

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 408**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2011 E 11791161 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2640362**

54 Título: **Composiciones terapéuticas que comprenden rilpivirina HCl y tenofovir disoproxil fumarato**

30 Prioridad:

19.11.2010 US 415600 P

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

09.12.2014

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (50.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404 , US y
JANSSEN R&D IRELAND (50.0%)

72 Inventor/es:

OLIYAI, REZA;
WISER, LAUREN y
MENNING, MARK

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 524 408 T3

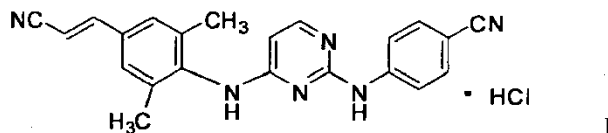
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 terapéuticas que comprenden rilpivirina HCl y tenofovir disoproxil fumarato

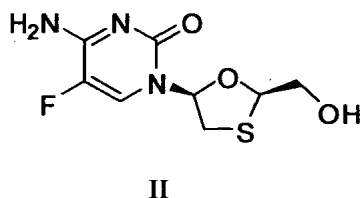
5 **Antecedentes de la invención**

El clorhidrato de rilpivirina HCl (RPV), un nuevo fármaco en investigación para el tratamiento de la infección por el VIH, tiene la siguiente fórmula I:

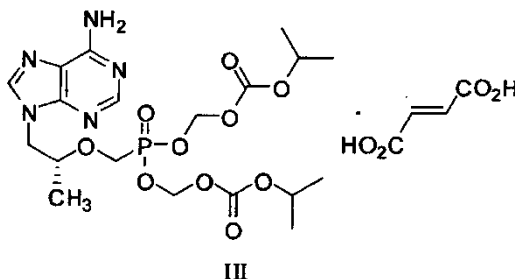


10 Es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI) de segunda generación con una semivida más larga y un mejor perfil de efectos secundarios en comparación con otros INNTI comerciales, incluyendo efavirenz.

15 La emtricitabina (FTC) es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa que tiene la siguiente fórmula II:



20 La emtricitabina está presente como principio activo en EMTRIVA® (emtricitabina) cápsulas, TRUVADA® (emtricitabina y tenofovir DF) comprimidos y ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) comprimidos, que se comercializan para el tratamiento de la infección por VIH. El tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF o TDF) es un inhibidor de la transcriptasa inversa que tiene la siguiente fórmula III:



25 El tenofovir DF también está presente como principio activo en VIREAD® (tenofovir DF) comprimidos, TRUVADA® (emtricitabina y tenofovir DF) comprimidos y ATRIPLA® (efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF) comprimidos.

30 Actualmente se está estudiando en ensayos clínicos una combinación de rilpivirina HCl, emtricitabina y tenofovir DF para el tratamiento de la infección por VIH (por ejemplo TMC278-C209-TiDP6: Un ensayo clínico en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 no tratados previamente que compara TMC278 con efavirenz en combinación con tenofovir + emtricitabina en www.clinicaltrials.gov/ct2/show/-NCT00540449?term=TMC278&rank=10). En los estudios clínicos actuales esta combinación se administra como dos comprimidos: un comprimido que contiene rilpivirina HCl, siendo el segundo comprimido el producto comercial TRUVADA® (emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg).

35 Sería deseable un producto de combinación de dosis fija que contenga rilpivirina HCl, emtricitabina y tenofovir DF en una forma farmacéutica oral sólida. Tal combinación de dosis fija proporcionaría al paciente una administración cómoda de una vez al día. Los estudios clínicos han demostrado altos niveles de cumplimiento y satisfacción con el tratamiento, con terapias de gran actividad antirretroviral (TARGA) sencillas una vez al día, lo que tiene como resultado la supresión duradera del ARN del VIH-1.

40 La publicación de solicitud de patente internacional WO 2005/021001 discute un proceso de cogranulación en húmedo para preparar un único comprimido que comprende rilpivirina HCl, emtricitabina y tenofovir DF. Desgraciadamente, la estabilidad química de tenofovir DF se ve afectada en presencia de rilpivirina HCl. Por lo tanto, la formulación proporcionada por el proceso de cogranulación en húmedo discutido en el documento WO 45 2005/021001 no es ideal para uso clínico humano.

Actualmente existe una necesidad de un producto de combinación de dosis fija que contenga rilpivirina HCl, emtricitabina y tenofovir DF. Idealmente, el producto de combinación de dosis fija proporcionará estabilidad química adecuada para los principios activos y sería de un tamaño aceptable como una forma de dosis unitaria. Además, sería beneficioso para que la forma de dosis fija produjese concentraciones plasmáticas humanas de cada uno de los tres agentes equivalentes a las concentraciones plasmáticas producidas por la administración de los agentes individuales.

Sumario de la invención

El solicitante ha descubierto una formulación única de múltiples capas de rilpivirina HCl, emtricitabina y tenofovir DF que proporciona estabilidad química adecuada para los principios activos, así como concentraciones plasmáticas de los tres agentes equivalentes a las concentraciones plasmáticas producidas mediante la administración de Emtriva (emtricitabina 200 mg) cápsulas), Viread (tenofovir DF 300 mg) comprimidos y un tercer comprimido que contiene rilpivirina HCl que se está evaluando actualmente en ensayos clínicos. Además, las formulaciones de múltiples capas individuales identificadas por el solicitante proporcionan una exposición al fármaco similar, medida por el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática, cuando se administran con y sin alimentos en comparación con la administración de los componentes individuales con alimentos. La administración de los componentes individuales sin alimentos mostró una disminución en la exposición a rilpivirina (AUC) de un 21 % en comparación con la administración de los componentes individuales con alimento. Tener una restricción de la administración por los alimentos sólo puede complicar el régimen de administración y comprometer el cumplimiento del paciente con la administración.

Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un comprimido que comprende una primera capa y una segunda capa en la que; a) la primera capa comprende rilpivirina HCl; b) la segunda capa comprende tenofovir DF y c) el comprimido comprende además emtricitabina.

En una realización, la invención proporciona un método para tratar la infección por VIH en un ser humano que comprende administrar al ser humano un comprimido de la invención, en el que el AUC de rilpivirina logrado después de la administración al ser humano alimentado no es más de aproximadamente un 25 % mayor que el AUC de rilpivirina logrado cuando se administraba al ser humano en ayunas.

En una realización, la invención proporciona un método para tratar la infección por VIH en un ser humano que comprende administrar al ser humano un comprimido de la invención, en el que la $C_{m\acute{a}x}$ de rilpivirina lograda después de la administración al ser humano alimentado no es más de aproximadamente un 25 % mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ de rilpivirina lograda cuando se administraba al ser humano en ayunas.

En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH, en el que el AUC de rilpivirina logrado después de la administración al ser humano alimentado no es más de aproximadamente un 25 % mayor que el AUC de rilpivirina logrado cuando se administraba al ser humano en ayunas.

En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH, en el que la $C_{m\acute{a}x}$ de rilpivirina lograda después de la administración al ser humano alimentado no es más de aproximadamente un 25 % mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ de rilpivirina lograda cuando se administraba al ser humano en ayunas.

En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

En una realización, la invención proporciona el uso de un comprimido como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-32 para la preparación de un medicamento para tratar la infección por VIH en un ser humano.

La invención también proporciona procedimientos descritos en la presente memoria para preparar comprimidos de la invención, así como nuevas mezclas intermedias que son útiles para preparar comprimidos de la invención.

Los comprimidos de la invención representan un avance en el desarrollo de la terapia multi-fármaco para el tratamiento de infecciones virales tales como el VIH.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra un comprimido de la invención.

La Figura 2 ilustra un comprimido de la invención.

La Figura 3 ilustra un comprimido de la invención.

La Figura 4 es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de un comprimido representativo de la invención que se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 5 es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de un comprimido representativo de la invención

que se describe en el Ejemplo 2.

La Figura 6 es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de un comprimido representativo de la invención que se describe en el Ejemplo 3.

5 La Figura 7 ilustra el porcentaje de degradación de TDF total a lo largo del tiempo medido en el Ejemplo Comparativo 1.

La Figura 8 ilustra el porcentaje de degradación de TDF total a lo largo del tiempo medido en el Ejemplo Comparativo 4.

La Figura 9 ilustra el porcentaje de RPV disuelta medido en el Ejemplo 5.

10 Descripción detallada

15 Como se usa en la presente memoria con respecto a los métodos de la invención, la administración a un ser humano "alimentado" significa la administración de un comprimido de la invención a un ser humano en los 5 minutos siguientes al consumo por el ser humano de una comida normal de 300 a 600 calorías y con aproximadamente 10 a aproximadamente 15 gramos de grasa.

20 Como se usa en la presente memoria con respecto a los métodos de la invención, la administración a un ser humano "en ayunas" incluye la administración de un comprimido de la invención a un ser humano que no ha consumido alimentos en el período de tiempo de aproximadamente 8 horas antes de la administración del comprimido hasta aproximadamente 4 horas después de la administración del comprimido.

25 Como se usa en la presente memoria, cuando un comprimido de la invención comprende una capa que está "sustancialmente libre" de un componente dado significa que menos del 5 % del peso total del componente dado presente en el comprimido se encuentra en esa capa. En una realización de la invención, cuando un comprimido de la invención comprende una capa que está "sustancialmente libre" de un componente dado significa que menos del 1 % del peso total del componente dado presente en el comprimido se encuentra en esa capa.

30 Los valores específicos enumerados a continuación para los intervalos y los términos son sólo a modo ilustrativo; no excluyen otros valores.

En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la segunda capa comprende emtricitabina.

En una realización, la invención proporciona un comprimido que comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de rilpivirina HCl.

35 En una realización, la invención proporciona un comprimido que comprende $200 \pm 10,0$ mg de emtricitabina.

En una realización, la invención proporciona un comprimido que comprende $300 \pm 15,0$ mg de tenofovir DF.

40 En una realización de la invención, la primera capa comprende además uno o más diluyentes, disgregantes, aglutinantes o lubricantes.

En una realización de la invención, el peso total de la primera capa en el comprimido de la invención es de 275 ± 75 mg.

45 En una realización de la invención, el peso total de la primera capa en el comprimido es mayor que 225 mg.

En una realización de la invención, el peso total de la primera capa en el comprimido de la invención es de 275 ± 50 mg.

50 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa comprende lactosa monohidrato, povidona, croscarmelosa sódica, polisorbato 20, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

55 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa comprende un agente alcalinizante. En una realización de la invención el agente alcalinizante se selecciona de croscarmelosa sódica, carbonato de calcio, hidróxido de sodio, óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio), hidróxido de aluminio, dihidroaluminio, carbonato de sodio, hidróxidosulfato de aluminio y magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio, hidróxidos de amonio, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, piperazina, acetato de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, maleato de sodio y succinato de sodio y mezclas de los mismos.

60 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa comprende croscarmelosa sódica y polisorbato 20.

