

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 164**

51 Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2006 E 11167101 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2386294**

54 Título: **Forma farmacéutica unitaria que contiene tenofovir DF, emtricitabina, efavirenz y un tensioactivo**

30 Prioridad:

13.06.2005 US 690010 P
07.02.2006 US 771279 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2015

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB & GILEAD SCIENCES,
LLC (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**DAHL, TERRENCE C.;
HUSSAIN, MUNIR A.;
LIPPER, ROBERT A.;
JERZEWSKI, ROBERT L.;
MENNING, MARK M.;
OLIYAI, REZA y
YANG, TAIYIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 537 164 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

Forma farmacéutica unitaria que contiene tenofovir DF, emtricitabina, efavirenz y un tensioactivo

5 Campo de la invención

La presente solicitud se refiere a productos para el tratamiento de infecciones virales, en particular a infecciones por VIH, usando los conocidos compuestos antivirales efavirenz (marca comercial Sustiva, también conocido como EFV), emtricitabina (marca comercial Emtriva, también conocido como FTC) y tenofovir DF (disoproxil fumarato, también conocido como TDF) (marca comercial Viread, que se comercializa en combinación con emtricitabina bajo la marca comercial Truvada).

El producto Truvada se produce mediante granulación en seco de emtricitabina y tenofovir DF (documento WO 04/64845), los cuales dependiendo de las circunstancias producen una forma farmacéutica químicamente estable. Este producto no contiene efavirenz.

La terapia para el VIH que usa efavirenz, así como emtricitabina y tenofovir DF, se ha considerado deseable (de aquí en adelante se hará referencia a la misma como "triple combinación"; véase el documento WO 04/64845). La fabricación de un producto comercialmente viable con triple combinación, sin embargo, requerirá que el producto final cumpla con los exigentes requisitos de la FDA para bioequivalencia con los productos comerciales, Viread (tenofovir disoproxil fumarato), Emtriva (emtricitabina), y Sustiva (efavirenz) y que el comprimido sea de tamaño apropiado para que los pacientes puedan tragarla sin dificultad.

Los esfuerzos iniciales para combinar simplemente los tres fármacos (intermedios farmacéuticos activos, o API) en una composición unitaria, esencialmente homogénea fabricada mediante granulación en húmedo, no logran producir un comprimido estable químicamente. El tenofovir DF en este comprimido de combinación fue altamente inestable y se degradó rápidamente en estudios de estabilidad. La formulación con efavirenz fue inesperadamente incompatible con el tenofovir DF, un resultado que ahora se atribuye al agente tensioactivo (lauril sulfato de sodio) que se encuentra en la porción de efavirenz de la formulación.

Se hizo otro intento para producir la combinación triple, esta vez usando una granulación en seco de la combinación en tres partes y omitiendo el agente tensioactivo. Esto dio como resultado un comprimido que no logró obtener bioequivalencia con respecto al efavirenz en ensayos clínicos en humanos. La concentración máxima de efavirenz en el torrente sanguíneo y la exposición total al fármaco (C_{máx} y ABC) estuvieron ambos por debajo de los parámetros determinados para el comparador comercial, comprimidos de Sustiva (efavirenz). Los inventores llegaron a la conclusión de que, para conseguir la bioequivalencia con el Sustiva se necesitaba al menos el agente tensioactivo en los comprimidos con combinación triple (efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato).

A continuación, se fabricaron comprimidos con la combinación mediante granulación en húmedo del componente efavirenz con el agente tensioactivo y otros excipientes, fabricando por separado el componente Truvada usando granulación en seco, mezclando los gránulos juntos, comprimiendo la mezcla en comprimidos y luego recubriendo los comprimidos con una película. De manera inesperada, este enfoque tampoco pudo producir la bioequivalencia deseada entre el producto comercial Sustiva (efavirenz), y el material del ensayo clínico (es decir, el producto comercial con combinación triple propuesto). Un paso novedoso e inventivo fue necesario para superar las desventajas de enfoques más directos para una forma de dosis con combinación triple.

El documento U.S.S.N. 60/771.353 copendiente (presentado en la misma fecha e incorporado expresamente en la presente memoria por referencia) se refiere a resolver otro obstáculo encontrado en la preparación de la forma farmacéutica de combinación triple, el de reducir el tamaño del producto combinado. Aunque la técnica anterior describe la fabricación exitosa de las preparaciones de Truvada químicamente estables (WO04/64845), estas preparaciones contienen proporciones relativamente bajas entre el excipiente y el API. El aumento de la proporción de excipientes y la granulación húmeda de la combinación de tres API inesperadamente ha dado lugar a una preparación en la que el tenofovir DF era muy inestable. Como se describió en el documento U.S.S.N. 60/771.353, se creía que el uso de agua suficiente para llevar a cabo la granulación en húmedo de efavirenz (que tiene solubilidad relativamente baja en comparación con emtricitabina y tenofovir DF) hizo que los dos últimos API se disolviesen en una mezcla eutéctica. La mezcla eutéctica se secó durante la granulación para formar un producto vítreo o amorfo en el que tenofovir DF es químicamente inestable en comparación con el API cristalino. El suministro de suficiente excipiente para mejorar el efecto del exceso de agua no era coherente con el objetivo de obtener una forma farmacéutica oral de combinación triple de proporciones manejables.

Como se ha descrito adicionalmente en el documento U.S.S.N. 60/771.353, este obstáculo fue superado con la granulación en seco de la composición de emtricitabina y tenofovir DF, es decir, la granulación de la composición sin poner en contacto con una misma cantidad desestabilizante de agua líquida. La omisión de agua (particularmente, el agua líquida) o la reducción de la presencia de agua hasta una cantidad insustancial elimina la formación desventajosa de una mezcla eutéctica y mejora la estabilidad del producto farmacéutico resultante.

A pesar de las ventajas conferidas por la granulación en seco del componente DP emtricitabina/tenofovir DF, todavía era necesario superar la incompatibilidad inesperada de tenofovir DF y el tensioactivo utilizado en la formulación de Sustiva.

5 Estos dos documentos siguientes no están destruyendo la novedad, ya que no describen una composición unitaria como se describe en la presente reivindicación 1. En particular, el término "Sustiva" ha sido utilizado para hacer referencia al fármaco Efavirenz, no al producto comercial:

- 10 - GILEAD: "Gilead ofrece información actualizada sobre el desarrollo del régimen de dosis fija de Truvada (emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato) y Sustiva (efavirenz)", GILEAD COMUNICADO DE PRENSA 26 de abril de 2005 (2005-04-26), página 1-3, XP002417804, obtenido de Internet: URL:<http://investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-newsArticle&t=Regular&id=701414>&[obtenido el 31-1-2007]
- 15 - Documento WO 2004/064845 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US.]; DAHL TERRENCE C [US]; MENNING MARK M [US]; O) 5 de agosto de 2004 (5-8-2004)

Los dos documentos siguientes no privan al sujeto objeto de la presente reivindicación 1 de una actividad inventiva, ya que no sugieren una composición unitaria como se describe en la presente reivindicación 1:

