóster, herpes simplex
FTC (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Emory University	infección por VIH, SIDA, ARC
GS 840 (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	infección por VIH, SIDA, ARC
HBY097 (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)	Hoechst Marion Roussel	infección por VIH, SIDA, ARC
Hipericina	VIMRx Pharm.	infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón Beta Humano Recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	retinitis CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas con VIH

ES 2 449 074 T3

(continuación)

ANTIVIRALES		
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Lamivudina, 3TC (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, ARC, además con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	infección por CMV
Nelfinavir (inhibidor de la proteasa)	Agouron Pharmaceuticals	infección por VIH, SIDA, ARC
Nevirapina (inhibidor de RT)	Boeheringer Ingleheim	infección por VIH, SIDA, ARC
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	inhibidor de VIH
Secuencia de Octapéptidos del Péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato Trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	retinitis CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690 (inhibidor de la 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 la proteasa)	Abbott	infección por VIH, SIDA, ARC
Saquinavir (inhibidor de la proteasa)	Hoffmann-LaRoche	infección por VIH, SIDA, ARC
Estavudina; d4T Didehidrodesoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	infecciones genitales por VHS y CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo 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
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 fusión viral
Trizivir [®]		infección por VIH, SIDA
Kaletra [®]	Abbott	infección por VIH, SIDA, ARC
INMUNOMODULADORES		
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wveth-Averst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado

ES 2 449 074 T3

(continuación)

INMUNOMODULADORES		
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
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	Bloquea la fusión del VIH con células CD4+
Gamma Interferón	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor de Estimulación de Colonias de Macrófagos y Granulocitos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor de Estimulación de Colonias de Macrófagos y Granulocitos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor de Estimulación de Colonias de Macrófagos y Granulocitos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulador de Partículas de Núcleo de VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 interleuquina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 interleuquina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
IL-2 interleuquina-2 (aldesleuquina)	Chiron	SIDA, aumento en recuentos de células en CD4
inmunoglobulina Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con ART
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 Dietil Ditio Carbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
Alfa-2 Interferón	Schering Plough	sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido Factor de Estimulación de Colonias de Granulocitos	Ciba-Geigy Corp. Amgen	sarcoma de Kaposi AIDS, en combination w/AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 Recombinante Soluble Humano CD4	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 Recombinante Soluble Humano	Biogen	SIDA, ARC
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche en combinación con AZT	sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC
T4 Soluble en SK y F106528	Smith Kline	infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	infección por VIH

(continuación)

INMUNOMODULADORES		
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Factor de Necrosis Tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con gamma Interferón
ANTIINFECCIOSOS		
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis Criptocócica, candidiasis
Comprimido de Nistatina Comprimido	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Omidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de Pentamidina (IM y IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexima	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de Pentamidina para Inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc diarrhea	Criptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina Recombinante Humana	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asoc. con terapia con AZT
Hormona de Crecimiento Humana Recombinante	Serono	Debilitamiento relacionado con SIDA, caquexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asoc. con SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Debilitamiento relacionado con SIDA
Nutrición Enteral Total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y mala adsorción relacionada con SIDA

5 Cuando otro agente que tiene actividad anti-VIH se incluye en el comprimido fabricado por compresión, éste se puede incluir dentro de la misma fase como el sulfato de atazanavir o su formulación, es decir, en forma de un comprimido de una sola pieza, o se puede incluir dentro de otra fase, es decir, un comprimido de capas múltiples. Cuando se incluye en un comprimido de una sola pieza, el otro agente se puede mezclar intragranularmente con el sulfato de atazanavir con su formulación o añadir extragranularmente. Cuando se incluye en un comprimido de capas múltiples, el sulfato de atazanavir está en una capa y el otro agente (o agentes) están en otra capa, por ejemplo, bicapa. Como alternativa, cuando más de un agente distinto que tiene actividad anti-VIH se combina con sulfato de atazanavir, por ejemplo, ritonavir, emtricitabina y tenofovir, en un comprimido de capas múltiples, puede ser deseable separar determinados agentes mediante su incorporación en capas separadas.