65

- En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa comprende lactosa monohidrato, povidona, croscarmelosa sódica, polisorbato 20, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
- 5 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la segunda capa comprende celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica.
- En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la segunda capa comprende lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
- 10 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa está en contacto con la segunda capa.
- 15 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención que comprende además una tercera capa que está entre y que separa la primera capa y la segunda capa. En una realización, la tercera capa comprende lactosa monohidrato o celulosa microcristalina o una mezcla de los mismos.
- En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa es un recubrimiento pelicular que cubre la segunda capa.
- 20 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa es un recubrimiento pelicular polimérico que cubre completamente la segunda capa.
- 25 En una realización, la invención proporciona un comprimido que comprende además un recubrimiento pelicular. En una realización, el recubrimiento pelicular comprende 34 ± 12 mg de Opadry II púrpura 33G100000.
- En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que al menos aproximadamente 5,4 por ciento en peso de la primera capa es croscarmelosa sódica y al menos aproximadamente 63,3 por ciento en peso de la primera capa es lactosa monohidrato.
- 30 En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que menos de aproximadamente 12,2 por ciento en peso de la primera capa es clorhidrato de rilpivirina.
- 35 En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que menos de aproximadamente 12 por ciento en peso de la primera capa es clorhidrato de rilpivirina.
- En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 230 mg.
- 40 En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 240 mg.
- En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 250 mg.
- 45 En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 260 mg.
- 50 En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 270 mg.
- En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 280 mg.
- 55 En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 290 mg.
- En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 300 mg.
- 60 En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 325 mg y es menor de aproximadamente 325 mg.
- 65

En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 300 mg y es menor de aproximadamente 325 mg.

5 En una realización, la invención proporciona un comprimido en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 290 mg y es menor de aproximadamente 310 mg.

En una realización, la invención proporciona un comprimido preparado como se describe en la presente memoria.

10 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa comprende:

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	$27,5 \pm 1,4$
Celulosa microcristalina	$60,0 \pm 3$
Polisorbato 20	$0,4 \pm 0,02$
Croscarmelosa sódica	$16,1 \pm 0,8$

y la segunda capa comprende:

15

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	200 ± 10
Tenofovir DF	300 ± 15
Celulosa microcristalina	$150 \pm 7,5$
Croscarmelosa sódica	60 ± 3

En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa comprende:

Ingrediente	Capa (% p/p)	Total por comprimido (% p/ p)	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	9,2	2,4	27,5
Celulosa microcristalina	20,0	5,2	60,0
Lactosa monohidrato	63,3	16,5	189,8
Povidona	1,1	0,3	3,3
Polisorbato 20	0,1	0,03	0,4
Croscarmelosa sódica	5,4	1,4	16,1
Estearato de magnesio	1,0	0,3	3,0

20 y la segunda comprende:

Ingrediente	Capa (% p/p)	Total por comprimido (% p/ p)	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	17,6	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	9,4	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	5,9	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	7,1	5,2	60,0
Estearato de magnesio	1,2	0,9	10,0.

En una realización, la invención proporciona un comprimido que comprende una primera capa que comprende:

Ingrediente	Capa (% p/p)	Total por comprimido (% p/ p)	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	9,2	2,4	27,5
Celulosa microcristalina	20,0	5,2	60,0
Lactosa monohidrato	63,3	16,5	189,8
Povidona	1,1	0,3	3,3
Polisorbato 20	0,1	0,03	0,4
Croscarmelosa sódica	5,4	1,4	16,1
Estearato de magnesio	1,0	0,3	3,0

25

una segunda capa que comprende:

Ingrediente	Capa (% p/p)	Total por comprimido (% p/ p)	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	17,6	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	9,4	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	5,9	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	7,1	5,2	60,0
Estearato de magnesio	1,2	0,9	10,0

5 y una tercera capa que está entre y que separa la primera capa y la segunda capa que comprende $150 \pm 8,0$ mg de celulosa microcristalina o lactosa monohidrato, o una mezcla de los mismos.

En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa consiste en:

Ingrediente	Capa (% p/p)	Total por comprimido (% p/ p)	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	9,2	2,4	27,5
Celulosa microcristalina	20,0	5,2	60,0
Lactosa monohidrato	63,3	16,5	189,8
Povidona	1,1	0,3	3,3
Polisorbato 20	0,1	0,03	0,4
Croscarmelosa sódica	5,4	1,4	16,1
Estearato de magnesio	1,0	0,3	3,0

10 y la segunda capa consiste en:

Ingrediente	Capa (% p/p)	Total por comprimido (% p/ p)	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	17,6	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	9,4	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	5,9	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	7,1	5,2	60,0
Estearato de magnesio	1,2	0,9	10,0.

En una realización, la invención proporciona un comprimido que comprende una primera capa que consiste en:

Ingrediente	Capa (% p/p)	Total por comprimido (% p/ p)	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	9,2	2,4	27,5
Celulosa microcristalina	20,0	5,2	60,0
Lactosa monohidrato	63,3	16,5	189,8
Povidona	1,1	0,3	3,3
Polisorbato 20	0,1	0,03	0,4
Croscarmelosa sódica	5,4	1,4	16,1
Estearato de magnesio	1,0	0,3	3,0

15 una segunda capa consiste en:

Ingrediente	Capa (% p/p)	Total por comprimido (% p/ p)	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	17,6	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	9,4	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	5,9	4,3	50,0

Croscarmelosa sódica	7,1	5,2	60,0
Estearato de magnesio	1,2	0,9	10,0

y una tercera capa que está entre y que separa la primera capa y la segunda capa que comprende $150 \pm 8,0$ mg de celulosa microcristalina o lactosa monohidrato, o una mezcla de los mismos.

- 5 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa es un recubrimiento pelicular que cubre la segunda capa y en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de rilpivirina HCl y la segunda capa comprende:

Ingrediente	Capa (% p/p)	Total por comprimido (% p/ p)	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	17,6	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	9,4	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	5,9	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	7,1	5,2	60,0 y
Estearato de magnesio	1,2	0,9	10,0.

- 10 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa es un recubrimiento pelicular que cubre la segunda capa y en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de rilpivirina HCl y la segunda capa consiste en:

Ingrediente	Capa (% p/p)	Total por comprimido (% p/ p)	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	23,5	17,4	200,0
Tenofovir DF	35,3	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	17,6	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	9,4	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	5,9	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	7,1	5,2	60,0
Estearato de magnesio	1,2	0,9	10,0.

- 15 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa comprende:

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	2,4	27,5
Celulosa microcristalina	5,2	60,0
Lactosa monohidrato	16,5	189,8
Povidona	0,3	3,3
Polisorbato 20	0,03	0,4
Croscarmelosa sódica	1,4	16,1
Estearato de magnesio	0,3	3,0

y la segunda capa comprende:

20

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	5,2	60,0
Estearato de magnesio	0,9	10,0.

En una realización, la invención proporciona un comprimido que comprende una primera capa que comprende:

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	2,4	27,5
Celulosa microcristalina	5,2	60,0
Lactosa monohidrato	16,5	189,8
Povidona	0,3	3,3
Polisorbato 20	0,03	0,4
Croscarmelosa sódica	1,4	16,1
Estearato de magnesio	0,3	3,0

una segunda capa que comprende:

5

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	5,2	60,0
Estearato de magnesio	0,9	10,0

y una tercera capa que está entre y que separa la primera capa y la segunda capa que comprende $150 \pm 8,0$ mg de celulosa microcristalina o lactosa monohidrato, o una mezcla de los mismos.

10 En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa consiste en:

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	2,4	27,5
Celulosa microcristalina	5,2	60,0
Lactosa monohidrato	16,5	189,8
Povidona	0,3	3,3
Polisorbato 20	0,03	0,4
Croscarmelosa sódica	1,4	16,1
Estearato de magnesio	0,3	3,0

y la segunda capa consiste en:

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	5,2	60,0
Estearato de magnesio	0,9	10,0.

15

En una realización, la invención proporciona un comprimido que comprende una primera capa que consiste en:

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	2,4	27,5
Celulosa microcristalina	5,2	60,0
Lactosa monohidrato	16,5	189,8
Povidona	0,3	3,3
Polisorbato 20	0,03	0,4

Croscarmelosa sódica	1,4	16,1
Estearato de magnesio	0,3	3,0

una segunda capa consiste en:

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	5,2	60,0
Estearato de magnesio	0,9	10,0

- 5 y una tercera capa que está entre y que separa la primera capa y la segunda capa que comprende $150 \pm 8,0$ mg de celulosa microcristalina o lactosa monohidrato, o una mezcla de los mismos.

En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa es un recubrimiento pelicular que cubre la segunda capa y en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de rilpivirina HCl y la segunda capa comprende:

10

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	5,2	60,0 y
Estearato de magnesio	0,9	10,0.

En una realización, la invención proporciona un comprimido de la invención en el que la primera capa es un recubrimiento pelicular que cubre la segunda capa y en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de rilpivirina HCl y la segunda capa consiste en:

15

Ingrediente	% p/p	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	17,4	200,0
Tenofovir DF	26,1	300,0
Celulosa microcristalina	13,0	150,0
Lactosa monohidrato	7,0	80,0
Almidón pregelatinizado	4,3	50,0
Croscarmelosa sódica	5,2	60,0 y
Estearato de magnesio	0,9	10,0.

Los comprimidos de la invención pueden incluir uno o más vehículos aceptables. El vehículo(s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos. Como se usa en la presente memoria, el término vehículo incluye excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, conservantes, agentes tensioactivos, agentes dispersantes y similares. Por ejemplo, véase Handbook of Pharmaceutical Excipients (APhA Publications, Washington, DC), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. El término vehículo también incluye agentes tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Además, estos términos incluyen los valores mencionados en este documento, así como los valores de acuerdo con la práctica ordinaria.

20

25

Los comprimidos de la invención también pueden comprender un recubrimiento pelicular que cubre una parte o la totalidad del comprimido. Los recubrimientos peliculares son conocidos en la técnica y pueden estar compuestos de materiales poliméricos hidrófilos, pero no se limitan a, materiales polisacáridos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), poli(alcohol vinílico-co-etilenoglicol) y otros polímeros hidrosolubles. Aunque el material hidrosoluble incluido en el recubrimiento pelicular de la presente invención puede incluir un único material polímero, también se puede formar usando una mezcla de más de un polímero. En una realización de la invención, el recubrimiento pelicular comprende Opadry II 33G100000 púrpura,

30

que está disponible de Colorcon.

Los comprimidos de la invención pueden presentarse convenientemente en forma de forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en Remington Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA), la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo(s) con el vehículo que constituye uno o más componentes accesorios.

Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente estar recubiertos, por ejemplo con un recubrimiento pelicular polimérico que puede comprender opcionalmente un compuesto de fórmula I.

La figura 1 muestra una sección transversal de un comprimido (101) de la invención. El comprimido incluye una primera capa (103) que comprende rilpivirina HCl. El comprimido también incluye una segunda capa (105) que comprende tenofovir DF. La primera y segunda capa puede comprender además cada una de ellas emtricitabina.

