

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 877**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/4402** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2011** **E 11714907 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2555757**

54 Título: **Formulaciones de sulfato de atazanavir con un efecto de pH mejorado**

30 Prioridad:

**09.04.2010 US 322487 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.09.2016**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND  
(100.0%)  
Hinterbergstrasse 16  
6312 Steinhausen, CH**

72 Inventor/es:

**NIKFAR, FARANAK;  
HUSSAIN, MUNIR ALWAN y  
QIAN, FENG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 582 877 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**

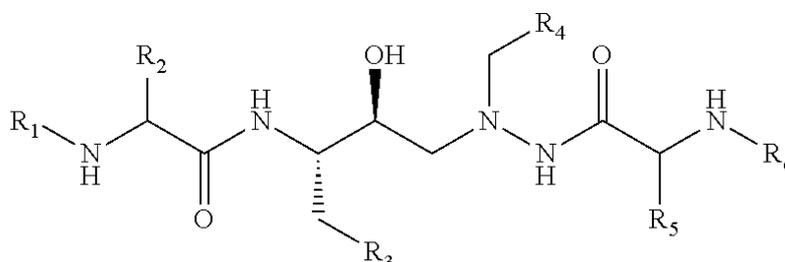
Formulaciones de sulfato de atazanavir con un efecto de pH mejorado

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a sus usos médicos.

**Antecedentes de la invención**

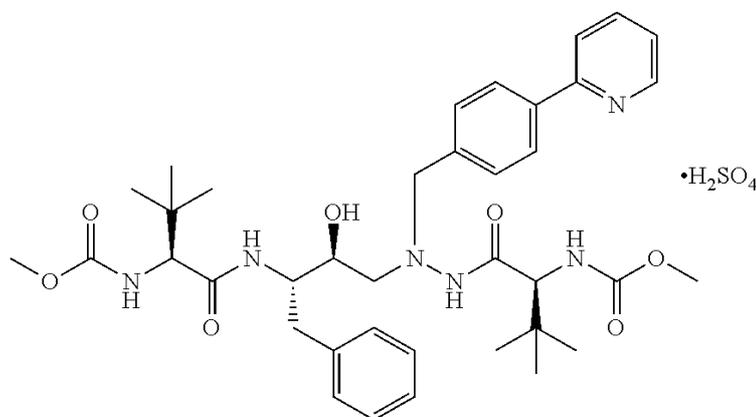
- 10 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha identificado como agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), una enfermedad grave caracterizada por la destrucción del sistema inmunitario y la incapacidad de luchar contra infecciones oportunistas que suponen una amenaza para la vida.
- 15 La patente de Estados Unidos n.º 5.849.911 expedida a Fässler et al., desvela una serie de azapéptidos inhibidores de la proteasa del VIH (que incluye atazanavir) que tienen la estructura



20 en la que

- R<sub>1</sub> es alcóxicarbonilo inferior,  
 R<sub>2</sub> es alquilo inferior secundario o terciario o alquiltio inferior-alquilo inferior,  
 R<sub>3</sub> es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más radicales alcoxi inferior, o cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>,  
 25 R<sub>4</sub> es fenilo o ciclohexilo cada uno sustituido en posición 4 con heterociclilo insaturado que está unido por medio de un átomo de carbono en el anillo, tiene de 5 a 8 átomos en el anillo, contiene de 1 a 4 átomos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfinilo (-SO-) y sulfonilo (-SO<sub>2</sub>-) y está no sustituido o sustituido con alquilo inferior o con fenil-alquilo inferior,  
 R<sub>5</sub>, independientemente de R<sub>2</sub>, tiene uno de los significados mencionados para R<sub>2</sub>, y  
 30 R<sub>6</sub>, independientemente de R<sub>1</sub>, es alcóxicarbonilo inferior, o una de sus sales, a condición de que esté presente al menos un grupo formador de sales, que incluye varias de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- 35 La patente de Estados Unidos n.º 6.087.383 expedida a Singh et al., desvela la sal bisulfato del azapeptido inhibidor de la proteasa del VIH conocido como atazanavir, que tiene la estructura



40 (denominado en este documento "bisulfato de atazanavir" o "sulfato de atazanavir").

- La publicación de patente de Estados Unidos n.º US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, desvela procesos para preparar el inhibidor de la proteasa del VIH bisulfato de atazanavir y nuevas formas del mismo.