Además, se desvela un proceso para preparar gránulos que comprende:

- (a) mezclar sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular para una primera mezcla;
- (b) granular (por ejemplo, por granulación en húmedo) la primera mezcla en presencia de un fluido (por ejemplo, agua, etanol, solución de hidroxipropil celulosa, espuma de hidroxipropil celulosa, solución de povidona) para formar gránulos húmedos;
- (c) retirar al menos una porción del líquido de los gránulos húmedos para formar gránulos secos. Por lo general, el procedimiento comprende adicionalmente ajustar el tamaño (por ejemplo, moler) del granulado seco para formar granulados con tamaño ajustado, comprimir los gránulos de tamaño ajustado en un comprimido fabricado por compresión y revestir el comprimido fabricado por compresión con un revestimiento con una película para

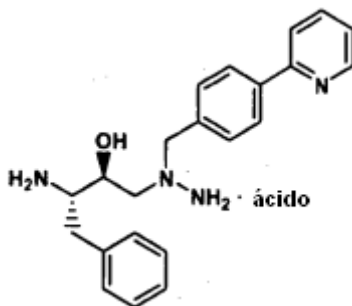
formar un comprimido revestido, comprimido.

- La granulación en húmedo se puede realizar, por ejemplo, usando mezcladores de granulación, tales como una mezcladora de granulación de alta cizalla de 10 l de Fielder, un granulador de baja cizalla, un granulador de tambor o de bandeja, y un granulador de lecho fluido. La granulación también se puede conseguir realizando granulación en seco (sin fluido) usando un procedimiento de compactación con rodillos. 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 la Patente de Estados Unidos N° 7.011.702 presentada el 14 de marzo de 2006. La etapa de secado se puede realizar, por ejemplo, usando un secador de lecho fluido WSG-15 de Glatt o una secadora de bandeja. La etapa de ajuste del tamaño (por ejemplo, molienda) se puede realizar, por ejemplo, usando molinos tales como un molino Comilo o un molino Fitz. Las etapas de mezcla se pueden realizar en una mezcladora de mezcla en V o una mezcladora de cinta. La etapa de compresión para formar el comprimido se puede realizar, por ejemplo, usando diversas prensas que incluyen una prensa beta, prensa F de una sola estación o una Korsh de 6 estaciones. El revestimiento de película se puede realizar, por ejemplo, en un revestidor de Columna Glatt o en una bandeja de revestidor Hi más pequeño de 22,86 cm 30,48 cm (9" 12").
- Los siguientes ejemplos representan realizaciones preferentes de la invención.

Ejemplo de Referencia 1

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 - Forma A)

A.

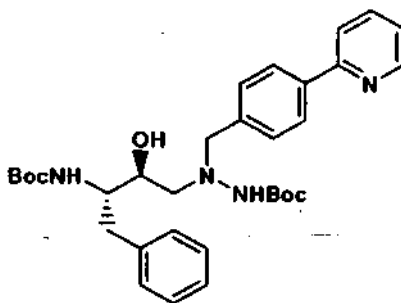


20

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

25

A un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 1000 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

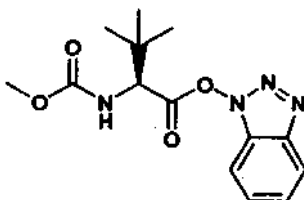


30

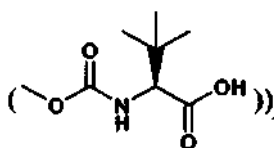
(100 g, 0,178 mol), y CH₂Cl₂ (500 ml; 5 ml/g de entrada de triamina protegida) (preparada tal como se describe en Z. Xu y col., Process Research and Development for an Efficient Synthesis of the HIV Protease Inhibitor BMS-232,632, Organic Process Research and Development, 6, 323-328 (2002)) y la suspensión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

Se añade ácido clorhídrico concentrado (68 ml, 0,82 moles, 4,6 equiv.) a la mezcla de reacción a una velocidad de modo que la temperatura de la mezcla de reacción permanezca entre 5 y 30 °C. La mezcla de reacción se calienta de 30 a 40 °C y se agita hasta que se considera que la reacción está completa por ensayo de HPLC.