La figura 2 muestra una sección transversal de un comprimido (101) de la invención. El comprimido incluye una primera capa (103) que comprende rilpivirina HCl. El comprimido también incluye una segunda capa (105) que comprende tenofovir DF y una tercera capa (107) que es inerte. La primera y segunda capa puede comprender además cada una de ellas emtricitabina.

La figura 3 muestra una sección transversal de un comprimido (101) de la invención. El comprimido incluye una primera capa (109) que comprende rilpivirina HCl y una segunda capa (105) que comprende tenofovir DF y emtricitabina, en el que la primera capa (109) es un recubrimiento que cubre la segunda capa (105).

Ejemplos comparativos

Ejemplo Comparativo 1. Preparación y evaluación de la estabilidad de la formulación de cogranulación en húmedo de FTC, RPV y TDF

Se utilizó un único proceso de cogranulación en húmedo para formular FTC, RPV, y TDF, basado en la composición de la formulación de TRUVADA® (emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg) y la formulación clínica de fase 3 de RPV. Puesto que un proceso de cogranulación en húmedo tiene la ventaja de la facilidad de fabricación, suele ser frecuentemente el método de primera elección para desarrollar productos FDC. La dosis baja de RPV y el uso de excipientes comunes en VIREAD® (tenofovir DF), TRUVADA® (emtricitabina 200 mg / tenofovir DF 300 mg) y EMTRIVA® (emtricitabina) hacían posible que la combinación FTC/RPV/TDF fuera susceptible de un proceso de granulación en húmedo de una sola capa. Uno de los retos era mantener la estabilidad de TDF en presencia de un tensioactivo.

Las composiciones y los parámetros de procesamiento de las formulaciones de cogranulación en húmedo se resumen en la Tabla CE1.1 y CE1.2, respectivamente. La granulación en húmedo se llevó a cabo en presencia y ausencia de tensioactivos no iónicos (poloxámero 188 y polisorbato 20).

Tabla CE1.1

	% p/p				
	3639-182	3639-183	3866-1	3866-2	3866-22
Ingredientes intragranulares					
Rilpivirina HCl	3,6	3,6	3,6	3,6	2,75
Emtricitabina	26,3	26,3	26,3	26,3	20,0
Tenofovir disoproxil fumarato	39,5	39,5	39,5	39,5	30,0
Celulosa microcristalina, NF (102)	14,2	22,2	22,2	22,6	15,0
Polisorbato 20	0,4	0,4			
Poloxámero 188			0,4		
Hidroxipropilcelulosa		2,0	2,0	2,0	
Croscarmelosa sódica, NF	2,5	2,5	2,5	2,5	3,0
Lactosa monohidrato (DCL-11)	5,0				
Lactosa monohidrato, NF, 310 Regular / Triturado					8,0
Almidón pregelatinizado, NF	5,0				5,0
Ingredientes extragranulares					
Celulosa microcristalina, NF (102)					12,25
Croscarmelosa sódica, NF	2,5	2,5	2,5	2,5	3,0
Estearato de magnesio, NF	1,0	1,00	1,00	1,0	1,0

Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Peso total del comprimido	760 mg	760 mg	760 mg	760 mg	1000 mg

Tabla CE1.2

Número de lote	Tamaño de lote (g)	Cantidad intragranular (g)	Agua para la granulación		Hora de la adición de agua	Amasado en húmedo	Media geométrica del diámetro del tamaño de las partículas (µm)	LOD (%)
			(g)	(%)				
3639-182	800	772	277,5	36	08:30	1	169	0,74
3639-183	800	772	277,6	38	07:49	1	187	0,56
3866-1	800	772	275,0	36	08:27	1	226	0,49
3866-2	800	772	275,0	36	08:00	1	204	0,56
3866-22	800	670	175,0	41	05:19	0	207	0,96

- 5 Los comprimidos no recubiertos se envasaron con 3 g de desecante de gel de sílice y se almacenaron en cámaras de estabilidad a 50 °C y 40 °C/75 % HR para someter a las muestras de comprimidos a unas condiciones de estrés y acelerar la velocidad de degradación para tener una indicación de la estabilidad a largo plazo de los comprimidos en condiciones ambientales (25 °C/60 % HR). Los estudios de preformulación han demostrado que TDF sufre hidrólisis en una solución acuosa y en un grado menor en el estado sólido después de la exposición a la humedad y el calor.
- 10 Los productos de degradación son mono-POC PMPA, isopropanol, dióxido de carbono y formaldehído. La velocidad y el grado de degradación de TDF en las formulaciones de cogranulación en húmedo fue significativamente mayor que en TRUVADA® comercial (emtricitabina 200 mg / tenofovir DF 300 mg) comprimidos comerciales. El total de las impurezas y productos de degradación relacionados con TDF aumentó hasta más del 4 % después de 2 semanas a 50 °C. Varios intentos para mejorar la estabilidad química de TDF en las formulaciones de cogranulación en húmedo mediante la eliminación del tensioactivo o mediante el aumento de las concentraciones de celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado fracasaron en mejorar la estabilidad de la formulación. Estos resultados demuestran que un proceso de cogranulación en húmedo no es ideal para uso clínico humano. Los datos de estabilidad a 50 °C se resumen en la figura 7. Todas las formulaciones muestran una mayor tasa de degradación de TDF que en TRUVADA® (emtricitabina 200 mg / tenofovir DF 300 mg) comprimidos.
- 15
- 20 Como se ilustra a continuación en el Ejemplo 6 los comprimidos representativos de la invención superan el problema de la estabilidad reducida de TDF existente en la coformulación en húmedo anterior.

Ejemplo Comparativo 2. Preparación de la Formulación 1

- 25 La formulación 1 se fabricó mezclando FTC, RPV y TDF junto con excipientes y, a continuación, se granularon en seco utilizando un proceso de granulación en seco, el cual emplea un compactador de rodillos y molino. Los gránulos se mezclan con excipientes extragranulares y se comprimen en núcleos de comprimidos, que a continuación son recubiertos con película. Los parámetros de la composición para la formulación de cogranulación en seco (Formulación 1) se resumen en la Tabla CE2.1.
- 30

Tabla CE2.1

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos de FTC/RPV/TDF (mg/comprimido)
Emtricitabina	200,0
Rilpivirina clorhidrato	27,5 ^a
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300,0 ^b
Celulosa microcristalina	218,4
Croscarmelosa sódica	85,0
Estearato de magnesio	19,1
Peso del núcleo del comprimido	850,0
Ingredientes del recubrimiento pelicular	
Opadry II púrpura 33G100000	25,5
Peso total del comprimido	875,5

a Equivalente a 25,0 mg de rilpivirina base libre
b Equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil

Ejemplo Comparativo 3. Preparación de la Formulación 2

- 35 La Formulación 2 se preparó utilizando dos procesos de granulación separados en los que rilpivirina HCl se granuló en húmedo mediante un proceso de granulación en lecho fluido y emtricitabina y tenofovir DF se co-granularon en un proceso de granulación en húmedo de alta cizalla. Esta formulación se ha diseñado para utilizar la formulación de

rilpivirina HCl intragranular y el proceso de granulaci3n en lecho fluido utilizado para preparar el comprimido RPV que ahora se est1 evaluando en los ensayos cl1nicos de Fase 3. La mezcla de polvo de emtricitabina/tenofovir DF fue producida usando el proceso y la composici3n intragranular utilizada en la fabricaci3n de TRUVADA® (emtricitabina 200 mg/tenofovir DF 300 mg). Las dos granulaciones se mezclaron a continuaci3n junto con el lubricante, se comprimi3 en una sola capa del comprimido y, a continuaci3n, se recubri3 con pel1cula. Los par1metros de la composici3n de la Formulaci3n 2 se resumen en la Tabla CE3.1.

Tabla CE3.1

Ingrediente	F3rmula unitaria para comprimidos de FTC/RPV/TDF (mg/comprimido)
Emtricitabina	200,0
Rilpivirina clorhidrato	27,5 ^a
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300,0 ^b
Celulosa microcristalina	212,7
Lactosa monohidrato	135,1
Povidona	3,3
Almid3n pregelatinizado	50,0
Polisorbato 20	0,4
Croscarmelosa s3dica	61,1
Estearato de magnesio	10,0
Peso del n1cleo del comprimido	1000,0
Ingredientes del recubrimiento pelicular	
	30,0
Opadry II p1rpura 33G100000	
Peso total del comprimido	1030,0

a Equivalente a 25,0 mg de rilpivirina base libre
b Equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil

10 Ejemplo Comparativo 4. Estabilidad de la Formulaci3n 1 y la Formulaci3n 2

La identificaci3n y las concentraciones de los principios activos y los productos de degradaci3n se determinaron usando un m3todo de HPLC, que emplea una columna C-12 de 4,6 x 250 mm (tama1o de part1cula 4 μm) para la separaci3n cromatogr1fica por cromatograf1a de fase inversa usando una fase m3vil que consiste en tamp3n acetato de amonio y acetonitrilo con un gradiente de eluci3n durante aproximadamente 60 minutos. Muestras compuestas de 10 comprimidos se disolvieron y se diluyeron a concentraciones finales de aproximadamente 0,08 mg/ml de RPV, 0,64 mg/ml de FTC y 0,96 mg/ml de TDF con una soluci3n de tamp3n fosfato pH 3:acetonitrilo:metanol 4:3:3. La concentraci3n y el contenido de productos de degradaci3n de FTC, RPV y TDF se determinaron mediante HPLC utilizando la normalizaci3n del 1rea y patrones de referencia externos a una longitud de onda de 262 nm. Los datos de estabilidad de 30 comprimidos almacenados a 40 °C/75 % HR en frascos sellados por inducci3n que contienen 3 g de desecante gel de s1lice se resumen en la Figura 8.

En el Ejemplo Comparativo 5 siguiente, se evaluaron las biodisponibilidades de la Formulaci3n 1 y la Formulaci3n 2 de los Ejemplos Comparativos 2 y 3. Las Formulaciones 1 y 2 no lograron demostrar la bioequivalencia de rilpivirina con un 1rea bajo la curva (AUC) y unos niveles de C_{m1x} significativamente mayores que los obtenidos con el comprimido de rilpivirina que ahora se est1 evaluando en ensayos cl1nicos. En consecuencia, la concentraci3n plasm1tica humana de rilpivirina producida por la Formulaci3n 1 y la Formulaci3n 2 no es equivalente a la concentraci3n plasm1tica de la rilpivirina producida en los ensayos cl1nicos actuales. Un comprimido representativo de la invenci3n demostr3 la propiedad benefica de proporcionar una concentraci3n plasm1tica de rilpivirina que es equivalente a la concentraci3n plasm1tica producida en los ensayos cl1nicos actuales (V3ase el Ejemplo 5 m1s adelante).