- 20 - FDA: "Guía para la industria, combinación de dosis fija y productos farmacéuticos envasados conjuntamente para el tratamiento del VIH", WWW.FDA.ORG, mayo de 2004 (5-2004), páginas 1-17, XP002417855, obtenido de Internet: URL:<http://www.fda.gov/oc/initiatives/hiv/hivguidance.html> [obtenido el 31-1-1007].
- 25 - PUJARI, PATEL, DRAVID, PATEL, MANE, BHAGAT: "Seguridad y eficacia a largo plazo de las formulaciones de dosis fijas genéricas de TARGA basada en nevirapina entre los pacientes infectados por el VIH sin tratamiento antirretroviral previo en la India", ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 16 de diciembre de 2003 (16-12-2003), páginas 99-116, XP002417803, Ginebra, Documento obtenido de Internet: URL:<http://libdoc.who.int/publications/2003/a86263.pdf> [obtenido el 2007-01-31]

Resumen de la invención

30 De acuerdo con esta invención, los objetivos de estabilidad y de bioequivalencia para el producto de combinación triple se han conseguido proporcionando una forma farmacéutica multicomponente, un componente que comprende tenofovir DF y, opcionalmente, emtricitabina y el otro comprende al menos efavirenz. La presente invención proporciona una composición unitaria que comprende tenofovir DF, efavirenz y emtricitabina y un tensioactivo, como se define en la reivindicación 1. Otra realización de la invención es una forma farmacéutica que comprende un primer componente tenofovir DF y un segundo componente tensioactivo no desestabilizador en contacto con el primer componente tenofovir DF.

Descripción detallada de la invención

40 La forma farmacéutica de esta invención comprende efavirenz, emtricitabina, tenofovir DF y un tensioactivo. Como se ha señalado, tenofovir DF y efavirenz son componentes indisociables. Emtricitabina generalmente se incluye en el componente de tenofovir DF, pero en otras realizaciones, la emtricitabina está presente en su propio componente, o se mezcla con el componente efavirenz. Su disposición no es crítica para la práctica de esta invención. Todo lo que es necesario es que emtricitabina esté presente en la forma farmacéutica y que el componente tenofovir DF se separe sustancialmente del tensioactivo en el componente efavirenz. Cualquier método o característica o configuración del proceso aditivo que minimice convenientemente el contacto del tensioactivo con tenofovir DF es adecuado en la práctica de esta invención.

50 El término "componente" significa una unidad o un compartimento físicamente separado que se asocia físicamente con y en contacto con otros componentes. Esto no significa que las unidades o compartimentos no están físicamente en contacto. De hecho, generalmente se prefiere que estén en contacto físico y que formen un dispositivo, artículo o composición unitarios. El grado de asociación es sólo aquel que se necesita para facilitar el consumo oral de la composición como una sola forma farmacéutica. Esta invención no incluye, por ejemplo, envases para el paciente con los productos Sustiva y Truvada en pocillos o contenedores separados, u otras asociaciones que sean esencialmente soluciones de envasado individuales (aunque, por supuesto, las composiciones de esta invención opcionalmente se envasan o se envasan de cualquier manera convencional adecuada en estas circunstancias).

60 Generalmente, los componentes de la forma farmacéutica de esta invención convenientemente se organizan en múltiples capas, normalmente una bicapa como se muestra en la realización ilustrada. Sin embargo, si emtricitabina está presente en su propio componente, entonces, la forma farmacéutica constituirá al menos una estructura de tres capas. No tiene que haber un solo componente para cada fármaco (por ejemplo, las formas farmacéuticas incluyen opcionalmente 2 capas para cada uno de los componentes, para un total de 6). Por lo tanto, la unidad farmacéutica incluye laminados de muchos componentes. No es necesario que haya números iguales de cada componente, por ejemplo, capas, para cada fármaco o combinación de fármacos, siempre y cuando la suma de la dosis total de todos los componentes sean las cantidades deseadas.

Otros medios para organizar espacialmente los componentes son adecuados siempre y cuando el grado deseado de separación de tenofovir DF y el agente tensioactivo se haya cumplido. Por ejemplo, en lugar de formar capas planas a lo largo del eje de un comprimido, los componentes opcionalmente se organizan en una forma anular, conteniendo cada anillo o cilindro un componente separado. Otra alternativa es emplear un proceso de recubrimiento por prensado para asociar los componentes.

Los componentes generalmente están en contacto directo entre sí, es decir, no existe ninguna barrera o capa protectora entre ellos. En otras formas de realización, se introduce una barrera entre los componentes incompatibles. Un ejemplo adecuado de esta realización de la invención sería una cápsula multi-compartimiento en la que los componentes incompatibles se distribuyen en compartimentos separados. Alternativamente, se proporciona opcionalmente un comprimido que contiene un componente encapsulado desembolsado o distribuido dentro del componente incompatible. En general, la mezcla íntima directa de los componentes incompatibles es indeseable a menos que se proporcionen medios para proteger el componente tenofovir DF del tensioactivo.

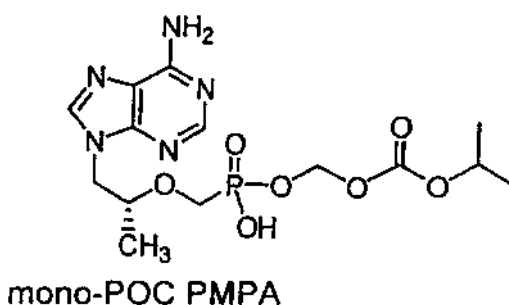
En realizaciones típicas los componentes de la forma farmacéutica de esta invención están espacialmente organizados de tal modo que el componente tenofovir DF no esté en contacto desestabilizador con el tensioactivo en el componente efavirenz. "Desestabilizador" significa cualquier contacto entre tenofovir DF y el agente tensioactivo que sea capaz de causar una degradación farmacéuticamente inaceptable del tenofovir DF. Una configuración de estabilización es cualquier organización espacial de los componentes tenofovir DF y efavirenz que no resulte en la generación de una "cantidad farmacéuticamente inaceptable" de cualquiera de los siguientes productos de degradación. Un contacto de desestabilización es una organización espacial que resulta en la generación de cualquiera de los siguientes productos de degradación en una "cantidad farmacéuticamente inaceptable".

La geometría y las condiciones espaciales de contacto permitido entre tenofovir DF y el componente que contiene tensioactivo son esencialmente ilimitadas. Esta geometría espacial se denomina una "configuración estabilizadora" o, dicho de otra manera, es una configuración que no contiene un "contacto desestabilizador", como se define a continuación. Hay muchas formas en las que la observación central de esta invención (es decir, que el laurilsulfato de sodio desestabiliza el tenofovir DF) puede aprovecharse para evitar la generación de niveles farmacéuticamente inaceptables de degradación de tenofovir DF.

Además, cuando emtricitabina está presente en el componente tenofovir DF, también se permite el contacto que no produce cantidades farmacéuticamente inaceptables del producto de degradación emtricitabina.