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

B.

5

(Éster Activo de N-metoxicarbonil-L-terc-leucina

A un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 3000 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 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (60,8 g, 0,450 mol, 2,53 equiv.), y N-etil N'-dimetilaminopropil carbodiimida (EDAC) (82,0 g, 0,430 mol, 2,42 equiv.), seguido de CH₂Cl₂ (880 ml; 8,8 ml/g de entrada de triamina protegida) y la mezcla se agita a temperatura ambiente (18-25 °C) hasta que la formación del éster activo se completa, tal como se considera por 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)

Fosfato potásico dibásico anhidro (K₂HPO₄; 226 g., 1,30 mol, 7,30 equiv. con respecto a triamina protegida) se disuelve en 1130 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 a la vez que se mantiene la agitación y una temperatura del recipiente 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 que la reacción de acoplamiento es completa por HPLC.

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

La fase orgánica rica en producto se lava con NaH₂PO₄ 1 M (880 ml; pH = 1,5; 8,8 ml/g de entrada de triamina protegida; 5 moles equiv. con respecto a triamina protegida), se permitió que las fases se separaran, y la fase acuosa consumida se retira.

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

La fase orgánica rica se lava con NaH₂PO₄ al 5 % (450 ml, 4,5 ml/g de entrada de triamina protegida; pH = 4,3), se permitió que las fases se separaran y la fase acuosa consumida se retira.

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

La concentración de base libre del título en disolución es de 120 a 150 mg/ml con un rendimiento calculado en el procedimiento de un 95-100 % en moles.

D. Intercambio de Disolvente a partir de CH₂Cl₂ en Acetona/N-Metilpirrolidona

5 A la solución de base libre rica en Parte C en un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 3000 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 basado en el ensayo de cuantificación en el procedimiento). 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; 500 ml de acetona (4-5 ml/g de base libre de la Parte C) se añaden a la solución concentrada y la mezcla se destila hasta un volumen de aproximadamente 400 ml o inferior.

10 La adición y destilación de acetona se repitió hasta que el ensayo en curso indicó que el nivel de CH₂Cl₂ había alcanzado el punto final objetivo. En el volumen de cristalización, el contenido de CH₂Cl₂ en la solución orgánica rica es de un 0,77 % en 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 la base libre. La solución se filtra finamente a través de un filtro de 10 micrómetros o más fino a la vez que se mantiene la temperatura de 40 a 50 °C. El filtro pulido se aclara con acetona (125 ml, 1,0 ml/g de base libre) y el aclarado se añade a la solución de base libre rica en acetona/N-metilpirrolidona que se usa en la siguiente etapa.

15 E. Sal de 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

Aproximadamente un 10 % (2 g) de la carga total de ácido sulfúrico concentrado (19 g, 1,10 equiv.) se añade a la solución de base libre de acetona/N-metilpirrolidona de la Parte D, a la vez que se mantiene la temperatura a 40-50 °C, a través de adición en la subsuperficie.

20 La mezcla de reacción se siembra con un 5,0 % en peso (con respecto a la base libre calculada en disolución) de sal de sulfato. La mezcla sembrada se agita a 40-50 °C durante al menos 30 minutos tiempo durante el cual la sal de sulfato comenzó a cristalizar tal como se pone en evidencia al aumentar la opacidad de la mezcla durante este tiempo.

25 El ácido sulfúrico restante (17,8 g) se añade durante aproximadamente 5 h en cinco etapas de acuerdo con el siguiente protocolo, definido con una ecuación cúbica, a la vez que se mantiene la temperatura a 40-50 °C. La velocidad de cada etapa de adición se determina de acuerdo con la ecuación cúbica que se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

30 Después de completar la adición de H₂SO₄, la suspensión se enfría a 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 agua madre se recicla según sea 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 a NMT 55 °C al vacío hasta que LOD < 1 % para producir un material cristalino.