35 Ejemplo Comparativo 5. Biodisponibilidad de la Formulaci3n 1 y la Formulaci3n 2

Se realiz3 un estudio cl1nico para evaluar la biodisponibilidad y bioequivalencia de las Formulaciones 1 y 2 en relaci3n con la coadministraci3n de los componentes individuales, administr1ndose todos los tratamientos en estado alimentado. Las Formulaciones 1 y 2 fracasaron en demostrar la bioequivalencia de rilpivirina con un 1rea bajo la curva (AUC) y unos niveles de C_{m1x} significativamente mayores que los obtenidos con el comprimido de rilpivirina que ahora se est1 evaluando en ensayos cl1nicos de fase 3. Por el contrario, el AUC y los niveles de C_{m1x} de emtricitabina y tenofovir de las Formulaciones 1 y 2 fueron bioequivalentes a las formulaciones comerciales de EMTRIVA® (emtricitabina) y VIREAD® (tenofovir DF), respectivamente. Los niveles de exposici3n significativamente m1s altos de rilpivirina observados con las Formulaciones 1 y 2 en el estudio de bioequivalencia pueden ser debidos a las interacciones f1sico-qu1micas directas entre rilpivirina HCl y emtricitabina o tenofovir DF. Estos resultados sugieren que la formulaci3n y el proceso de fabricaci3n requieren modificaciones significativas para lograr las exposiciones de rilpivirina deseadas.

Parámetro FC de RPV	Prueba	Referencia	% GMR (IC 90 %)
Formulación 1	166 (25 %)	109 (28 %)	154 (147, 161)
$C_{m\acute{a}x}$	3685 (22 %)	2742 (29 %)	136 (130, 143)
$AUC_{\acute{u}ltimo}$	4005 (23 %)	3021 (32 %)	135 (129, 142)
AUC_{inf}			
Formulación 2			
$C_{m\acute{a}x}$	163 (24 %)	109 (28 %)	151 (144, 158)
$AUC_{\acute{u}ltimo}$	3659 (24 %)	2742 (29 %)	135 (129, 141)
AUC_{inf}	3983 (24 %)	3021 (32 %)	134 (128, 141)

$C_{m\acute{a}x}$: ng/ml, AUC : ng*h/ml

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

5

Ejemplo 1. Síntesis de un comprimido bicapa representativo de la invención

10

En una realización de la invención, el procedimiento de fabricación puede dividirse en varios segmentos: granulación en lecho fluido y secado de rilpivirina HCl, granulación en húmedo de alta cizalla de emtricitabina y tenofovir DF, molienda y mezcla de cada granulación, formación de comprimidos bicapa, recubrimiento pelicular de los comprimidos a granel y acondicionamiento. El procedimiento por pasos se detalla a continuación. Para adaptarse a las capacidades del equipo, el producto en proceso se puede granular y secarse en múltiples porciones, las cuales se combinan a continuación antes de las etapas de molienda y mezcla final. Como se ilustra en la Figura 4, un comprimido representativo de la invención se puede preparar como sigue.

15

Granulación en lecho fluido de rilpivirina HCl

20

1) Pesar rilpivirina HCl y los excipientes (lactosa monohidrato y croscarmelosa sódica). Corregir el peso de rilpivirina HCl basado en el factor de contenido de fármaco, con una reducción concomitante en el peso de lactosa monohidrato.

25

2) Pesar agua purificada, polisorbato 20 y povidona. Mezclar en 2 pasos en un recipiente de acero inoxidable para formar el líquido aglutinante de granulación. En primer lugar, añadir povidona, a continuación, añadir polisorbato 20 y mezclar hasta que esté completamente disuelto.

30

3) Añadir rilpivirina HCl, lactosa monohidrato y croscarmelosa sódica al granulador de lecho fluido/secador y fluidizar el lecho para pre-mezclar los componentes.

4) Pulverizar todo el volumen de la solución de aglutinante mientras se mantiene la fluidización del lecho de polvo.

35

Molturado y mezcla de la mezcla de rilpivirina

6) Transferir el granulado seco a través de un molino para la reducción del tamaño de las partículas.

40

7) Añadir los gránulos molidos secos, así como la lactosa monohidrato extragranular, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica y mezclar en un mezclador.

8) Añadir estearato de magnesio extragranular y mezclar.

45

Granulación en húmedo de emtricitabina/tenofovir DF

9) Pesar emtricitabina, tenofovir DF y los excipientes (almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y estearato de magnesio). Corregir el peso de tenofovir DF y emtricitabina basado en el factor de contenido de fármaco y ajustar correspondientemente el peso de la lactosa monohidrato.

50

10) Añadir emtricitabina, tenofovir DF y los excipientes intragranulares (almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y lactosa monohidrato) al granulador de alta cizalla/mezclador y mezclar con el impulsor ajustado a baja velocidad.

55

11) Añadir agua a la mezcla seca mientras se mezcla con el impulsor (mezclador) y granulador (cortador) para formar la granulación en húmedo. Después de la adición de agua, humedecer la masa para completar la

formación de los gránulos.

12) Molturar el material granulado húmedo.

5 Secado de lecho fluidizado

13) Transferir la granulación húmeda a la secadora de lecho fluido y secar los gránulos hasta un contenido de humedad adecuado determinado por la pérdida por desecación (LOD).

10 Molturado y mezcla de la mezcla de emtricitabina/tenofovir DF

14) Transferir los gránulos secos y el excipiente extragranular (croscarmelosa sódica) y pasar a través de un molino para la reducción del tamaño de las partículas.

15 15) Mezclar la mezcla.

16) Añadir estearato de magnesio a la mezcla y mezclar.

20 Formación de comprimidos

17) Comprimir la mezcla en polvo final de emtricitabina/tenofovir DF seguido de la mezcla en polvo final de rilpivirina hasta el peso y dureza objetivos en una comprimidora para fabricación de comprimidos bicapa.

25 Recubrimiento pelicular

18) Recubrir con recubrimiento pelicular los núcleos de los comprimidos no recubiertos con una suspensión acuosa de Opadry II púrpura 33G100000 hasta el peso objetivo.

30 **Ejemplo 2. Síntesis de un comprimido tricapa representativo de la invención**

En una realización de la invención, el procedimiento de fabricación puede dividirse en varios segmentos: granulación en lecho fluido y secado de rilpivirina HCl, granulación en húmedo de alta cizalla de emtricitabina y tenofovir DF, molienda y mezcla de cada granulación, formación de comprimidos tricapa, recubrimiento pelicular de los comprimidos a granel y acondicionamiento. El procedimiento por pasos se detalla a continuación. Para adaptarse a las capacidades del equipo, el producto en proceso se puede granular y secarse en múltiples porciones, las cuales se combinan a continuación antes de las etapas de molienda y mezcla final. Como se ilustra en la Figura 5, un comprimido representativo de la invención se puede preparar como sigue.

40 Granulación en lecho fluido de rilpivirina HCl

1) Pesar rilpivirina HCl y los excipientes (lactosa monohidrato y croscarmelosa sódica). Corregir el peso de rilpivirina HCl basado en el factor de contenido de fármaco, con una reducción concomitante en el peso de lactosa monohidrato.

2) Pesar agua purificada, polisorbato 20 y povidona. Mezclar en 2 pasos en un recipiente de acero inoxidable para formar el líquido aglutinante de granulación. En primer lugar, añadir povidona, a continuación, añadir polisorbato 20 y mezclar hasta que esté completamente disuelto.

3) Añadir rilpivirina HCl, lactosa monohidrato y croscarmelosa sódica al granulador de lecho fluido/secador y fluidizar el lecho para pre-mezclar los componentes.

4) Pulverizar toda la cantidad de la solución de aglutinante mientras se mantiene la fluidización del lecho de polvo para garantizar un crecimiento uniforme de los gránulos.

5) Después de la adición de la solución, secar los gránulos en el granulador de lecho fluido/secador hasta un contenido de humedad adecuado determinado por la pérdida por desecación (LOD).

60 Molturado y mezcla de la mezcla de rilpivirina

6) Transferir el granulado seco a través de un molino para la reducción del tamaño de las partículas.

7) Añadir los gránulos molidos secos, así como la lactosa monohidrato extragranular, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica y mezclar en un mezclador.

8) Añadir estearato de magnesio extragranular y mezclar.

Granulación en húmedo de emtricitabina/tenofovir DF

5 9) Pesar emtricitabina, tenofovir DF y los excipientes (almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y estearato de magnesio). Corregir el peso de tenofovir DF y emtricitabina basado en el factor de contenido de fármaco y ajustar correspondientemente el peso de la lactosa monohidrato.

10 10) Añadir emtricitabina, tenofovir DF y los excipientes intragranulares (almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y lactosa monohidrato) al granulador de alta cizalla/mezclador y mezclar con el impulsor ajustado a baja velocidad.

11) Añadir agua a la mezcla seca mientras se mezcla con el impulsor (mezclador) y granulador (cortador) para formar la granulación en húmedo. Después de la adición de agua, humedecer la masa para completar la formación de los gránulos.

15 12) Molturar el material granulado húmedo.

Secado de lecho fluidizado

20 13) Transferir la granulación húmeda a la secadora de lecho fluido y secar los gránulos hasta un contenido de humedad adecuado determinado por la pérdida por desecación (LOD).

Molturado y mezcla de la mezcla de emtricitabina/tenofovir DF

25 14) Transferir los gránulos secos y el excipiente extragranular (croscarmelosa sódica) y pasar a través de un molino para la reducción del tamaño de las partículas.

15) Mezclar la mezcla.

30 16) Añadir estearato de magnesio a la mezcla y mezclar.

Formación de comprimidos

35 17) Comprimir la mezcla en polvo final de emtricitabina/tenofovir DF seguido de la mezcla en polvo final de rilpivirina hasta el peso y dureza objetivos en una comprimidora para fabricación de comprimidos tricapa, con la lactosa monohidrato o la celulosa microcristalina como la capa media.

Recubrimiento pelicular

40 18) Recubrir con recubrimiento pelicular los núcleos de los comprimidos no recubiertos con una suspensión acuosa de Opadry II púrpura 33G100000 hasta el peso objetivo.

Ejemplo 3. Síntesis de un comprimido bicapa representativo de la invención

45 Para adaptarse a las capacidades del equipo, el producto en proceso se puede granular y secarse en múltiples porciones, las cuales se combinan a continuación antes de las etapas de molienda y mezcla final. Como se ilustra en la Figura 6, un comprimido representativo de la invención se puede preparar como sigue.

Granulación en húmedo de emtricitabina/tenofovir DF

50 1) Pesar emtricitabina, tenofovir DF y los excipientes (almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y estearato de magnesio). Corregir el peso de tenofovir DF y emtricitabina basado en el factor de contenido de fármaco y ajustar correspondientemente el peso de la lactosa monohidrato.

55 2) Añadir emtricitabina, tenofovir DF y los excipientes intragranulares (almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y lactosa monohidrato) al granulador de alta cizalla/mezclador y mezclar con el impulsor ajustado a baja velocidad.

60 3) Añadir agua a la mezcla seca mientras se mezcla con el impulsor (mezclador) y granulador (cortador) para formar la granulación en húmedo. Después de la adición de agua, humedecer la masa para completar la formación de los gránulos.