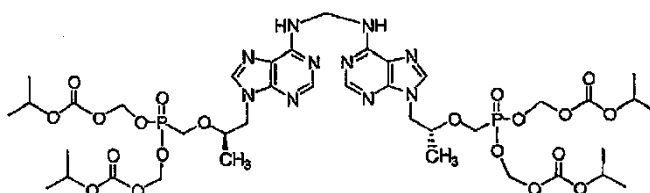
La "degradación" de tenofovir DF es la generación - en cantidades farmacéuticamente inaceptables - de al menos uno de los productos de degradación mono-POC PMPA, dímero o dímero mixto. La "degradación" de FTC se define como la generación - en cantidades farmacéuticamente inaceptables - de FTU. Estos productos de degradación se muestran a continuación.

Mono-POC PMPA

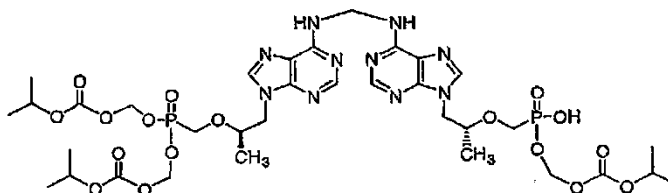


Productos de degradación diméricos

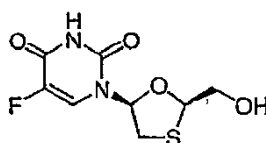
45 Dímero



Dímero mixto



5 FTU tiene la estructura



10 Una "cantidad farmacéuticamente inaceptable" se define como las siguientes cantidades de cada producto de degradación. Los productos de degradación opcionalmente se analizan en una cantidad absoluta o incremental. La cantidad de producto de degradación absoluta o total simplemente es la cantidad encontrada en el artículo de ensayo. La cantidad incremental es la cantidad adicional del producto de degradación que aparece en el producto sobre el cual estaba presente (si lo estaba) en el material inicial de API. Además, la cantidad de producto(s) de degradación se mide opcionalmente en cualquiera o en ambos puntos en el tiempo. Uno es el tiempo de liberación al mercado. El otro es después de la exposición a condiciones de conservación en las condiciones descritas más abajo, es decir, la vida útil como se expone más abajo.

Cantidades totales en la liberación (primera venta comercial)

20 No más de aproximadamente 3 %, normalmente aproximadamente 1,5 %, de mono-POC PMPA,
 No más de aproximadamente 1 %, normalmente aproximadamente 0,5 % de dímero,
 No más de aproximadamente 0,5 %, normalmente aproximadamente 0,25 % de dímero mixto.
 Menos de aproximadamente 0,5 %, normalmente aproximadamente 0,2 % de FTU

25 Cantidades totales en la vida útil (conservación a 25°C/60 % HR durante 24 meses)

No más de aproximadamente 10 %, normalmente aproximadamente 5 % de mono-POC PMPA,
 No más de aproximadamente 2 %, normalmente aproximadamente 1 % de dímero,
 No más de aproximadamente 2 %, normalmente aproximadamente 1 % de dímero mixto.
 30 No más de aproximadamente 4 %, normalmente aproximadamente 2 % de FTU

Cantidades incrementales en la liberación (primera venta comercial)

35 No más de aproximadamente 2 %, normalmente aproximadamente 0,5 %, de mono-POC PMPA,
 No más de aproximadamente 0,6 %, normalmente aproximadamente 0,1 % de dímero,
 No más de aproximadamente 0,3 %, normalmente aproximadamente 0,05 % de dímero mixto.
 Menos de aproximadamente 0,4 %, normalmente aproximadamente 0,1 % de FTU

Cantidades incrementales en la vida útil (conservación a 25°C/60 % HR durante 24 meses)

40 No más de aproximadamente 9 %, normalmente aproximadamente 4 % de mono-POC PMPA,
 No más de aproximadamente 1,6 %, normalmente aproximadamente 0,6 % de dímero,
 No más de aproximadamente 1,8 %, normalmente aproximadamente 0,8 % de dímero mixto.
 No más de aproximadamente 3,9 %, normalmente aproximadamente 1,9 % de FTU.

45 El porcentaje de productos de degradación es la cantidad de producto de degradación medida mediante comparación del tiempo de retención por HPLC. En la comparación de tiempo de retención por HPLC, se requiere que el tiempo de retención de los picos principales observados en los comprimidos esté dentro del 2 % del tiempo de retención de los picos principales en la preparación del patrón de referencia que contiene efavirenz, emtricitabina, y tenofovir DF en un ensayo que ha demostrado ser específico para efavirenz, emtricitabina, y tenofovir DF. El porcentaje se determina dividiendo la cantidad total de tenofovir DF más los tres productos de degradación entre la cantidad de producto de degradación individual según se determina mediante el ensayo de HPLC.

Estos parámetros se utilizan para evaluar si una composición de ensayo ha cumplido con los requisitos de un contacto de estabilización. Por ejemplo, una forma farmacéutica de combinación triple opcionalmente está diseñada como un artículo conformado que comprende lingotes de gránulos comprimidos de tenofovir DF dispersos dentro de una matriz del componente efavirenz. En la fabricación de la composición podrían utilizarse varios tamaños de lingotes. A continuación, esta constelación de posibles productos se ensayará o se almacenará en las condiciones anteriores y luego se ensayará para analizar la generación de tenofovir DF y/o los productos de degradación de FTC. Si el producto resultante después de la liberación no contenía más que los límites aproximados especificados de uno cualquiera o más de las 4 contaminantes enumerados en cualquiera de los 4 paradigmas de ensayo anteriores, entonces el contacto sería considerado estabilizador. Por supuesto, el experto puede adoptar normas más estrictas, pero esto será una cuestión de elección y no limitaría el alcance de esta invención.

En realizaciones preferidas, la emtricitabina y tenofovir DF se combinan y este componente se prepara por granulación en seco (U.S.S.N. 60/771.353). En realizaciones preferidas, una composición que comprende tenofovir DF granulado seco y emtricitabina se emplea en un componente de las formas farmacéuticas de esta invención.

La granulación en seco es un proceso de fabricación farmacéutica bien conocido. En general, el API se combina con excipientes y un excipiente lubricante y después se comprime para formar una masa. Generalmente esta masa se tritura o se muele a continuación y luego se tamiza para obtener el tamaño deseado de partículas. El producto granular se comprime en comprimidos, se rellena en cápsulas o de otro modo se conforma en una forma farmacéutica unitaria de manera convencional.

La compresión en una masa se lleva a cabo con un equipo convencional.

Generalmente, el API y los excipientes se pasan a través de un aparato de rodillos para la compactación. Sin embargo, opcionalmente se utilizan otros medios para compactar la mezcla de API, por ejemplo, la compactación en lingotes (precompresión o *slugging*).

Un proceso de granulación en seco es aquel en el que una composición seca del API y excipiente(s) seleccionado se comprime para formar una masa, que es triturada o molido si es necesario y que luego se tamiza opcionalmente para producir los gránulos de tamaño deseado. La compresión en una masa se lleva a cabo mediante un equipo convencional. Generalmente, el API y los excipientes se pasan a través de un aparato de rodillos para la compactación. Sin embargo, se pueden utilizar otros medios para compactar la mezcla de API, se puede utilizar, por ejemplo, la compactación en lingotes (precompresión o *slugging*).