Detalles adicionales sobre la preparación y caracterización de este compuesto se desvelan en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

35 Ejemplo de Referencia 2**Sulfato de Atazanavir – Material de Patrón C****Procedimiento A:**

Cristales en la Forma A de sulfato de atazanavir (preparados tal como se describe en el Ejemplo 1) (25,33 g) se suspendieron en 200 ml de agua y la mezcla se agita mecánicamente para producir un gel espeso que se seca.

40 La mezcla seca se muele con una espátula para producir material de Patrón C.

Detalles adicionales sobre la preparación y caracterización de este compuesto se desvelan en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

Procedimiento B:

45 Cristales en la Forma A de sulfato de atazanavir se granulan en húmedo usando una cantidad suficiente de agua (aproximadamente un 40 % en p/p) en una mezcladora de granulados adecuada. La masa húmeda se seca en un horno. Se ajusta al tamaño del producto usando un tamiz adecuado.

Detalles adicionales sobre la preparación y caracterización de este compuesto se desvelan en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

Ejemplo de Referencia 3**Sulfato de Atazanavir - Forma E3 (Solvato de Trietanol)**

5 Base libre de atazanavir (preparará tal como se describe en el Ejemplo 1, Parte C) (3,0 g, 4,26 mmol) se suspende en etanol seco con una graduación del 100 % (20,25 ml, 6,75 ml/g de base libre) en un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 100 ml, equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y un embudo de adición de líquidos de compensación de presión.

10 H₂SO₄ concentrado (0,25 ml, 0,46 g, 4,69 mmol, 1,1 equiv.) se añade a la suspensión de base libre de atazanavir que se mantiene a 20-25 °C. La solución resultante (agua de un 0,2 a un 1,0 % en KF) se filtra finamente (papel Whatman N° 1), el filtro se aclara con 2,25 ml de etanol absoluto y el aclarado 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 cristales en la Forma E3 (por exposición de cristales en la Forma E3 a temperatura ambiente), y la mezcla se agita durante 15 min. 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 etanol : heptano a 1:1. La torta de producto se lava con 46 ml (1 ml/g de base libre) de heptano. El producto resultante se seca al vacío a 40-50 °C hasta que tiene un valor de LOD = 0,97 %.

15 Detalles adicionales sobre la preparación y caracterización de este compuesto se desvelan en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

Ejemplo 4**Comprimidos de Sulfato de Atazanavir**

20 Para uso en los ejemplos restantes, el sulfato de atazanavir se preparó siguiendo procedimientos básicamente tales como los que se han descrito en los Ejemplos 1-3.

Se preparó un comprimido fabricado por compresión que tiene una dosis de 300 mg (en forma de Base Libre) que tiene la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (en forma de sal de sulfato)	Intragranular	56,9
Ácido esteárico		2,8
Celulosa microcristalina		7,4
Glicolato sódico de almidón		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,7
Celulosa microcristalina		Extragranular
Glicolato sódico de almidón	3	
Crospovidona	2	
Estearato de magnesio	0,75	
Revestimiento: Opadry II, basado en un revestimiento de un 3 %		

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

30 La mezcla intragranular se transfirió a una mezcladora de alta cizalla, por ejemplo, Diosna o Glatt-Fuji de 65 l. se preparó una solución de hidroxipropil celulosa ("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 mayor que un 70 %. El peso de HPC varió de un 0,5 – 3 % en p/p de peso seco de mezcla intragranular, el agua para fabricar la solución de HPC varió de un 30 – 38 % en p/p de peso seco de mezcla intragranular. La granulación del polvo intragranular con espuma de HPC se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad de impulsión a 90 - 200 RPM (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezcladora de alta cizalla), velocidad de la cuchilla a 1300 - 1770 RPM. Después de finalizar la adición de la cantidad calculada de solución de HPC en forma de espuma, se realizó el amasado en húmedo sin detener la

35

mezcladora de alta cizalla. El tiempo de amasado en húmedo varió de 0,5 - 2 min.

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

Se ajustó el tamaño de la granulación seca a través de un tamiz de 1 milímetro ("mm").