4) Molturar el material granulado húmedo.

Secado de lecho fluidizado

5) Transferir la granulación húmeda a la secadora de lecho fluido y secar los gránulos hasta un contenido de humedad adecuado determinado por la pérdida por desecación (LOD).

Molturado y mezcla de la mezcla de emtricitabina/tenofovir DF

6) Transferir los gránulos secos y el excipiente extragranular (croscarmelosa sódica) y pasar a través de un molino para la reducción del tamaño de las partículas.

7) Mezclar la mezcla.

8) Añadir estearato de magnesio a la mezcla y mezclar.

Formación de comprimidos

9) Comprimir la mezcla en polvo final de emtricitabina/tenofovir DF hasta el peso y dureza objetivos en una comprimidora para fabricación de comprimidos monocapa.

Recubrimiento pelicular de RPV

10) Preparar una solución o suspensión de RPV en un disolvente orgánico o medio acuoso. La solución o suspensión puede contener excipientes adicionales tales como povidona, polietilenglicol, hipromelosa, lactosa monohidrato y/o un agente humectante para facilitar la adhesión del recubrimiento pelicular a la superficie del comprimido.

11) Recubrir con recubrimiento pelicular los núcleos de los comprimidos no recubiertos con la solución/suspensión de polímero y rilpivirina HCl hasta obtener el aumento de peso obtenido para la correspondiente concentración.

Ejemplo 4. Preparación de comprimidos representativos de la invención

Se analizaron formulaciones bicapa en donde una capa contenía rilpivirina HCl (en lo sucesivo designada como la capa de rilpivirina) y la otra capa contenía emtricitabina y tenofovir DF. Este enfoque se utilizó para minimizar cualquier posibilidad de interacciones fisicoquímicas entre rilpivirina HCl y emtricitabina y tenofovir DF. El enfoque de formulación bicapa implicaba dos procesos de granulación independientes en los que rilpivirina HCl se granulaba en húmedo usando un proceso de granulación en lecho fluido y emtricitabina y tenofovir DF se cogranulaban utilizando un proceso de granulación húmeda de alta cizalla. Las dos granulaciones estaban físicamente separadas por la compresión de las dos mezclas en un comprimido bicapa (Formulaciones 3 y 4). Las composiciones cuantitativas para las Formulaciones 3 y 4 se enumeran en la Tabla 4.1 y la Tabla 4.2, respectivamente. Mientras que las Formulaciones 3 y 4 utilizaban el mismo proceso de fabricación, la composición de la formulación de la granulación de rilpivirina HCl en cada una de las formulaciones difería en la proporción relativa de los excipientes utilizados.

Tabla 4.1. Composición cuantitativa de los comprimidos de la Formulación 3

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos de FTC/RPV/TDF (mg/comprimido)
Capa de RPV	
Rilpivirina HCl	27,5 ^a
Celulosa microcristalina	60,0
Lactosa monohidrato	189,8
Povidona	3,3
Polisorbato 20	0,4
Croscarmelosa sódica	16,1
Estearato de magnesio	3,0
Peso total de la capa	300,0
Capa de FTC/TDF	
Emtricitabina	200,0
Tenofovir DF	300,0 ^b
Celulosa microcristalina	150,0
Lactosa monohidrato	80,0
Almidón pregelatinizado	50,0
Croscarmelosa sódica	60,0
Estearato de magnesio	10,0
Peso total de la capa	850,0

Ingredientes del recubrimiento pelicular	
Opadry II púrpura 33G100000	34,5
Peso total del comprimido	1184,5
a Equivalente a 25,0 mg de rilpivirina base libre	
b Equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil	

Tabla 4.2. Composición cuantitativa de los comprimidos de la Formulación 4

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos de FTC/RPV/TDF (mg/comprimido)
Capa de RPV^a	
Rilpivirina HCl	27,5 ^a
Celulosa microcristalina	45,0
Lactosa monohidrato	134,3
Povidona	3,3
Polisorbato 20	0,4
Croscarmelosa sódica	12,4
Estearato de magnesio	2,3
Peso total de la capa	225,0
Capa de FTC/TDF	
Emtricitabina	200,0
Tenofovir DF	300,0 ^b
Celulosa microcristalina	150,0
Lactosa monohidrato	80,0
Almidón pregelatinizado	50,0
Croscarmelosa sódica	60,0
Estearato de magnesio	10,0
Peso total de la capa	850,0
Ingredientes del recubrimiento pelicular	
Opadry II púrpura 33G100000	32,3
Peso total del comprimido	1107,3
a Equivalente a 25,0 mg de rilpivirina base libre	
b Equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil	

5 Las formulaciones 3 y 4 fueron diseñadas para reducir al mínimo las diferencias en cuanto a formulación y proceso de fabricación entre los comprimidos de combinación de dosis fija y la formulación actualmente utilizada en los ensayos clínicos utilizando la formulación de RPV intragranular existente y el proceso de granulación en lecho fluido. Además, rilpivirina HCl se separó de emtricitabina y tenofovir DF. Esto se logró mediante un proceso de compresión bicapa para producir los comprimidos. La mezcla en polvo de emtricitabina/tenofovir DF fue producida mediante el mismo proceso de fabricación y usando la misma composición intragranular para TRUVADA® (emtricitabina 200 mg / tenofovir DF 300 mg). La disparidad de peso entre las capas de rilpivirina y emtricitabina/tenofovir DF requirió la dilución de la granulación de rilpivirina HCl para asegurar un proceso de fabricación de los comprimidos robusto. Los pesos de la capa en las Formulaciones 3 y 4 fueron adaptados ajustando las concentraciones de los excipientes en la capa de rilpivirina con celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

15 Ejemplo 5. Biodisponibilidad de las Formulaciones 3 y 4

Este estudio evaluó la bioequivalencia de la Formulación 3 del Ejemplo 4 con la coadministración de las tres formas farmacéuticas individuales (FTC+RPV+TDF, Referencia)

20 Un estudio de fase 1, aleatorizado, de dosis única, abierto, en adultos sanos en condiciones de alimentación. Se obtuvieron muestras de sangre en serie durante más de 192 horas después de la administración oral de cada tratamiento y se calcularon los parámetros FC. La bioequivalencia de la formulación fue evaluada por los intervalos de confianza (IC) del 90 % para la relación entre las medias geométricas por mínimos cuadrados (GMR) de $C_{máx}$, $AUC_{última}$ y AUC_{inf} para cada fármaco y el tratamiento de referencia.

30 **Resultados:** se reclutó a 36 sujetos y 34 completaron el estudio. Todos los tratamientos fueron bien tolerados en general; la mayoría de los acontecimientos adversos observados fueron leves en cuanto a gravedad. A continuación se presenta la media aritmética y la razón de la media geométrica (GMR), junto con el intervalo de confianza del 90 % de los parámetros FC.

Parámetro FC	Formulación 3	Referencia	% GMR (Intervalo de confianza 90 %)
RPV			
C _{máx}	110	95	116 (108,124)
AUC _{último}	2855	2467	116 (109,123)
AUC _{inf}	3167	2739	116 (109,124)
FTC			
C _{máx}	1714	1625	105 (100, 111)
AUC _{último}	9361	9366	100 (98, 102)
AUC _{inf}	9581	9595	100 (98, 102)
TFV			
C _{máx}	315	284	111 (104, 118)
AUC _{último}	3053	2989	102 (99, 105)
AUC _{inf}	3264	3200	102 (99, 105)

C_{máx}: ng/ml, AUC: ng*h/ml

Parámetro FC	Formulación 4	Referencia	% GMR (Intervalo de confianza 90 %)
RPV			
C _{máx}	115	95	122 (114, 130)
AUC _{último}	2889	2467	117 (110, 124)
AUC _{inf}	3211	2739	117 (110, 125)
FTC			
C _{máx}	1754	1625	108 (103, 113)
AUC _{último}	9433	9366	101 (99, 102)
AUC _{inf}	9646	9595	101 (98, 103)
TFV			
C _{máx}	323	284	114 (107, 121)
AUC _{último}	3110	2989	104 (101, 107)
AUC _{inf}	3333	3200	104 (101, 107)

C_{máx}: ng/ml, AUC: ng*h/ml

5 Se observó que la Formulación 3 producía concentraciones plasmáticas humanas de cada uno de los tres agentes que eran equivalentes a las concentraciones plasmáticas producidas por la administración de los agentes individuales. La Formulación 4 del Ejemplo 4 no produjo concentraciones plasmáticas humanas de cada uno de los tres agentes equivalentes a las concentraciones plasmáticas producidas por la administración de los agentes individuales

10 La Formulación 3 y la Formulación 4 difieren en el peso de excipientes extragranulares y en la cantidad de croscarmelosa sódica presente. La formulación bioequivalente (Formulación 3) tiene significativamente cantidades mayores (38 %) de excipientes extragranulares (celulosa microcristalina y lactosa monohidrato) y croscarmelosa sódica en la capa de rilpivirina que la Formulación 4. Los datos de laboratorio mostraron que la velocidad de disolución intrínseca de rilpivirina se incrementó en presencia de emtricitabina y/o tenofovir DF lo que sugiere que un aumento de la solubilidad podría contribuir a una biodisponibilidad superior de rilpivirina cuando se coformula con emtricitabina y tenofovir DF. Puede postularse que las mayores cantidades de diluyentes en la capa de rilpivirina de la Formulación 3 que era bioequivalente al comprimido de referencia de rilpivirina como agente único podría haber servido para disminuir el grado de contacto y las interacciones entre rilpivirina y emtricitabina y/o tenofovir DF y lograr la bioequivalencia.

20 Además, la mayor cantidad de croscarmelosa sódica, un superdisgregante, conduce a una disgregación más rápida de la capa y a una separación de la capa de rilpivirina de la capa de emtricitabina/tenofovir DF minimizando las interacciones potenciales entre rilpivirina con emtricitabina y/o tenofovir DF. La concentración de croscarmelosa sódica, un excipiente alcalinizante, en la capa de rilpivirina también tuvo un efecto inesperado en la tasa de disolución de rilpivirina. Las concentraciones más altas de este superdisgregante, redujo inesperadamente la velocidad de disolución como se muestra en la Figura 9. Esto es posiblemente debido a la naturaleza alcalinizante de este excipiente.

Ejemplo 6. Estabilidad de los componentes de la formulación 3

30 La identificación y las concentraciones de los principios activos y los productos de degradación se determinaron usando un método de HPLC, que emplea una columna C-12 de 4,6 x 250 mm (tamaño de partícula 4 µm) para la separación cromatográfica por cromatografía de fase inversa usando una fase móvil que consiste en tampón acetato de amonio y acetonitrilo con un gradiente de elución durante aproximadamente 60 minutos. Muestras compuestas de 10 comprimidos se disolvieron y se diluyeron a concentraciones finales de aproximadamente 0,08 mg/ml de RPV,

- 5 0,64 mg/ml de FTC y 0,96 mg/ml de TDF con una solución de tampón fosfato pH 3:acetoniitrilo:metanol 4:3:3. La concentración y el contenido de productos de degradación de FTC, RPV y TDF se determinaron mediante HPLC utilizando la normalización del área y patrones de referencia externos a una longitud de onda de 262 nm. Los datos de estabilidad de 30 comprimidos almacenados a 40 °C/75 % HR en frascos sellados por inducción que contienen 3 g de desecante gel de sílice se resumen en la siguiente tabla y demuestran una estabilidad química aceptable en condiciones de almacenamiento acelerado.