Una composición que comprende emtricitabina y tenofovir DF granulado en seco es el producto de un proceso de granulación en seco. Esta composición retiene esencialmente los API cristalinos y está sustancialmente libre de emtricitabina/ tenofovir DF con secado eutéctico. Normalmente contendrá menos de aproximadamente 15 % en peso de mezcla eutéctica seca, normalmente menos de aproximadamente 10 % y generalmente menos de aproximadamente 5 %.

El proceso de granulación en seco se lleva a cabo en ausencia de una cantidad desestabilizadora de agua, siendo "desestabilizadora" esa cantidad de agua líquida que es capaz de causar degradación farmacéuticamente inaceptable de tenofovir DF y/o FTC como se define en la presente memoria. Si la forma farmacéutica de esta invención incluye un componente emtricitabina/tenofovir DF granulado en seco, entonces la cantidad de producto de degradación permitido en la forma farmacéutica final sigue siendo el mismo que el expuesto anteriormente, es decir, la cantidad de la exposición al agua y el contacto, juntos o por separado, no dan lugar a productos de degradación que no cumplan los estándares descritos anteriormente. Es una opción, por supuesto, ensayar los granulados secos para determinar su nivel de producto de degradación primero y si pasan, a continuación, formularlos en la forma farmacéutica de esta invención y después determinar si el contacto provoca algún aumento de los productos de degradación que haga que la forma farmacéutica resultante quede fuera de los parámetros establecidos.

El agua unida, dispersa o absorbida está frecuentemente presente en los excipientes. Este agua no afectará de forma significativamente negativa a la estabilidad de tenofovir DF y, por lo tanto, no está excluida de los granulados secos opcionalmente utilizados en la forma farmacéutica de esta invención. En general, el agua líquida (añadida o generada *in situ*) de cualquier fuente, por ejemplo, reacciones químicas, condensación, hielo disperso o similar se excluye de la granulación. Sin embargo, opcionalmente se añaden pequeñas cantidades de agua líquida durante la granulación. Estas cantidades normalmente serían menos de aproximadamente 5 % en peso, normalmente menos de aproximadamente 1 % en peso, sin embargo se genera o se suministra. El agua está presente en el producto de granulación final hasta aproximadamente en un 10 % en peso (Karl Fischer), pero preferiblemente es de tan solo, el 0,1 % en peso. Sin embargo, las cantidades permitidas de agua pueden variar dependiendo de otros factores en la granulación, por ejemplo, el tipo de excipiente, la temperatura, etc. Por ejemplo, si un excipiente higroscópico se incluye, esto convertirá el agua añadida en una forma ligada. Todo lo que se necesita es que el agua no produzca la degradación del tenofovir DF y/o emtricitabina en el producto final. En general, el agua se excluye tanto de la etapa de pregranulación (preparación de la composición para ser utilizada directamente en la granulación), así como durante el proceso de granulación en sí.

La ausencia de agua o “seca” no significa la ausencia de líquido. Las granulaciones con disolventes orgánicos también son factibles siempre que se excluyen las cantidades desestabilizadoras de agua.

5 La granulación en seco tiene como resultado un producto que contiene cantidades mínimas de agua. La cantidad de agua en el producto granulado o las formas farmacéuticas hechas a partir de ellas se mide mediante la pérdida por desecación (LOD) o por el método de Karl Fischer. La LOD de las composiciones de esta invención son aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 5 % o generalmente menos de aproximadamente 3 % en peso. El agua Karl Fischer es de aproximadamente de 0,1 a 10 % en peso, habitualmente menos de aproximadamente 5 % en peso, o menos de aproximadamente 2 %. La cantidad de agua en las preparaciones finales, a diferencia de los granulados, es una función del agua del granulado, así como pequeñas cantidades de agua utilizadas durante los pasos subsiguientes del proceso tales como revestimiento. Estas cantidades de agua añadida en etapas posteriores de la granulación generalmente no afectan a la estabilidad de los API emtricitabina/tenofovir y, por lo tanto, están sujetos a una considerable variación permitida.

15 El proceso de fabricación descrito a continuación se refiere a la preparación de un comprimido de combinación triple que contiene efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF. En esta realización particular, los dos últimos fármacos se situaron en una porción del comprimido que está separado de, pero en contacto con, la porción del comprimido que contiene efavirenz. Se entenderá, sin embargo, que el componente emtricitabina y tenofovir DF, que es una realización de esta invención, opcionalmente se fabrica como un producto independiente y no necesariamente conjuntamente con un componente efavirenz. En esta opción, el intermedio de granulación en seco emtricitabina /tenofovir DF descrito a continuación simplemente se comprime en comprimidos o convencionalmente se procesa en otras formas farmacéuticas unitarias convencionales tales como cápsulas, sellos, supositorios, o similares.

25 Las formas farmacéuticas de esta invención se almacenan en envases, preferiblemente con desecante tal como gel de sílice en cantidades generalmente suficientes para mantener la HR sobre las formas farmacéuticas en menos de aproximadamente 10 %, preferiblemente por debajo de aproximadamente 5 %.

Materiales

30 Las composiciones cuantitativas de la mezcla en polvo de efavirenz, mezcla en polvo de FTC/TDF y comprimidos de dos capas EFV/FTC/TDF recubiertas con película se enumeran en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3, respectivamente. Las cantidades de efavirenz, emtricitabina, y tenofovir DF se ajustaron por factores de contenido de fármaco (DCF) si el valor era de menos de 0,99 con una reducción concomitante hacia la cantidad de celulosa micro cristalina en cada granulación

35

Tabla 1. Composición cuantitativa de la mezcla en polvo de efavirenz

Ingrediente	% p/p del total	Fórmula unitaria (mg/comprimido)
Efavirenz	38,71	600,0
Celulosa microcristalina, NF/EP	11,52	178,6
Hidroxipropilcelulosa, NF/EP	2,48	38,4
Lauril sulfato de sodio, USP/EP	0,77	12,0
Croscarmelosa sódica, NF/EP	3,87	48,0
Estearato de magnesio, NF/EP	0,58	9,6
Total por núcleo de comprimido	57,94	898,0

Tabla 2. Composición cuantitativa de la mezcla en polvo de FTC/TDF

Ingrediente	% p/p del total	Fórmula unitaria (mg/comprimido)
Emtricitabina	12,90	200,0
Tenofovir disoproxil fumarato	19,35	300,0
Celulosa microcristalina, NF/EP	5,77	89,5
Croscarmelosa sódica, NF/EP ^a	3,10	48,0
Estearato de magnesio, NF/EP ^a	0,94	14,5
Total por núcleo de comprimido	42,06	652,0
^a Para ser incorporado en ambas porciones intragranulares y extragranulares de la formulación durante el proceso de fabricación.		

40

Tabla 3. Composición cuantitativa de los comprimidos bicapa recubiertos con película EFV/FTC/TDF

Ingrediente	% p/p del total	Fórmula unitaria (mg/comprimido)
Mezcla en polvo de efavirenz	57,94	898,0
Mezcla en polvo de FTC/TDF	42,06	652,0
Total por núcleos de comprimido	100,00	1550,0
Opadry II Pink	3,00	46,5
Agua purificada, USP/EP ^a		
Total para comprimidos recubiertos con película		1596,5
^a Agua eliminada durante el proceso de recubrimiento pelicular.		

Los excipientes eran todos materiales incluidos en la Farmacopea.