El documento WO2009/002821 publicado el 31 de diciembre de 2008 desvela comprimidos que contienen sulfato de atazanavir, opcionalmente con otros agentes activos, por ejemplo, agentes contra el VIH, gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular que se puede usar para preparar los comprimidos, composiciones que comprenden una pluralidad de los gránulos, procesos para la fabricación de los gránulos y comprimidos, y métodos de tratamiento del VIH.

El documento WO2009/084036 describe una forma sólida de dosificación que comprende ritonavir y atazanavir, o sales farmacéuticamente aceptables de estos agentes, y un vehículo farmacéutico, un agente tensioactivo y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

El atazanavir está disponible en el mercado como medicamento de prescripción en Bristol-Myers Squibb Company, Nueva York, con el nombre comercial REYATAZ<sup>®</sup> (sulfato de atazanavir) para el tratamiento del VIH. Aprobado en 2003 por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos, REYATAZ<sup>®</sup> (sulfato de atazanavir) actualmente está disponible en forma de cápsulas de 100 miligramos ("mg"), 150 mg, 200 mg y 300 mg. La demanda de REYATAZ<sup>®</sup> (sulfato de atazanavir) por parte del paciente ha sido sustancial y continúa creciendo.

Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> son una clase de fármacos usados para bloquear la acción de la histamina sobre las células parietales en el estómago, disminuyendo la producción de ácido por estas células. Los antagonistas H<sub>2</sub> típicos incluyen cimetidina, ranitidina, famotidina, y nizatidina. Los inhibidores de la bomba de protones son un grupo de fármacos cuya acción principal es una reducción pronunciada y duradera de la producción de ácido gástrico. Los inhibidores de la bomba de protones típicos incluyen derivados de bencimidazol y derivados de imidazopiridina. Un antiácido incluye cualquier sustancia, generalmente una base o sal básica, que neutraliza la acidez del estómago. Se ha observado que el sulfato de atazanavir en forma de dosificación en cápsula presenta absorción dependiente del pH y la absorción oral del fármaco se puede reducir cuando el fármaco se administra con antagonistas H-2, inhibidores de la bomba de protones o antiácidos. En consecuencia, se desean formas de dosificación, formulaciones de productos y procesos de fabricación mejorados que puedan disminuir la dependencia del pH de la forma de dosificación y mejorar la absorción oral de sulfato de atazanavir cuando se administra con antagonistas H-2, inhibidores de la bomba de protones o antiácidos.

### Sumario de la invención

A continuación se describen nuevas formulaciones y procesos de fabricación de comprimidos y cápsulas de sulfato de atazanavir para mitigar la sensibilidad al pH de las formas de dosificación. Cuando se prepara en una forma en comprimidos, los comprimidos opcionalmente pueden incluir otros ingredientes activos, por ejemplo, otros agentes antirretrovirales.

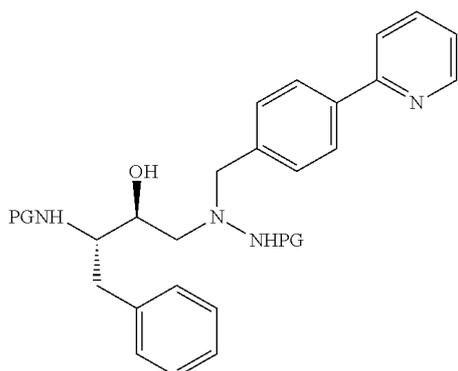
La presente invención está dirigida a una composición en forma de comprimido que comprende sulfato de atazanavir, GS 9350 (cobicistat), un agente acidificante y un polímero retardante de la precipitación. La inclusión del agente acidificante puede ayudar a mantener un bajo pH microambiental durante la disolución, y se puede mejorar con la inclusión de un polímero retardante de la precipitación. El polímero retardante de la precipitación comprendido en el comprimido de la invención se selecciona entre polivinilpirrolidona (en lo sucesivo denominada "PVP"), copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (en lo sucesivo "PVP-VA"), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (o acetato succinato de hipromelosa) (en lo sucesivo denominado "HPMC-AS") y sus mezclas.

Además, se proporcionan métodos de preparación de las composiciones de la invención mediante un proceso de granulación húmeda y seca, o procesos de extrusión de fusión en caliente o de secado por pulverización.