Punto temporal	Número de lote		
	1	2	3
Concentración de rilpivirina (%) / Contenido total de degradación (%)			
0 meses	100,2 / 0,0	100,8 / 0,0	99,5 / 0,0
1 mes	100,4 / 0,0	100,8 / 0,0	99,6 / 0,0
3 meses	100,3 / 0,0	99,5 / 0,0	99,2 / 0,0
Concentración de emtricitabina (%) / Contenido total de degradación (%)			
0 meses	99,1 / 0,0	99,1 / 0,0	102,6 / 0,0
1 mes	99,5 / 0,0	100,2 / 0,0	102,6 / 0,0
3 meses	98,5 / 0,0	97,1 / 0,1	100,5 / 0,1
Concentración de tenofovir disoproxil fumarato (%) / Contenido total de degradación (%)			
0 meses	101,0 / 0,6	102,1 / 0,7	102,0 / 0,8
1 mes	101,1 / 0,7	102,7 / 0,9	101,5 / 1,0
3 meses	100,5 / 0,9	99,9 / 1,2	99,7 / 1,3

10 Ejemplo 7. Estabilidad de los componentes de la Formulación 4

Los datos de estabilidad de 30 comprimidos almacenados a 40 °C/75 % HR en frascos sellados por inducción que contienen 3 g de desecante gel de sílice se resumen en la siguiente tabla y demuestran una estabilidad química aceptable en condiciones de almacenamiento acelerado comparable a la Formulación 3.

Punto temporal	Número de lote		
	1	2	3
Concentración de rilpivirina (%) / Contenido total de degradación (%)			
0 meses	100,3 / 0,2	99,4 / 0,1	100,7 / 0,1
1 mes	100,9 / 0,2	99,1 / 0,1	97,6 / 0,1
Concentración de emtricitabina (%) / Contenido total de degradación (%)			
0 meses	98,0 / 0,0	103,1 / 0,0	100,3 / 0,0
1 mes	99,6 / 0,0	104,4 / 0,0	100,8 / 0,0
Concentración de tenofovir disoproxil fumarato (%) / Contenido total de degradación (%)			
0 meses	101,7 / 0,6	99,4 / 0,7	102,6 / 0,8
1 mes	103,2 / 0,7	100,2 / 0,9	102,7 / 0,9

15 Ejemplo 8. Efecto de los alimentos

La Formulación 3 se evaluó en un estudio de biodisponibilidad comparativa para evaluar el efecto de los alimentos sobre la exposición de rilpivirina HCl cuando se administra en el grupo de referencia como tres comprimidos individuales que contienen emtricitabina, rilpivirina HCl y tenofovir DF.

25 El estado "alimentado" o "condiciones de alimentación" se refiere a la administración de los fármacos del estudio en los 5 minutos siguientes a la ingesta de una comida estandarizada (desayuno). Se restringió el consumo de alimentos de los sujetos durante aproximadamente 4 horas después de la administración de la dosis. Se ofreció a los sujetos una comida (almuerzo estandarizado) después de la extracción de sangre 4 horas después de la dosis. Todas las comidas y/o refrigerios eran estandarizados para todos los sujetos y fueron similares en calorías y contenido de grasa y se tomaron aproximadamente a la misma hora cada día. El desayuno estandarizado en los días de administración contenía aproximadamente 400 calorías (kcal) y aproximadamente 13 g de grasa.

30 El estado "en ayunas" se refiere a la administración de los fármacos del estudio en ausencia de alimentos. Los sujetos se mantuvieron en ayunas durante la noche, se administraron los fármacos del estudio y después se restringió el consumo de alimentos durante aproximadamente 4 horas después de la administración. Se ofreció a los sujetos una comida (almuerzo estandarizado) después de la extracción de sangre 4 horas después de la dosis.

35 A continuación se presenta una comparación de los valores medios de los parámetros farmacocinéticos junto con los valores medios del grupo de Referencia en condiciones de alimentación. Los valores de AUC para la Formulación 3 en ayunas son idénticos a los del grupo de Referencia en condiciones de alimentación. El grupo de Referencia en el estado de ayuno muestra una reducción del 26 % en los valores de AUC en comparación con las condiciones de alimentación.

40

ES 2 524 408 T3

Parámetro FC	Referencia alimentado (n=34)	Formulación 3 en ayunas (n=15)	Referencia en ayunas (n=15)
RPV			
$C_{m\acute{a}x}$	95	77	63
$AUC_{\acute{u}ltimo}$	2467	2510	1960
AUC_{inf}	2739	2730	2170
C _{máx} : ng/ml, AUC: ng*h/ml			

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende una primera capa y una segunda capa en el que; a) la primera capa comprende rilpivirina HCl y está sustancialmente libre de tenofovir disoproxil fumarato, y en el que menos de aproximadamente el 12,2 por ciento en peso de la primera capa es rilpivirina HCl; b) la segunda capa comprende tenofovir disoproxil fumarato y está sustancialmente libre de rilpivirina HCl; y c) el comprimido comprende además emtricitabina.
2. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la primera capa no comprende emtricitabina.
3. El comprimido de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de rilpivirina HCl.
4. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende $200 \pm 10,0$ mg de emtricitabina.
5. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende $300 \pm 15,0$ mg de tenofovir disoproxil fumarato.
6. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la primera capa comprende además uno o más diluyentes, disgregantes, aglutinantes o lubricantes.
7. El comprimido de la reivindicación 6, en el que el peso total de la primera capa es de 275 ± 75 mg, preferiblemente mayor de 225 mg y en particular es de 275 ± 50 mg.
8. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la primera capa comprende un agente alcalinizante, que se selecciona preferiblemente de croscarmelosa sódica, carbonato de calcio, hidróxido de sodio, óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, hidróxido de aluminio, dihidroaluminio, carbonato de sodio, hidróxidos de amonio, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, piperazina, acetato de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, maleato de sodio y succinato de sodio y mezclas de los mismos.
9. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la primera capa comprende croscarmelosa sódica y polisorbato 20 y, en particular, comprende lactosa monohidrato, povidona, croscarmelosa sódica, polisorbato 20, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
10. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la segunda capa comprende celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica y, en particular, comprende lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
11. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la primera capa está en contacto con la segunda capa.
12. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además una tercera capa que está entre y que separa la primera capa y la segunda capa.
13. El comprimido de la reivindicación 12, en el que la tercera capa comprende lactosa monohidrato y/o celulosa microcristalina.
14. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la primera capa es un recubrimiento pelicular polimérico que está en contacto con la segunda capa y, preferiblemente, cubre completamente la segunda capa.
15. El comprimido de la reivindicación 2, en el que la primera capa comprende:

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	$27,5 \pm 1,4$
Celulosa microcristalina	$60,0 \pm 3$
Polisorbato 20	$0,4 \pm 0,02$
Croscarmelosa sódica	$16,1 \pm 0,8$

y la segunda capa comprende:

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	200 ± 10
Tenofovir disoproxil fumarato	300 ± 15
Celulosa microcristalina	$150 \pm 7,5$

Croscarmelosa sódica

60 ± 3

o

en el que la primera capa consiste en:

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	27,5
Celulosa microcristalina	60,0
Lactosa monohidrato	189,8
Povidona	3,3
Polisorbato 20	0,4
Croscarmelosa sódica	16,1
Estearato de magnesio	3,0

5

y la segunda capa consiste en:

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	200,0
Tenofovir disoproxil fumarato	300,0
Celulosa microcristalina	150,0
Lactosa monohidrato	80,0
Almidón pregelatinizado	50,0
Croscarmelosa sódica	60,0
Estearato de magnesio	10,0

16. El comprimido de la reivindicación 12, en el que la primera capa consiste en:

10

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Rilpivirina HCl	27,5
Celulosa microcristalina	60,0
Lactosa monohidrato	189,8
Povidona	3,3
Polisorbato 20	0,4
Croscarmelosa sódica	16,1
Estearato de magnesio	3,0

y la segunda capa consiste en:

Ingrediente	Fórmula unitaria para comprimidos (mg/comprimido)
Emtricitabina	200,0
Tenofovir disoproxil fumarato	300,0
Celulosa microcristalina	150,0
Lactosa monohidrato	80,0
Almidón pregelatinizado	50,0
Croscarmelosa sódica	60,0
Estearato de magnesio	10,0

15 y la tercera capa comprende 150 ± 8,0 mg de celulosa microcristalina o lactosa monohidrato, o una mezcla de los mismos.

17. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y 15-16 que comprende además un recubrimiento pelicular que comprende preferiblemente 34 ± 12 mg de Opadry II púrpura 33G100000.

20

18. Un comprimido que tiene una primera capa que consiste en:

Ingrediente	mg
Rilpivirina HCl	27,5
Celulosa microcristalina	60,0
Lactosa monohidrato	189,8
Povidona	3,3
Polisorbato 20	0,4

Croscarmelosa sódica	16,1
Estearato de magnesio	3,0
Peso total de la capa	300,0

una segunda capa que consiste en:

Ingrediente	mg
Emtricitabina	200,0
Tenofovir DF	300,0 ^b
Celulosa microcristalina	150,0
Lactosa monohidrato	80,0
Almidón pregelatinizado	50,0
Croscarmelosa sódica	60,0
Estearato de magnesio	10,0
Peso total de la capa	850,0

5 y un recubrimiento que consiste en

Ingrediente	mg
Opadry II púrpura 33G100000	34,5
Peso total de la capa	1184,5.

10 19. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que al menos aproximadamente el 5,4 por ciento en peso de la primera capa es croscarmelosa sódica y al menos aproximadamente el 63,3 por ciento en peso de la primera capa es lactosa monohidrato.

20. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que menos de aproximadamente el 12 por ciento en peso de la primera capa es clorhidrato de rilpivirina.

15 21. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la primera capa comprende $27,5 \pm 1,4$ mg de clorhidrato de rilpivirina y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 230 mg.

20 22. Un comprimido como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH, en el que el AUC de rilpivirina alcanzada después de la administración al ser humano en estado alimentado no es más de aproximadamente un 25 % mayor que el AUC de rilpivirina alcanzada cuando se administra al ser humano cuando está en ayunas o en el que la $C_{máx}$ de rilpivirina alcanzada después de la administración al ser humano en estado alimentado no es más de aproximadamente un 25 % mayor que la $C_{máx}$ de rilpivirina alcanzada cuando se administra al ser humano en ayunas.