5 Granulación en húmedo de efavirenz

Se granuló el efavirenz en húmedo usando un tren de equipo Niro-Fielder PMA-400. Se añadió efavirenz, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio (Tabla 1) al PMA-400 y se mezcló durante 3 minutos. Se añadió croscarmelosa sódica e hidróxido de propil celulosa (Tabla 1) a la pre mezcla y se mezclaron durante otros 2 minutos. Se añadió agua purificada para formar una granulación apropiada seguida por amasado adicional en húmedo después de la adición de agua. La Tabla 4 enumera el resumen de los parámetros de granulación utilizados para dos lotes y sub partes representativas. Todas las sub partes usaron una proporción de agua con respecto a efavirenz de 1,30, excepto en la mezcla C AB509, que utilizó una proporción de agua con respecto a efavirenz de 1,25.

15 **Tabla 4. Resumen de los parámetros del proceso de granulación en húmedo de efavirenz**

Proceso	Parámetro	AB507			AB509		
		Mezcla A	Mezcla B	Mezcla C	Mezcla A	Mezcla B	Mezcla C
Granulación	Agua total añadida (kg)	33,57	33,56	33,56	33,56	33,56	32,18
	Relación de agua:EFV	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30	1,25
	Tiempo de adición total (Min:Seg)	9:36	9:29	9:24	9:17	9:32	9:02
	Potencia final del impulsor (% de carga)	10,4	9,8	8,5	11,3	11,3	9,9
Amasado en húmedo	Tiempo total (Min:Seg)	4,00	03:00	03:00	02:00	1:15	2:00
	Potencia final del impulsor (% de carga)	11,6	12,0	11,7	18,0	17,7	10,5
Secado ^a	Temperatura de entrada (°C)	70			70		
	Tiempo (h:min)	1:45			1:51		
	Temperatura final de salida (°C)	50			50		
	LOD final (%)	0,3			0,8		

^a Mezclas A, B, y C para cada lote se combinaron antes de secar.

En general, los gránulos húmedos se molieron, luego se secaron hasta una LOD menor o igual que 1,5 %. Los gránulos secos se molieron y se mezclaron con estearato de magnesio (Tabla 1).

20 La densidad aparente, tamaño de partícula y contenido de humedad por LOD de las granulaciones de efavirenz se indican en las primeras tres líneas de la Tabla 5 (los números del lote B son productos de efavirenz, los números del lote C son emtricitabina y tenofovir DF). Se determinó el tamaño de partícula tamizando muestras de 10 gramos a través de mallas de 7,62 cm (3 pulgadas) usando un tamizador sónico (Modelo L3P, ATM Corporation, Milwaukee, WI, Estados Unidos). Se usaron los siguientes tamaños de malla (aberturas) patrones de Estados Unidos: n° 20 (850

µm), n° 30 (600 µm), n° 40 (425 µm), n° 60 (250 µm), n° 80 (180 µm) y n° 250 (63 µm). La agitación y el pulso se establecieron a 7 y el tiempo de tamizado fue de 5 minutos. La cantidad de polvo retenido en los tamices y en el recolector de partículas finas se determinó calculando la diferencia en el peso antes y después del tamizado. Se calculó la media geométrica del tamaño de partícula mediante la ponderación logarítmico de la distribución del tamizado.

La densidad aparente se determinó mediante el llenado de una probeta graduada de 100 ml con la muestra y calculando la diferencia de peso entre la probeta graduada vacía y llena por unidad de volumen.

Las mediciones del contenido de humedad de la pérdida por desecación (LOD) se llevaron a cabo mediante el calentamiento de una muestra de 2,5 g a 85 grados C durante 15 minutos utilizando un sistema de lámparas de calor/equilibrio (Modelo LP16/PM400, Mettler-Toledo, Columbus, OH, EE.UU.).

Las granulaciones tenían densidades aparentes similares (0,54 a 0,56 g/ml) y la media geométrica de las distribuciones del tamaño de las partículas (215-268 µm) similares. Los valores de LOD de la mezcla final fueron sistemáticos desde el 0,98 hasta el 1,80 %. Las distribuciones de tamiz individuales para las granulaciones de efavirenz se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 5. Resumen de las propiedades físicas de la mezcla en polvo de efavirenz y de la mezcla en polvo de emtricitabina/tenofovir DF

Número de lote de Gilead	Media Geométrica Tamaño de partícula Diámetro (µm)	Densidad (g/ml)	LOD (%)
AB507	247	0,56	1,80
AB508	215	0,55	1,08
ABS09	268	0,54	0,98
AC507	330	0,60	0,91
AC508	344	0,60	1,02
AC509	343	0,59	0,99

Tabla 6. Distribución del tamaño de las partículas para las mezclas en polvo de efavirenz y FTC/TDF

Número de lote de Gilead	% Peso retenido en el tamiz ^a						
	Tamaño del tamiz estándar US (abertura de malla)						
	20 (> 850 µm)	30 (600 µm)	40 (425 µm)	60 (250 µm)	80 (180 µm)	230 (63 µm)	pan (<63 µm)
AB507	5,9	10,9	16,2	22,2	11,4	22,6	10,9
AB508	6,1	10,4	15,8	20,0	9,0	20,8	17,9
AB509	9,6	13,3	17,4	20,1	8,9	17,2	13,3
AC507	22,0	19,8	15,2	11,2	4,6	10,5	16,6
AC508	22,1	20,1	15,4	11,6	5,1	10,6	14,9
AC509	22,4	19,7	15,3	11,7	4,8	11,1	14,8

Granulación en seco de emtricitabina y tenofovir DF

Se mezcló emtricitabina, celulosa microcristalina, tenofovir DF y croscarmelosa (Tabla 2) en un tanque Tote de 650 l usando una mezcladora Gallay durante 10 minutos. Se le añadió estearato de magnesio (Tabla 2) y se mezcló durante otros 5 minutos. Esta pre-mezcla fue transferida a un tanque Matron de 320 l equipado con una estación de descarga con válvula de cono para ayudar a transferir el material a la tolva de la compactadora de rodillos.

La pre-mezcla se compactó con rodillo usando una compactadora Gerteis Macro-Pactor modelo 250/25/3 con diámetro de 250 mm por rodillos lisos de 50 mm de ancho. El espesor de la separación entre rodillos (2 mm), la velocidad de los rodillos (10 rpm), la fuerza de compactación (4 kN/cm), la velocidad de oscilación del molino (75 rpm en sentido de las agujas del reloj y en sentido inverso a las agujas del reloj) y la abertura de la pantalla de oscilación del molino (1,25 mm) se mantuvieron constantes para todos los lotes. El ángulo de oscilación del molino de rotación también fue el mismo para todos los lotes a 150° en sentido de las agujas del reloj y a 140° en sentido inverso a las agujas del reloj.

No hubo problemas de manejo de materiales entre los tres lotes mientras se alimentaban en la compactadora de rodillos. El proceso de compactación con rodillos completo avanzó sin ningún síntoma evidente de acumulación de calor en el equipo, acumulación de producto, o fusión. A continuación, las granulaciones se mezclaron con

croscarmelosa sódica extragranular (34 % de la cantidad total) y estearato de magnesio (47 % de la cantidad total).