- 5 La granulación molida se mezcló con celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y crospovidona extragranulares calculados en una mezcladora de tipo volteador durante 250 revoluciones. A continuación se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

10 A continuación, se formaron comprimidos de la mezcla final resultante para obtener un peso y una dureza del comprimido deseados (por lo general de acuerdo con los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad del Comprimido). La mezcla final también se puede usar para fabricar cualquier otra forma de dosificación oral tal como cápsulas, gránulos, polvos o microgránulos.

15 Una suspensión de revestimiento con Opadry II (sólidos al 18 % en p/p) se preparó para revestir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de revestimiento. Un revestidor (Glatt, Thomas Engineering, o Vector) se usó para revestir los comprimidos hasta una ganancia de peso del comprimido de un 2 - 3,5 % en p/p, que fue suficiente.

20 Los comprimidos revestidos de película de sulfato de atazanavir formados de este modo tenían perfil de liberación excelente, de aproximadamente un 95 % después de 45 minutos, que es similar las cápsulas de Reyataz (sulfato de atazanavir), de acuerdo con los Capítulos Generales de la USP: <1092> EL PROCEDIMIENTO DE DISOLUCIÓN: DESARROLLO Y VALIDACIÓN; los perfiles de disolución in vitro de productos de liberación inmediata por lo general muestran un aumento gradual que alcanza de un 85 % a un 100 % de aproximadamente 30 a 45 minutos.

Procedimientos alternativos para fabricar los comprimidos incluyen, por ejemplo:

A) Procedimiento para mezclar ingredientes intragranulares:

25 1. Procedimiento de mezcla en 2 etapas en una mezcladora de tipo volteador. En primer lugar, una porción de sulfato de atazanavir (50 % del peso total de sulfato de atazanavir) y ácido esteárico se mezcló durante 5 - 15 min. En segundo lugar, todos los atazanavir sulfato, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y crospovidona restantes se añadieron a la mezcla de sulfato de atazanavir/Ácido esteárico y se mezcló durante 10 min.

30 2. Un procedimiento de mezcla alta cizalla. En primer lugar, una porción de sulfato de atazanavir se mezcló con ácido esteárico en una mezcladora de alta cizalla de tamaño adecuado (velocidad de impulsión a 50 - 350 RPM). A continuación, todos los atazanavir sulfato, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y crospovidona restantes se añadieron a la mezcla de sulfato de atazanavir/Ácido esteárico y se mezcló. Como alternativa, todos los ingredientes se añadieron y se mezclaron en la mezcladora de alta cizalla en la etapa 1.

B) Incorporación de HPC

- 35 1. HPC se añadió en forma de polvo seco y se mezcló con otros ingredientes en la mezcla intragranular. Se añadió agua, en lugar de espuma de HPC, durante la granulación.
2. HPC se disolvió en agua, y se añadió solución de HPC durante la granulación.

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

Ejemplo 5

Comprimidos de Sulfato de Atazanavir

- 40 - Se preparó un comprimido fabricado por compresión que tiene una dosis de 300 mg (en forma de Base Libre) que tiene la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (en forma de sal)	Intragranular	57,0
Ácido esteárico		2,8
Celulosa microcristalina		7,3
Glicolato sódico de almidón		1,4
Crospovidona		2,1
Povidona		0,2

(continuación)

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Celulosa microcristalina	Extragranular	25,2
Crospovidona		3,0
Estearato de Magnesio		1,0

Revestimiento: Opadry II, basado en un revestimiento de un 3 %

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

10 La mezcla intragranular se transfirió a una mezcladora de alta cizalla, por ejemplo, Diosna o Glatt-Fuji de 65 l. La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad de impulsión a 90 - 200 RPM (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezcladora de alta cizalla), velocidad de la cuchilla a 1300 - 1770 RPM. Después de finalizar la adición de la cantidad de agua calculada, se realizó el amasado en húmedo sin detener la mezcladora de alta cizalla. El tiempo de amasado en húmedo varió de 0,5 - 2 min.

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

Se ajustó el tamaño de la granulación seca a través de un tamiz con un tamaño de 1 mm.