25 23. Un comprimido como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

Figura 1

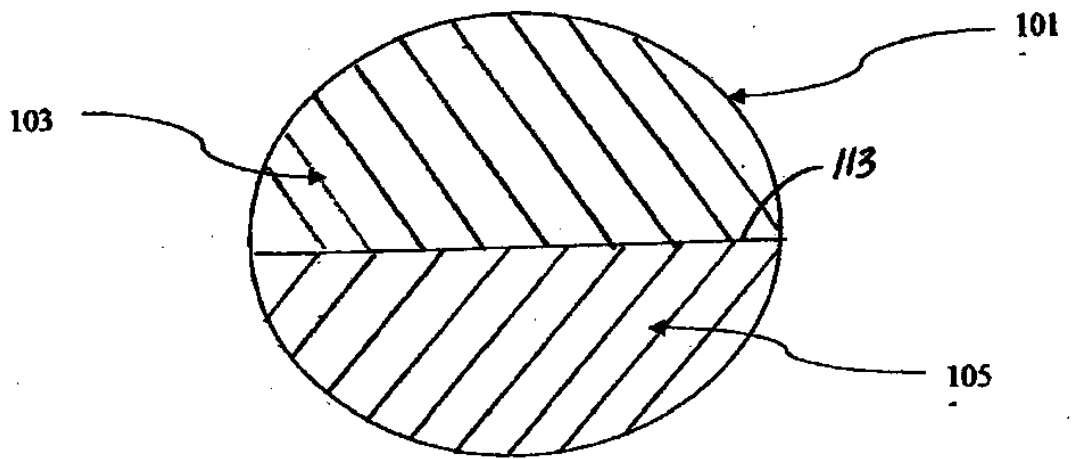


Figura 2

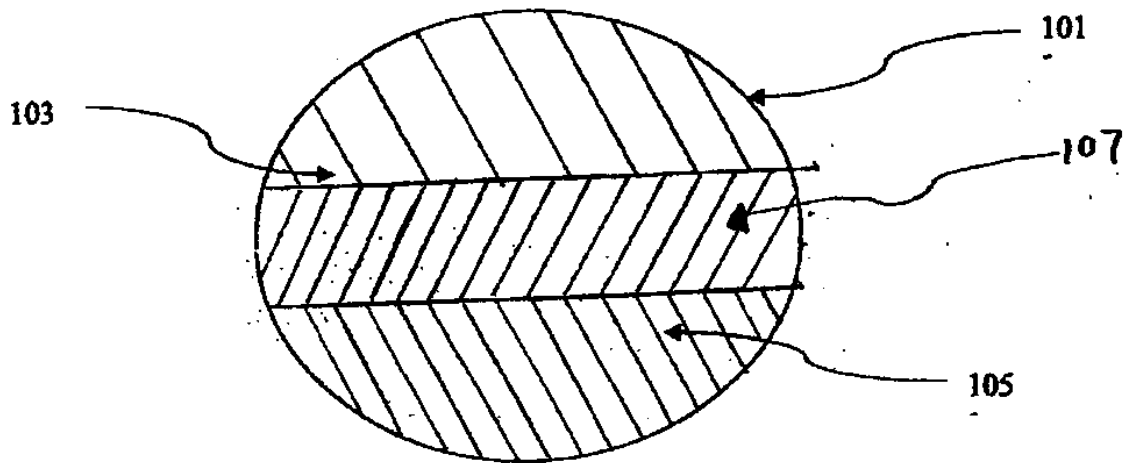


Figura 3

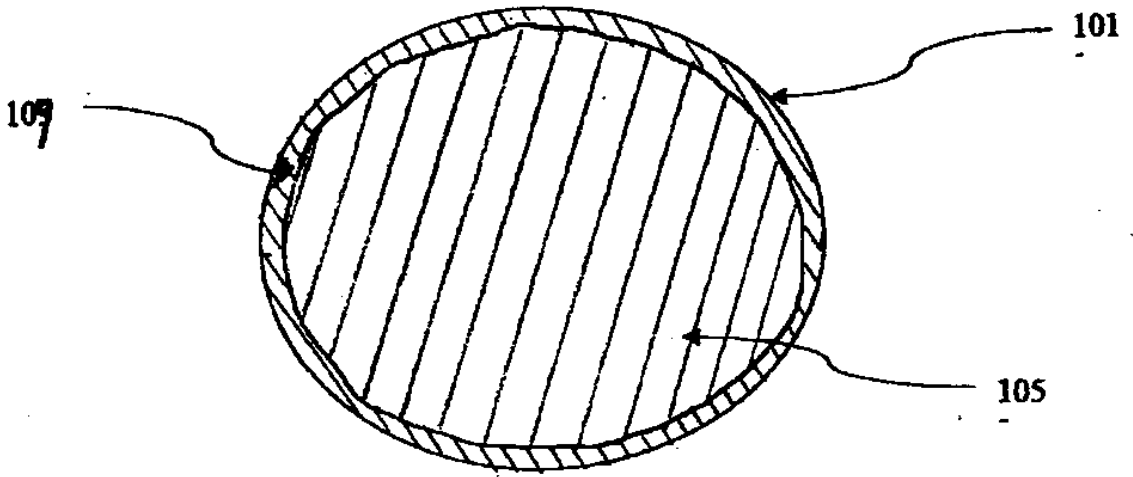


Figura 4