El tamaño de las partículas, la densidad aparente y la LOD de las granulaciones en seco de emtricitabina/tenofovir DF fueron todas similares para los tres lotes y se indican en la Tabla 5 (últimos 3 compartimientos). La media geométrica de los tamaños de las partículas fueron muy similares: desde 330 hasta 344 μm . Las densidades aparentes abarcaron desde 0,59 hasta 0,60 g/ml. Los valores de LOD de la mezcla final fueron consistentes desde 0,91 hasta 1,02 %. Las mezclas finales en polvo tienen propiedades físicas notablemente consistentes.

Las granulaciones de efavirenz y tenofovir DF tienen cada una medias geométricas de tamaños de las partículas desde 100 hasta 600 μm , densidades aparentes que opcionalmente abarcan aproximadamente desde 0,1 hasta 1 g/ml y valores LOD que opcionalmente abarcan aproximadamente desde 0,1 hasta 5 % en peso.

Mezclas finales

La masa de granulación de efavirenz y estearato de magnesio extragranular se ajustó apropiadamente basándose en el rendimiento de la granulación en seco de emtricitabina y tenofovir DF. La granulación de efavirenz y la granulación en seco de emtricitabina y tenofovir DF se mezclaron en una mezcladora V de 84,9 litros (3 pies cúbicos) durante 10 minutos. Se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante otros 5 minutos. Se tomaron muestras de la mezcla en polvo final de 10 ubicaciones diferentes después de mezclarse y se analizaron para determinar la uniformidad de la mezcla. Las mezclas en polvo finales de efavirenz y emtricitabina/tenofovir DF mostraron una uniformidad de mezcla y una homogeneidad aceptables para los tres ingredientes activos, lo que indica la robustez de la formulación sin considerar el tamaño de las partículas o la densidad aparente de las granulaciones en seco de emtricitabina y tenofovir DF y de las granulaciones de efavirenz. Las granulaciones y el procedimiento de mezcla podrían ser satisfactorias para la formulación a mayor escala.

Compresión del núcleo del comprimido

Se comprimió la mezcla final en polvo de efavirenz/emtricitabina y tenofovir DF en núcleos de comprimido usando una prensa para comprimidos de dos capas Stokes Genesis Modelo 757, estación 41 equipada con troqueles superior con cara plana e inferior "123" en relieve, con forma de cápsula (20,0 mm x 10,4 mm). La masa objetivo de los núcleos de comprimido fue de 1550 mg. Se tomaron muestras de los núcleos de comprimidos de un mínimo de 20 ubicaciones separadas equitativamente durante el desarrollo de compresión, y se analizaron para determinar la uniformidad del contenido. En general, todas las mezclas en polvo se comprimieron satisfactoriamente en la prensa para comprimidos rotativa con respecto a la dureza del comprimido, fragilidad, espesor del comprimido, apariencia del comprimido y variación en el peso del comprimido. La operación de compresión se realizó a una velocidad de aproximadamente 500 comprimidos/minuto (velocidad de la prensa: 12 rpm) o aproximadamente a 0,8 kg/minuto para suministrar uniformidad de peso satisfactoria al comprimido.

Recubrimiento del comprimido con película

Los recubrimientos con película apropiados se seleccionan mediante la selección de rutina de preparaciones disponibles comercialmente. Esta actividad está dentro de las habilidades de los expertos en la materia. Cada lote de núcleos de comprimido se dividió en dos sub lotes para recubrimiento que fueron recubiertos con película en una bandeja para recubrimiento Thomas Engineering COMPU-LAB de 121,92 cm (48 pulgadas) usando un sistema de rocío con doble boquilla. Todos los núcleos de comprimido fueron recubiertos con película usando una suspensión para recubrimiento acuosa en 15 % p/p Opadry II rosa, la cual se utilizó en las 24 horas siguientes a su preparación. Todos los núcleos de comprimidos fueron recubiertos para un aumento de peso diana de 3,0 % usando una tasa de rociado diana de 180 g/min, la cual corresponde a una tasa de rocío normalizada de 1,5 a 2,3 g/min/kg de comprimidos.

Análisis de HPLC para evaluar los productos de degradación

Se analizaron comprimidos de efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF (comprimidos EFV/FTC/TDF) mediante HPLC para EFV, FTC y TDF usando patrones de referencia externos. Los productos de degradación de EFV, FTC y TDF se determinan mediante normalización del área con la aplicación de factores de respuesta relativos, según sea apropiado. La identidad de EFV, FTC y TDF se confirma por comparación de sus tiempos de retención con los de los patrones de referencia.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PATRÓN Y DE ENSAYO

Disolvente patrón y de ensayo

Tampón fosfato 25 mM, pH 3

Se pesa y se transfiere 3,4 g de fosfato de potasio anhidro en un matraz volumétrico de 11. Se añaden aproximadamente 800 ml de agua y se mezcla hasta que se disuelvan. Se ajusta el pH a $3,0 \pm 0,1$ con ácido

fosfórico, luego se diluye hasta el volumen con agua.

Disolvente de ensayo (Tampón fosfato 25 mM, pH 3:Acetonitrilo:Metanol 40:30:30)

- 5 Se combinan 400 ml de tampón fosfato 25 mM, pH 3, 300 ml de acetonitrilo y 300 ml de metanol y se mezclan. Se deja equilibrar a temperatura ambiente.

Acetonitrilo:Metanol 50:50

- 10 Se combinan 500 ml de acetonitrilo y 500 ml de metanol ay se mezclan. Se deja equilibrar a temperatura ambiente.

Solución patrón

- 15 Se pesan con exactitud aproximadamente 60 mg de patrón de referencia de EFV, 20 mg de patrón de referencia de FTC y 30 mg de patrón de referencia de TDF y se transfieren a un matraz volumétrico de 100 ml. Se añaden aproximadamente 80 ml de *disolvente de ensayo (40:30:30)* al matraz y se mezcla o se somete a tratamiento con sonido hasta que se disuelve. Se diluye hasta el volumen con disolvente de ensayo (40:30:30) y se mezcla bien. La concentración final de cada componente es de aproximadamente 0,6 mg/ml de EFV, 0,2 mg/ml de FTC, y 0,3 mg/ml de TDF.

20

Idoneidad del sistema de soluciones de prueba

Patrón de verificación de sensibilidad

- 25 Se prepara una solución madre de 10 µg/ml de FTU pesando con exactitud aproximadamente 10 mg de la sustancia auténtica de FTU en un matraz volumétrico de 100 ml. Se le añade *disolvente de ensayo (40:30:30)* hasta aproximadamente 80 % del volumen y se mezcla o se trata con sonido hasta que se disuelva. Se diluye hasta el volumen con el *disolvente de ensayo (40:30:30)* y se mezcla bien. Se pipetea 10 ml de esta solución en un matraz volumétrico de 100 ml. Se diluye hasta el volumen con el *disolvente de ensayo (40:30:30)* y se mezcla bien.