La granulación molida se mezcló con celulosa microcristalina y crospovidona extragranulares calculados en una mezcladora de tipo volteador durante 250 revoluciones. A continuación se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

20 A continuación, se formaron comprimidos de la mezcla final resultante para obtener un peso y una dureza del comprimido deseados (por lo general de acuerdo con los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad del Comprimido).

25 Una suspensión de revestimiento con Opadry II (sólidos al 18 % en p/p) se preparó para revestir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de revestimiento. Un revestidor (Glatt, Thomas Engineering, o Vector) se usó para revestir los comprimidos hasta una ganancia de peso del comprimido de un 2 - 3,5 % en p/p, que fue suficiente.

Ejemplo 6

Comprimidos de Sulfato de Atazanavir

30 Se preparó un comprimido fabricado por compresión que tiene una dosis de 300 mg (en forma de Base Libre) que tiene la siguiente composición.

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

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

La mezcla intragranular se transfirió a una mezcladora de alta cizalla, por ejemplo, Diosna o Glatt-Fuji de 65 l. 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 mayor que un 70 %. El peso de HPC varió de un 0,5 – 3 % en p/p de peso seco de mezcla intragranular, el agua para fabricar la solución de HPC varió de un 30 – 38 % en p/p de peso seco de mezcla intragranular. La granulación del polvo intragranular con espuma de HPC se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad de impulsión a 90 - 200 RPM (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezcladora de alta cizalla), velocidad de la cuchilla a 1300 - 1770 RPM. Después de finalizar la adición de la cantidad calculada de solución de HPC en forma de espuma, se realizó el amasado en húmedo sin detener la mezcladora de alta cizalla. El tiempo de amasado en húmedo varió de 0,5 - 2 min.

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

Se ajustó el tamaño de la granulación seca a través de un tamiz de 1 mm.

La granulación molida se mezcló con celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y crospovidona extragranulares calculados en una mezcladora de tipo volteador durante 250 revoluciones. A continuación se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

A continuación, se formaron comprimidos de la mezcla final resultante para obtener un peso y una dureza del comprimido deseados (por lo general de acuerdo con los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad del Comprimido).

Una suspensión de revestimiento con Opadry II (sólidos al 12-18 % en p/p) se preparó para revestir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de revestimiento. Un revestidor adecuado se usó para revestir los comprimidos hasta una ganancia de peso del comprimido de un 2 - 3,5 % en p/p, que fue suficiente.

Ejemplo 7

30 Comprimidos de Sulfato de Atazanavir

Se preparó un comprimido fabricado por compresión que tiene una dosis de 300 mg (en forma de Base Libre) que tiene la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (en forma de sal)	Intragranular	68,3
Ácido esteárico		3,4
Celulosa microcristalina		8,7
Glicolato sódico de almidón		1,7
Crospovidona		2,5
Povidona		0,2
Celulosa microcristalina		Extragranular
Crospovidona	3,0	
Estearato de Magnesio	1,0	
Revestimiento: Opadry II, basado en un revestimiento de un 3 %		

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

5 La mezcla intragranular se transfirió a una mezcladora de alta cizalla, por ejemplo, Diosona o Glatt-Fuji de 65 l. La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad de impulsión a 90 - 200 RPM (dependiendo del tamaño del lote y del tipo de mezcladora de alta cizalla), velocidad de corte a 1300 - 1770 RPM. Después de finalización de la adición de la cantidad de agua calculada, se realizó el amasado en húmedo sin detener la mezcladora de alta cizalla. El tiempo de amasado en húmedo varió de 0,5 - 2 min.

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

Se ajustó el tamaño de la granulación seca a través de un tamiz de 1 mm.

10 La granulación molida se mezcló con celulosa microcristalina y crospovidona extragranulares calculados en una mezcladora de tipo volteador, por ejemplo, mezcladora en V, durante 250 revoluciones. A continuación se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

15 A continuación, se formaron comprimidos de la mezcla final resultante para obtener un peso y una dureza del comprimido deseados (por lo general de acuerdo con los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad del Comprimido).

Una suspensión de revestimiento con Opadry II (sólidos al 18 % en p/p) se preparó para revestir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de revestimiento. Un revestidor adecuado se usó para revestir los comprimidos hasta una ganancia de peso del comprimido de un 2 - 3,5 % en p/p, que fue suficiente.