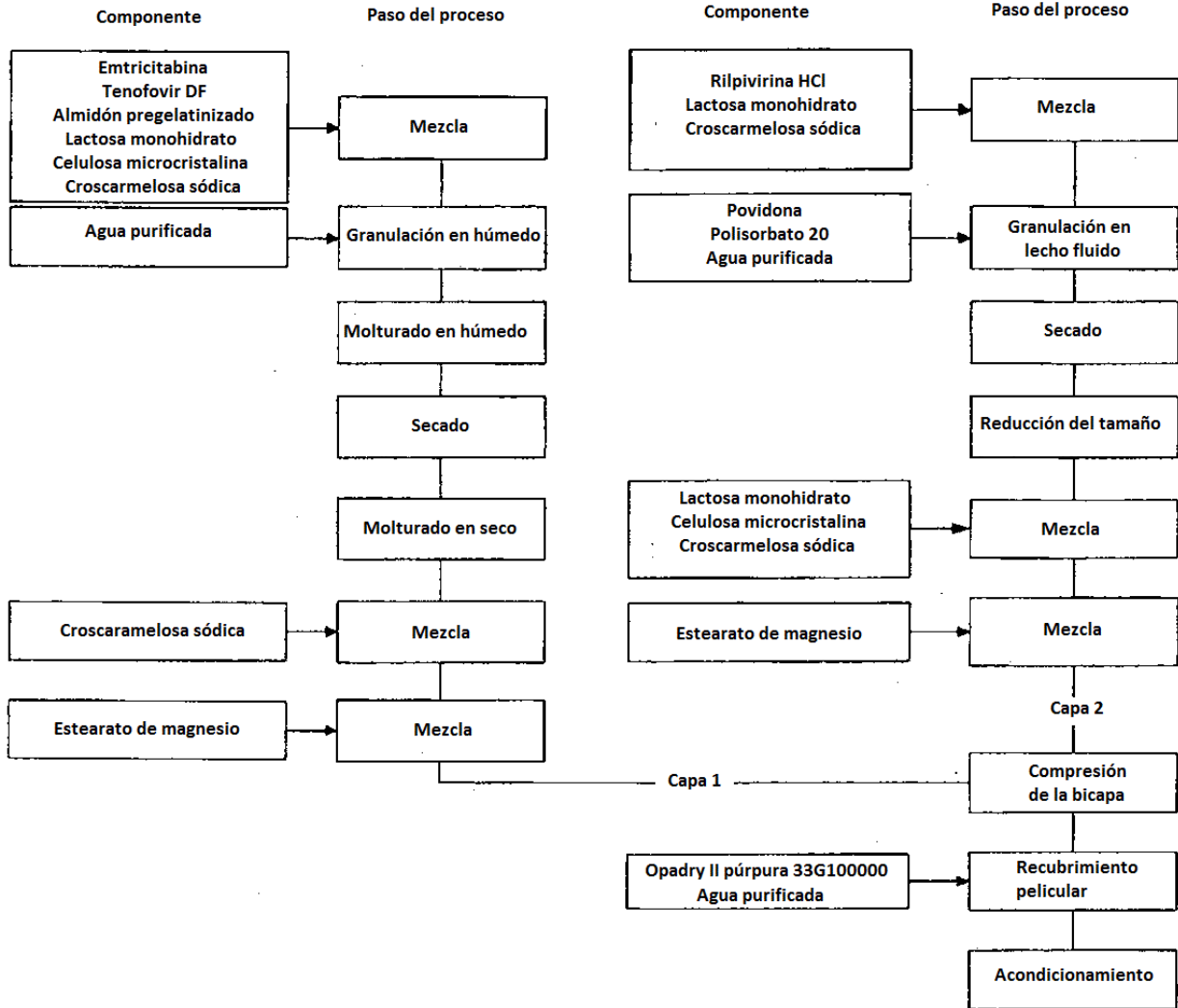


Figura 5

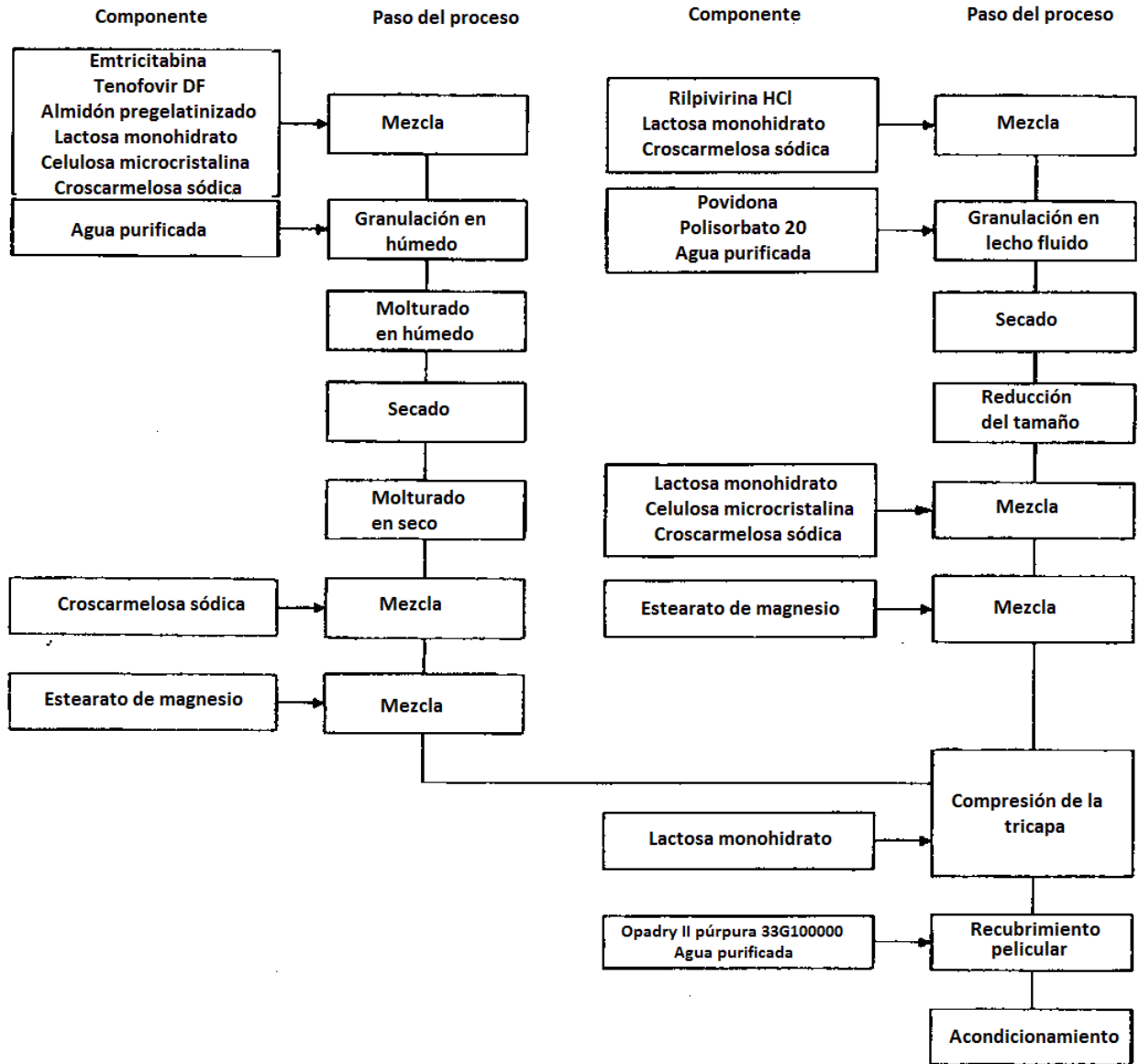


Figura 6

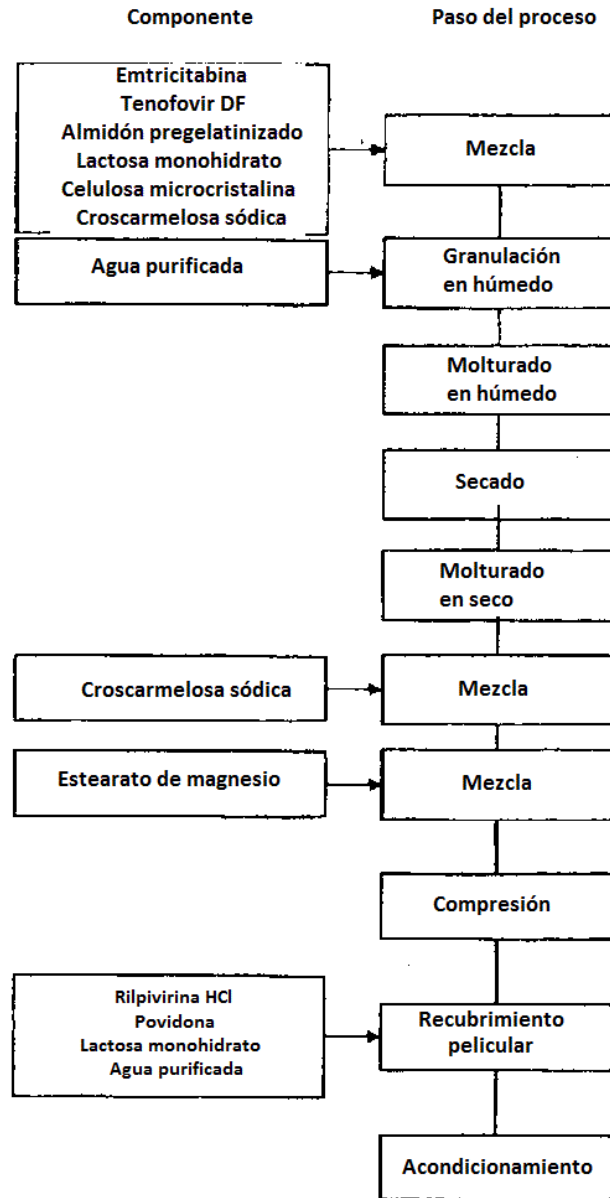


Figura 7

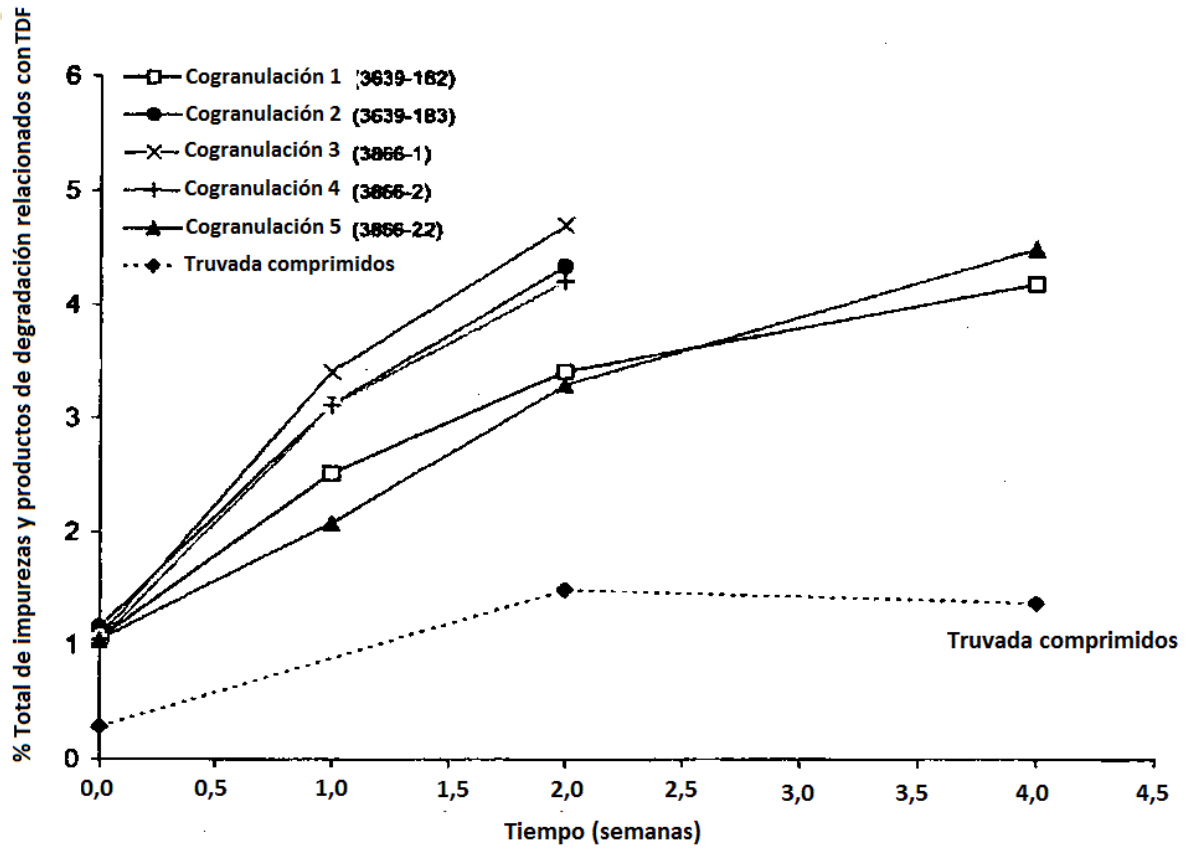


Figura 8

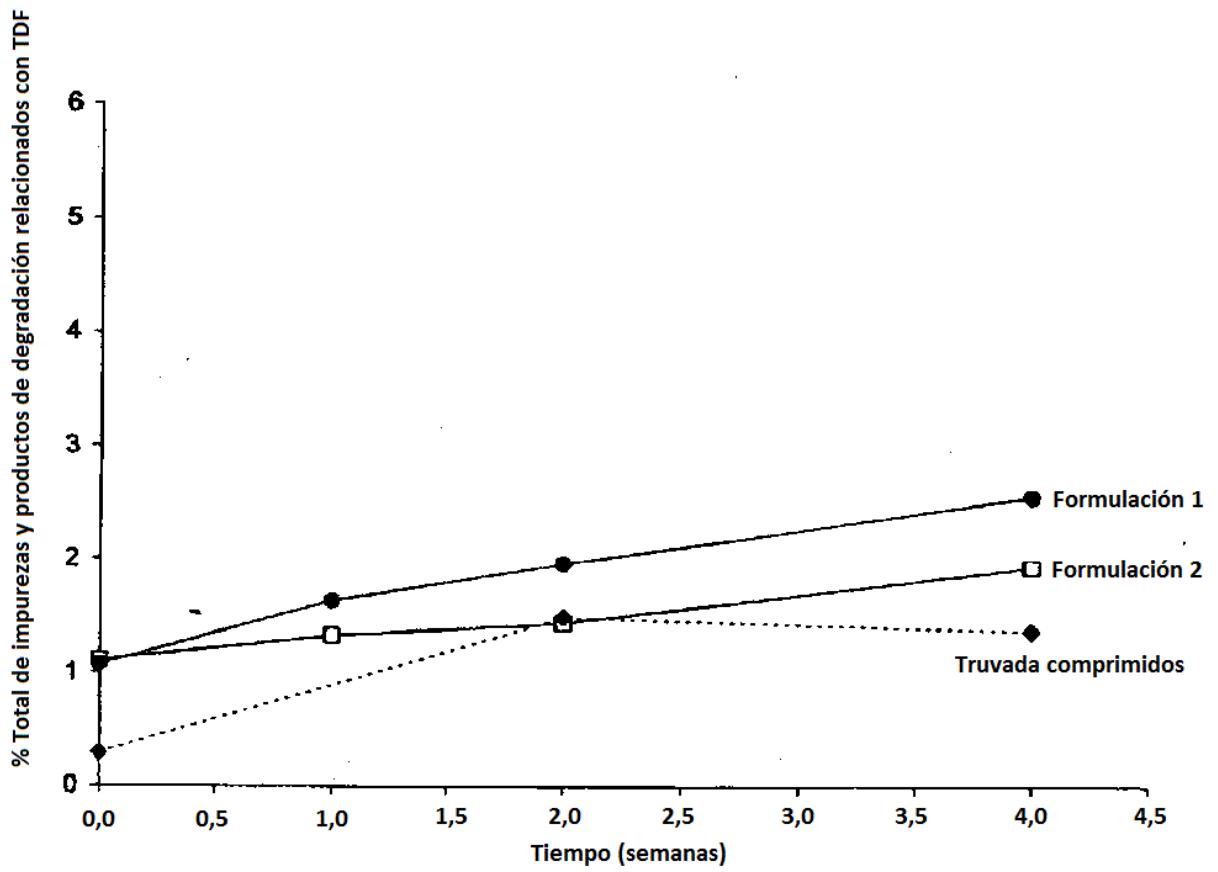


Figura 9