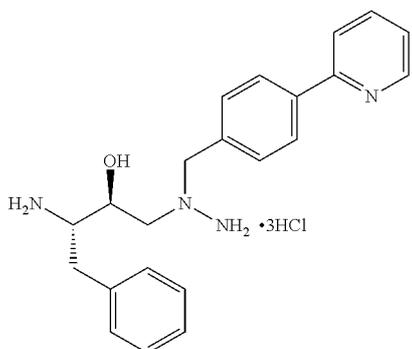
### Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, el método en el que se prepara el sulfato de atazanavir no es crítico. Por ejemplo, el sulfato de atazanavir está presente como Forma A, Forma E3 o Patrón C, preferentemente en particular en la forma farmacéuticamente aceptable M/53486-EP. A menudo, las formas cristalinas de atazanavir y sus sales están en forma esencialmente pura. Estas formas se describen, por ejemplo, en la publicación de patente de Estados Unidos n.º US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005. El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del ámbito del criterio médico, son adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones problemáticas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. El término "esencialmente puro", como se usa en este documento, significa un compuesto que tiene una pureza química de al menos aproximadamente el 90 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente el 95 % en peso, más preferentemente al menos aproximadamente el 98 % en peso del compuesto y menos de aproximadamente el 10 % en peso, preferentemente menos de aproximadamente el 5 % en peso, y más preferentemente menos de aproximadamente el 2 % en peso de otros compuestos que tienen una estructura química diferente al compuesto.

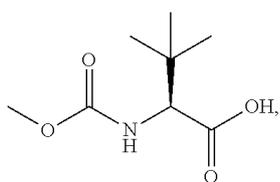
En un método adecuado, se puede preparar atazanavir en forma de su base libre por tratamiento de una solución de una sal de triamina protegida de la estructura



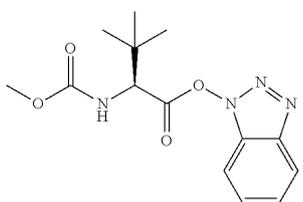
5 (en la que PG representa un grupo protector tal como t-butiloxicarbonilo (Boc) o trifluoroacetilo, preferentemente Boc, con un ácido, preferentemente ácido clorhídrico (cuando se usa Boc), o una base (cuando se usa trifluoroacetilo) en presencia de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno,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



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

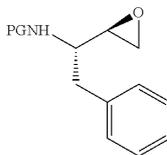


15 preferentemente, el éster activo de la estructura



20 en presencia de una base tal como K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, carbonato de sodio o carbonato de potasio, preferentemente K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, en presencia de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, una mezcla de acetato de etilo y acetato de butilo, acetonitrilo o acetato de etilo, preferentemente cloruro de metileno, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 °C, preferentemente de  
25 aproximadamente 30 a aproximadamente 40 °C para formar la base libre de atazanavir.

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



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



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

Un método adecuado para la preparación de cristales de la Forma A de la sal de sulfato de atazanavir emplea una técnica de cristalización cúbica modificada en la que la base libre de atazanavir se disuelve en un disolvente orgánico en el cual la sal de sulfato de atazanavir es esencialmente insoluble e incluye acetona, una mezcla de acetona y N-metil pirrolidona, etanol, una mezcla de etanol y acetona y similares, para proporcionar una solución que tiene una concentración de base libre de atazanavir dentro del intervalo de aproximadamente el 6,5 a aproximadamente el 9,7 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 6,9 a aproximadamente el 8,1 % en peso de base libre de atazanavir.

- 20 La solución de base libre de atazanavir se calienta a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55 °C, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 °C, y se hace reaccionar con una cantidad de ácido sulfúrico concentrado (que contiene de aproximadamente el 95 a aproximadamente el 100 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) para reaccionar con menos de aproximadamente el 15 %, preferentemente de aproximadamente el 5 a menos de aproximadamente el 12 %, más preferentemente de aproximadamente el 8 a aproximadamente el 10 % en peso de la base libre de atazanavir total. Por lo tanto, la solución de partida de base libre de atazanavir inicialmente se hará reaccionar con menos de aproximadamente el 15 %, preferentemente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 12 % en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico a emplear. Durante la reacción, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55 °C, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 °C.

- 30 Se deja que la reacción continúe durante un periodo de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 minutos, preferentemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 minutos.

- 35 La mezcla de reacción se siembra con cristales de la Forma A de sulfato de atazanavir empleando una cantidad de cristales de siembra dentro del intervalo de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 80 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 8 % en peso, en base al peso de la base libre de atazanavir restante en la mezcla de reacción mientras se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 35 a aproximadamente 55 °C, preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 °C.

- 40 La reacción se deja continuar hasta que comienza la cristalización. A continuación, se añade ácido sulfúrico en varias etapas a una velocidad creciente de acuerdo con la ecuación cúbica que se describe en la publicación de patente de Estados Unidos n.º US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005 para formar sulfato de atazanavir que, tras el secado, produce cristales de la Forma A.