Ejemplo de Referencia 8

20 **Comprimidos de Sulfato de Atazanavir**

Se preparó un comprimido fabricado por compresión que tiene una dosis de 300 mg (en forma de Base Libre) que tiene la siguiente composición.

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

25 La preparación de comprimidos de atazanavir comenzó mezclando los ingredientes intragranulares. En primer lugar, una porción de sulfato de atazanavir (34 % del peso total de sulfato de atazanavir) y dióxido de silicio se mezcló en una mezcladora de tipo volteador, por ejemplo, mezcladora en V, durante 2 minutos. La mezcla se transfirió a una mezcladora de alta cizalla, por ejemplo, Diosona o Glatt-Fuji de 65 l, y se añadió la cantidad restante de API, y se mezcló durante 1 min (cuchilla impulsora a 600 RPM, cuchilla a 1300 RPM). Se añadieron celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, crospovidona y HPC, y se mezcló adicionalmente durante 2 minutos (cuchilla impulsora a 600 RPM, cuchilla a 1300 RPM).

30 La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad de impulsión a 400 RPM, velocidad de la cuchilla a 1300 RPM. Después de finalizar la adición de agua, se realizó el amasado en húmedo durante 2,5 minutos sin detener la mezcladora de alta cizalla.

La granulación en húmedo se secó a un nivel en el que la pérdida durante el secado no fue superior a un 3 % en p/p.

Se ajustó el tamaño de la granulación seca a través de un tamiz de 1 mm.

35 La granulación molida se mezcló con celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y crospovidona extragranulares calculados en una mezcladora de tipo volteador durante 420 revoluciones. A continuación se añadió

estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 126 revoluciones.

A continuación, se formaron comprimidos de la mezcla final resultante para obtener un peso y una dureza del comprimido deseados (por lo general de acuerdo con los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad del Comprimido).

5 Ejemplo comparativo 9

Comprimidos de Sulfato de Atazanavir

Se preparó un comprimido fabricado por compresión que tiene una dosis de 300 mg (en forma de Base Libre) que tiene la siguiente composición.

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

10 La preparación de comprimidos de atazanavir comenzó mezclando los ingredientes intragranulares. Los ingredientes intragranulares se añadieron a una mezcladora de alta cizalla, por ejemplo, Diosona o Glatt-Fuji de 65 l, el mismo orden que en la tabla y se mezcló durante 2 minutos (cuchilla impulsora a 600 RPM, cuchilla a 1200 RPM).

La granulación del polvo intragranular con agua se realizó a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad de impulsión a 300 RPM, velocidad de la cuchilla a 1200 RPM. Después de finalizar la adición de agua, se realizó el amasado en húmedo durante 0,5 minutos sin detener la mezcladora de alta cizalla.

15 La granulación en húmedo se secó a un nivel en el que la pérdida durante el secado no fue superior a un 3 % en p/p.

Se ajustó el tamaño de la granulación seca a través de un tamiz de 1 mm.

La granulación molida se mezcló con celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y crospovidona extragranulares calculados en una mezcladora de tipo volteador, por ejemplo, mezcladora en V, durante 420 revoluciones. A continuación se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 126 revoluciones.

20 A continuación, se formaron comprimidos de la mezcla final resultante para obtener un peso y una dureza del comprimido deseados (por lo general de acuerdo con los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad del Comprimido).

Ejemplo 10

Propiedades de Disolución

25 Los comprimidos fabricados por compresión de los Ejemplos 4 y 9 se sometieron a ensayo para propiedades de disolución. Los medios de disolución fueron tampón de citrato 50 milimolar ("mM"), pH 2,8; 1000 ml; las condiciones de disolución son velocidad de la pala a 50 RPM, 37 °C.