30

Se prepara el *patrón de verificación de sensibilidad* que contiene 0,2 mg/ml de FTC y 0,2 µg/ml de FTU (0,10 % con relación al FTC). Se pesa exactamente 20 mg de FTC y se coloca en un matraz volumétrico de 100 ml. Usando una pipeta de clase A, se transfiere 2,0 ml de la solución madre de FTU en el mismo matraz. Se añade más *disolvente de ensayo (40:30:30)* al matraz y se mezcla o se trata con sonido hasta que se disuelve. Se diluye hasta el volumen con *disolvente de ensayo (40:30:30)* y se mezcla bien. Alternativamente, se puede añadir 2,0 ml de la solución madre de 10 µg/ml de FTU a la *solución patrón* antes de diluirse hasta el volumen.

35

Preparación de la muestra para los comprimidos de EFV/FTC/TDF

- 40 La resistencia y el contenido del producto de la degradación de los comprimidos de EFV/FTC/TDF se determinan mediante el análisis de una solución compuesta preparada a partir de diez comprimidos. La concentración final de cada componente en la *solución de ensayo* es de aproximadamente 0,6 mg/ml de EFV, 0,2 mg/ml de FTC y 0,3 mg/ml de TDF.

45

a) Se colocan diez comprimidos en un matraz volumétrico de 1 L y se le añade 400 ml de tampón fosfato 25 mM con pH 3 al matraz volumétrico.

b) Se mezcla removiendo vigorosamente durante aproximadamente 75 minutos.

50

c) Se le añade al matraz *acetonitrilo:metanol* 50:50 hasta aproximadamente 2 cm por debajo de la marca de volumen.

d) Se equilibra la solución a temperatura ambiente mezclando durante una hora. Se diluye hasta el volumen con *acetonitrilo:metanol* 50:50. Se mezcla bien invirtiendo el matraz o removiendo con una barra magnética de agitación.

55

e) Usando un filtro para jeringa de 0,45 µm con una jeringa, se filtra aproximadamente 10 ml del paso (d) para la siguiente dilución. Se desechan los primeros 2 ml de filtrado.

60

f) Usando una pipeta de clase A, se transfieren 5,0 ml del filtrado del paso (e) en un matraz volumétrico de 50 ml y se diluye hasta el volumen con disolvente de ensayo (40:30:30). Se mezcla bien.

CROMATOGRAFÍA

- 65 1. Se usa una HPLC equipada con un detector de rayos UV y un sistema de adquisición de datos electrónico.
2. Se usa una columna para HPLC de 4,6 mm d.i. por 250 mm de largo, empaquetada con fase inversa C12,

tamaño de las partículas de 4 µm, tamaño de poro de 80 Å.

3. Tampón de la fase móvil: Se prepara un tampón de acetato de amonio 20 mM, con pH 4.6; se ajusta el pH con ácido acético según sea necesario.

5 4. Gradiente en fase móvil: Se eluye con tampón para fase móvil:acetonitrilo desde 99:1 hasta 1:99 durante 67 minutos.

5. Detección de pico: UV a 262 nm

6. Volumen de inyección: 10 µl.

10 En las condiciones cromatográficas indicadas, los tiempos de retención de los máximos de FTC, TDF y EFV comúnmente son de 11, 33 y 50 minutos, respectivamente.

SECUENCIA DE INYECCIÓN

15 Se inyecta el *disolvente de ensayo* al menos dos veces como un blanco para asegurar que la columna está equilibrada y para identificar cualesquiera picos de interferencia potenciales.

Se inyecta la *solución patrón para verificación de sensibilidad* o *solución patrón* que contiene aproximadamente 0,10 % de FTU para medir la sensibilidad de la detección.

20 Se inyecta cinco réplicas de *solución patrón 1* (R1), seguida por una única inyección de *solución patrón 2* (R2). Se calculan los platos teóricos y los factores de cola de las inyecciones de la *solución patrón*.

Para la determinación de identidad, resistencia y productos de degradación, se realizan inyecciones por duplicado de la *solución de ensayo*.

25 Todas las *soluciones de ensayo* deberán ir acompañadas por inyecciones de *solución patrón*. En general, no se recomienda más de diez inyecciones de *solución de ensayo* entre el grupo de las inyecciones de patrón.

IDONEIDAD DEL SISTEMA

30 Placas teóricas y factor de cola

35 Se calcula la cantidad de platos teóricos (N) y los factores de cola (T) para los picos de EFV, FTC y TDF a partir del cromatograma de la *solución patrón*. Las fórmulas para la determinación de N y de T se definen en la Farmacopea Estadounidense actual. Los valores de estos parámetros tienen que ajustarse a los criterios: $N \leq 40.000$ y $0,8 \leq T \leq 2,0$.

Verificación de sensibilidad

40 La verificación de sensibilidad utilizará el máximo de FTU en el *patrón para verificación de sensibilidad* presente en aproximadamente 0,10 %. Se calcula el porcentaje de área del máximo de FTU con el RRF apropiado (indicado en la Tabla 2) aplicado al *patrón para verificación de sensibilidad* usando el cálculo para el producto de degradación individual en porcentaje. Se compara este resultado con el porcentaje teórico de FTU del *patrón para verificación de sensibilidad* como sigue:

45

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{FTU}_{\text{determinada}}}{\text{FTU}_{\text{teórica}}}$$

En la que:

50 $\text{FTU}_{\text{Determinada}} =$ porcentaje del área de FTU determinada para el *patrón para verificación de sensibilidad* o *solución patrón*.

$\text{FTU}_{\text{Teórica}} =$ porcentaje de área teórica de FTU para el *patrón para verificación de sensibilidad* o *solución patrón*.

La sensibilidad debe estar entre 0,70-1,30.

55

EVALUACIÓN Y CÁLCULOS

Identificación de productos de degradación

60 Se emplea los parámetros de detección apropiados (tales como umbral pico, área máxima mínima, etc.) para permitir la detección de picos presentes en 0,05 % o menos. Se identifica las impurezas y los productos de degradación de EFV, FTC y TDF presentes en los cromatogramas de las inyecciones de *solución de ensayo*

5 teniendo en cuenta los tiempos de retención relativos (TRR) de los picos secundarios observados, descontando cualesquiera picos no relacionados con la muestra. Sólo se cuantifica los productos de la degradación. Se calcula el promedio de los resultados de todas las inyecciones de la *solución de ensayo* hasta el 0,01 % más cercano. En los casos en los que el producto de la degradación no fue detectado o estaba por debajo del umbral de integración en una inyección y/o muestra, se usa solamente los resultados cuantificados en el cálculo (es decir, no se trata como un valor cero).

$$\text{TRR} = \frac{\text{tiempo de retención del pico secundario}}{\text{tiempo de retención del pico de tenofovir dixoproxil}}$$

10 Los valores de TRR y del factor de respuesta relativa (FRR) de las impurezas y productos de degradación potenciales para el EFV se muestran en la Tabla 1, y los productos de degradación se muestran en negrita. Las impurezas y los productos de degradación para FTC se muestran en Tabla 2 y los productos de degradación están en negrita. Las impurezas y los productos de degradación para TDF se muestran en la Tabla 3 y los productos de degradación están en negrita.

15 Dado que los TRR pueden variar, la identidad de las impurezas y productos de degradación se puede confirmar mediante comparación con sustancias auténticas (o con picos de impurezas y productos de degradación en el patrón de referencia), si se requiere.