- 45 El tamaño de partícula y la morfología del cristal de la sal de sulfato de atazanavir formada dependen de la velocidad de adición del ácido sulfúrico, que determina la velocidad de cristalización. Se ha descubierto que una técnica de cristalización "cúbica" modificada (ácido añadido a un ritmo creciente de acuerdo con una ecuación cúbica) proporciona cristales de sulfato de atazanavir relativamente más grandes y mejor definidos, junto con un intervalo de tamaño de partícula más estrecho y menos finos, que una cristalización a una velocidad de adición constante. Se ha demostrado que el caudal inicial lento de ácido favorece el crecimiento de cristales sobre la nucleación secundaria. Por lo tanto, a medida que el área específica aumenta con el tamaño de partícula, el lecho de siembra es capaz de aceptar un caudal de ácido creciente sin inducir nucleación secundaria. La velocidad de adición inicial lenta da tiempo para que los cristales crezcan más grandes, aumentando el tamaño medio. La cristalización cúbica proporciona una torta de filtro menos compresible, que ayuda a la extracción efectiva de líquidos de la torta y el lavado, además de proporcionar un producto que se seca más fácilmente con menos grumos duros que el producto cristalizado a una velocidad de adición constante.

El material de Patrón C se puede preparar, por ejemplo, exponiendo cristales de la Forma A a agua seguido de secado. El material de Patrón C también se puede formar exponiendo cristales de la Forma A a una humedad relativa elevada superior a aproximadamente el 95 % de humedad relativa, preferentemente de aproximadamente el 95 a aproximadamente el 100 % de HR (vapor de agua), durante al menos 24 horas, preferentemente de aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas. El material de Patrón C también se puede preparar por granulación húmeda de la Forma A de sulfato de atazanavir para producir gránulos de sulfato de atazanavir y secando después los gránulos.

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

Se describen más detalles sobre la preparación del sulfato de atazanavir adecuado para su uso de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, en la publicación de patente de Estados Unidos n.º US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

La presente invención contempla el uso de cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable, tales como, por ejemplo, lubricantes, disgregantes, aglutinantes, cargas (también denominadas "coadyuvantes de compresión"), tensioactivos, recubrimientos de película y disolventes. Ejemplos de algunos de estos ingredientes se exponen a continuación y se describen con más detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, segunda edición, Ed. A. Wade y P.J. Weller, 1994, The Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra. La selección y cantidades de dichos ingredientes para su uso de acuerdo con la presente invención no son críticas y pueden ser determinadas por un experto en la materia.

Ejemplos de lubricantes adecuados para su uso de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearil fumarato de sodio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, cera de carnauba, y polietilenglicol. De acuerdo con la invención, los ingredientes también denominados "deslizantes" están destinados a su inclusión dentro del ámbito de los lubricantes. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio, silicato de calcio, fosfato de calcio y talco.

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

Ejemplos de aglutinantes adecuados para su uso de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, goma arábiga, carbómero, dextrina, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, glucosa, lactosa, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, polivinilpirrolidona, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, ácido alginico, alginato de sodio, zeína, cera de carnauba, parafina, esperma de ballena, polietilenos y cera microcristalina.

Ejemplos de cargas adecuadas para su uso de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado, dextrosa, dextratos, dextrina, manitol, fructosa, xilitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, sales inorgánicas tales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares compresibles, azúcar de confitería, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, maltodextrina, polimetacrilatos, cloruro de potasio, cloruro de sodio, sacarosa, esferas de azúcar y talco.

Ejemplos de agentes acidificantes adecuados para su uso de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, y ácido ascórbico.

Agentes retardantes de la precipitación adecuados para su uso de acuerdo con la invención son polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas.

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

5 En un aspecto de la invención, el sulfato de atazanavir en la Forma A cristalina se mezcla con uno o más agentes acidificantes tales como, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido ascórbico y, opcionalmente, uno o más polímeros retardantes de la precipitación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, y opcionalmente con una o más cargas adecuadas y opcionalmente con uno o más desintegrantes. La mezcla se granula en mojado o en seco produciendo  
10 la porción intragranular. Los gránulos normalmente se mezclan con los ingredientes extragranulares, por ejemplo, cargas, disgregantes, y lubricantes, y opcionalmente agentes acidificantes y agentes retardantes de la precipitación, y se comprimen en comprimidos.