30 La disolución se expresa como un % de lo reivindicado en la etiqueta disuelto, es una expresión común usada en la técnica 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 % de lo reivindicado en la etiqueta disuelto	Ejemplo 4 % de lo reivindicado en etiqueta disuelto
0	0	0
5	64	59

(continuación)

Tiempo, min.	Ejemplo Comparativo 9 % de lo reivindicado en la etiqueta disuelto	Ejemplo 4 % de lo reivindicado en etiqueta disuelto
10	78	76
15	84	83
20	87	88
30	90	93
45	91	96
60	91	97

De manera bastante sorprendente, se encontró que, mediante la incorporación intragranularmente de un lubricante, que se observaron mejores propiedades de disolución a medida que el tiempo de disolución progresaba. Por ejemplo, en tiempos de disolución de hasta aproximadamente 20 minutos, la velocidad de disolución era básicamente equivalente, mientras que a tiempos de disolución más largos, por ejemplo, 45 y 60 minutos, la velocidad de disolución del comprimido fabricado por compresión de acuerdo con la invención era significativamente más elevada, por ejemplo, más elevada en un 6,6 % a los 60 minutos. Además, se encontró que la preparación de los gránulos de acuerdo con la presente invención era básicamente más eficaz cuando se incluía el lubricante intragranular. Se observó una adherencia del material significativamente menor en el equipo de cizallamiento.

10 Ejemplo 11

Comprimidos de Combinación de Sulfato de Atazanavir

Se preparó un comprimido bicapa comprimido que tiene una dosis de atazanavir (sulfato de atazanavir) 300 mg (en forma de Base Libre) en una capa con emtricitabina/tenofovir DF (200 mg/300 mg) en otra capa que tiene la siguiente composición.

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 sódico de 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 Se siguió un procedimiento básicamente como el que se ha descrito en el Ejemplo 4 para fabricar el comprimido. La formulación de sulfato de atazanavir se comprimó en forma de un comprimido de una capa en una bicapa con emtricitabina/tenofovir DF en otra capa para obtener el peso y dureza deseados del comprimido (por lo general de acuerdo con los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad del Comprimido).

20 Se preparó un comprimido de una sola pieza comprimido que tiene una dosis de atazanavir (sulfato de atazanavir) 300 mg (en forma de Base Libre) con emtricitabina/tenofovir DF (200 mg/300 mg) que tiene la composición mencionada anteriormente. Se siguió un procedimiento básicamente tal como el que se describe en el Ejemplo 4 para fabricar el comprimido en el que la formulación de emtricitabina/tenofovir DF se combinó con el atazanavir en la etapa de mezcla inicial.

25 La formulación de sulfato de atazanavir/emtricitabina/tenofovir DF se comprimó en forma de un comprimido de una sola capa para obtener el peso y la dureza deseados del comprimido (por lo general de acuerdo con los Capítulos Generales de la USP: <1216> Friabilidad del Comprimido).

30 Para un experto en la materia será evidente que la presente invención no está limitada a la descripción o a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que se puede realizar de otras formas específicas sin apartarse de las características esenciales de los mismos. Por lo tanto se desea que la descripción y los ejemplos en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos.

Además, aunque se han desvelado específicamente otros determinados agentes que tienen actividad anti-VIH, se pueden incluir agentes distintos a los que se desvelan específicamente en las composiciones de la presente invención. Además, en las composiciones de la presente invención se pueden incluir más de un agente distinto que tenga actividad anti-VIH.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido fabricado por compresión que comprende gránulos que contienen sulfato de atazanavir y de un 0,1 a un 10 % basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión de 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; en el que el lubricante intragranular se selecciona entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de calcio, 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.
- 10 2. Un comprimido fabricado por compresión de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende de un 0,5 a un 8 % del lubricante intragranular basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión.
3. Un comprimido fabricado por compresión de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende de un 10 a un 99,9 % de sulfato de atazanavir, basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión.
- 15 4. Un comprimido fabricado por compresión de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende de un 30 a un 90 % de sulfato de atazanavir, basado en el peso total del comprimido fabricado por compresión.
5. Un comprimido fabricado por compresión de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende adicionalmente uno o más agentes que tienen actividad anti-VIH.
6. Un comprimido fabricado por compresión de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el otro agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.
- 20 7. Un comprimido fabricado por compresión de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el otro agente es ritonavir.