20 Determinación del contenido de productos de degradación

Cuantificación de productos de degradación de FTC

25 Se determina el nivel de cada producto de degradación de FTC observado en los cromatogramas de las inyecciones de la *solución de ensayo* usando la siguiente fórmula:

$$\text{Producto de degradación (\%)} = \frac{I}{ATP} \times \text{FRR} \times 100$$

En la que:

30 I = Área del pico del producto de degradación
 ATP = Área total del pico (área de FTC y todos los productos de degradación relacionados, excluyendo impurezas y distorsiones), corregida por RRF
 FRR = Factor de respuesta relativa con respecto a FTC

35 8.4.3 Cuantificación de la degradación de TDF

40 Se determina el nivel de cada producto de degradación de FTC observado en los cromatogramas de las inyecciones de *solución de ensayo* usando la siguiente fórmula:

$$\text{Producto de degradación (\%)} = \frac{I}{ATP} \times \text{FRR} \times 100$$

En la que:

45 I = Área del pico del producto de degradación o del pico no asignado
 ATP = Área total del pico (área del pico principal de TDF, todos los productos de degradación relacionados y todos los picos no asignados, excluyendo impurezas y distorsiones), corregida por RRF
 FRR = Factor de respuesta relativa con respecto a FTC

50 **Resultados e informes**

Contenido del producto de degradación

55 Se da individualmente el promedio de los resultados para cada producto de degradación observado hasta el 0,01 % más cercano. Se da el contenido total de producto de degradación de EFV, FTC y TDF respectivamente hasta el 0,1 % más cercano, como la suma de los niveles promedio de todos los picos de producto de degradación observados.

Para los productos de degradación encontrados a niveles menores que 0,05 %, se da sus niveles como trazas y no se incluye sus niveles en el cálculo del contenido del producto de degradación total.

Referencias

- 5 Farmacopea de los Estados Unidos <621>
Pharmacopeial Forum 26(4) 2000

Tabla 1. Impurezas y productos de degradación relacionados con EFV

Compuesto relacionado con EFF	TRR aproximado ^a	FRR ^b
SD-573 ^c	1,46	0,5
SR-695 ^d	1,50	
EFV	1,50	
SP-234	1,57	
SW-965	1,60	
SE-563	1,73	
SM-097 ^c	1,83	0,5

^aTRR aproximados y los valores se refieren al máximo de TDF
^bFRR para productos de degradación relacionados con EFV se refieren a EFV
^cProductos de degradación relacionados con EFV
^dSR-695 se eluye antes de EFV (aproximadamente 0,1 min de separación)
 Los productos de degradación están marcados en negrita

10

Tabla 2. Producto de degradación relacionado con FTC

Compuesto relacionado con FTC	TRR aproximado ^a	FRR ^b
FTC	0,33	0,7
FTU ^c	0,38	

^aTRR aproximados, y los valores se refieren al máximo de TDF
^bFRR para productos de degradación relacionados con FTC se refieren a FTC
^cProductos de degradación relacionados con FTC

Tabla 3. Productos de degradación relacionados con Tenofovir DF

Compuesto relacionado con TDF	TRR aproximado ^a	FRR ^b
mono-POC PMPA^c	0,47	0,6
Dímero mixto^c	0,98	1,0
TDF	1,00	0,9
Dímero^c	1,34	

^aTRR aproximados y los valores se refieren al pico TDF
^bFRR para productos de degradación relacionados con TDF se refieren a TDF
^cProductos de degradación relacionados con TDF

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición unitaria que comprende tenofovir DF, efavirenz y emtricitabina y un tensioactivo, donde el tenofovir DF se encuentra en un primer componente y el efavirenz y el tensioactivo están en un segundo componente, en la que el primer y el segundo componentes son físicamente discretos y en la que la cantidad total de efavirenz, emtricitabina y tenofovir DF es mayor de aproximadamente el 60 % en peso de la composición.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1 en la que el tenofovir DF y la emtricitabina están en un primer componente y el efavirenz y el tensioactivo están en un segundo componente.
- 15 3. La composición de la reivindicación 2 en la que el primer componente y el segundo componente son físicamente discretos pero están en contacto entre sí.
- 20 4. La composición de la reivindicación 3 en la que los componentes son capas.
- 25 5. La composición de la reivindicación 4, que es adecuada para la administración oral.
- 30 6. La composición de la reivindicación 4, que es un comprimido bicapa que pesa menos de aproximadamente 2,5 gramos.
- 35 7. La composición de la reivindicación 2 en la que el segundo componente se produce por granulación húmeda de alto cizallamiento.
- 40 8. La composición de la reivindicación 1 en la que el tensioactivo es lauril sulfato de sodio.
- 45 9. La composición de la reivindicación 2 en la que el componente 1 se produce mediante granulación en seco.
- 50 10. La composición de la reivindicación 1, que comprende además estearato de magnesio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa.
- 55 11. La composición de la reivindicación 10 en la que los porcentajes aproximados en peso de efavirenz, tenofovir DF, emtricitabina, estearato de magnesio, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio e hidroxipropil celulosa son, respectivamente, aproximadamente 39, aproximadamente 19, aproximadamente 13, aproximadamente 2, aproximadamente 15, aproximadamente 7, aproximadamente 17, aproximadamente 1 y aproximadamente 2.
- 60 12. La composición de la reivindicación 1 en la que el efavirenz, la emtricitabina y el tenofovir DF se proporcionan a un paciente tras la administración oral sustancialmente a la misma ABC y C_{máx} que los productos aprobados por la FDA Truvada[®] y Sustiva[®].
- 65 13. La composición de la reivindicación 6, que pesa aproximadamente de 1.200 mg a 2.300 mg (incluyendo cualquier recubrimiento de película que esté opcionalmente presente).
14. La composición de la reivindicación 6 en la que las capas están orientadas horizontalmente a lo largo de un eje del comprimido.
15. Un envase que comprende la composición de la reivindicación 1 y un desecante.
16. Un método de preparación de la composición unitaria de la reivindicación 1, que comprende la preparación del primer componente que comprende tenofovir DF, la preparación del segundo componente que comprende efavirenz y un tensioactivo y la colocación de ambos componentes en la configuración de estabilización de uno con el otro.
17. El método de la reivindicación 16 en el que el primer componente también comprende emtricitabina.
18. El método de la reivindicación 17 en el que el primer componente se prepara por granulación en seco y el segundo componente se prepara por granulación en húmedo.
19. El método de la reivindicación 18 en el que el tenofovir DF granulado seco y la emtricitabina se combinan con estearato de magnesio, el efavirenz granulado en húmedo se combina con estearato de magnesio y las dos composiciones de estearato de magnesio se comprimen dando un comprimido bicapa.
20. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en un método que comprende la administración oral de la composición a un paciente que necesita terapia antiviral.
21. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 20 en la que la forma farmacéutica se administra sólo una vez al día.

22. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 21 en donde la terapia antiviral es la terapia anti-VIH.

5 23. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que las concentraciones de FTU, mono-POC PMPA, dímero y dímero mixto son, respectivamente en % en peso, 3,9, 9, 1,6 y 1,8.

24. La composición de la reivindicación 23 en la que las concentraciones se determinan después de un almacenamiento de la composición a 25 °C/ 60 % de HR durante 24 meses.