15 Normalmente, el gránulo comprende aproximadamente el 10-80 por ciento en peso ("% en p/p") de sulfato de atazanavir, más habitualmente de aproximadamente el 40 al 70 % en p/p de sulfato de atazanavir, en base al peso total del gránulo.

20 Los gránulos también comprenden de aproximadamente el 5 al 30 % en p/p de agente acidificante, más habitualmente de aproximadamente el 10 al 25 % en p/p en base al peso total del gránulo.

El gránulo también puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 1-20 % en p/p, en base al peso total del gránulo, de un disgregante.

25 El gránulo opcionalmente además puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 0-15 % en p/p de agente retardante de la precipitación en base al peso total del gránulo.

El gránulo además puede comprender, por ejemplo, de aproximadamente el 0 al 20 % en p/p, en base al peso total del gránulo, de una carga.

30 Normalmente, los comprimidos contienen aproximadamente el 20-70 % en p/p de gránulos, más habitualmente de aproximadamente el 30 al 60 % en p/p de los gránulos, en base al peso total del comprimido. La composición extragranular opcionalmente puede incluir el 5-20 % en p/p de agentes acidificantes, y el 1-5 % en p/p de agente retardante de la precipitación. También se pueden incorporar otros excipientes extragranulares, tales como cargas, disgregantes, y lubricantes.

35 En un aspecto, una composición de sulfato de atazanavir se puede preparar por un proceso que comprende: (a) mezclar sulfato de atazanavir y un agente acidificante para formar una primera mezcla; y (b) granular la primera mezcla para formar una mezcla granulada. Normalmente, el proceso además comprende: (c) mezclar la mezcla granulada con un ingrediente extragranular para formar una segunda mezcla; y (d) comprimir la segunda mezcla para formar un comprimido.  
40

Con el fin de preparar la composición del presente documento descrita anteriormente, se puede emplear un proceso de granulación húmeda o en seco a disposición del experto en la materia. Cuando se emplea el proceso de granulación húmeda, el sulfato de atazanavir puede existir en forma de "Patrón C" en los comprimidos.

45 En otro aspecto, se puede preparar una composición de sulfato de atazanavir por un proceso que comprende: (a) combinar sulfato de atazanavir y un polímero para formar una primera combinación; (B) extrudir la primera combinación para formar un material extrudido; (C) mezclar el material extrudido con un agente de acidificación para formar una segunda combinación; y (d) comprimir la segunda combinación para formar un comprimido.  
50

Por ejemplo, en este aspecto, se puede preparar una composición de dispersión sólida amorfa de sulfato de atazanavir y uno o más polímeros tales como PVP y PVP-VA por un proceso de extrusión de fusión en caliente calentando una composición de sulfato de atazanavir y el polímero(s) a una temperatura de aproximadamente 160-190 °C. El material extrudido se puede formular con agente acidificante adicional y opcionalmente polímeros retardantes de la precipitación. Se pueden añadir otros ingredientes de formación de comprimidos tales como cargas, disgregantes, y lubricantes, y la mezcla final se comprime en comprimidos. En este aspecto de la invención, el material extrudido puede contener, por ejemplo, aproximadamente el 10-60 % en p/p de sulfato de atazanavir amorfo junto con aproximadamente el 90-40 % en p/p de PVP-VA y/o PVP. Más habitualmente, el material extrudido contiene aproximadamente el 20-45 % en p/p de sulfato de atazanavir, con aproximadamente el 80-55 % en p/p de PVP y/o PVP-VA. Normalmente, los comprimidos contienen aproximadamente el 20-60 % en p/p de extrudido, más habitualmente de aproximadamente el 30-55 % en p/p de material extrudido, en base al peso total del comprimido.  
55 El material extrudido normalmente se mezcla con aproximadamente el 10-30 % en p/p de agentes acidificantes y opcionalmente el 1-5 % en p/p de excipientes retardantes de la precipitación. También se pueden incorporar a la composición otros excipientes tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, y lubricantes.  
60  
65

En otro aspecto, una composición de sulfato de atazanavir se puede preparar por un proceso que comprende: (a) proporcionar una solución de sulfato de atazanavir y un agente acidificante disuelto en un disolvente; (b) secar por pulverización la solución para formar partículas; (c) mezclar las partículas con un ingrediente extragranular para formar una mezcla seca por pulverización; y (d) comprimir la mezcla seca por pulverización para formar un comprimido.

Por ejemplo, en este aspecto, se proporciona una composición de dispersión sólida amorfa de sulfato de atazanavir, un copolímero a base de óxido de etileno y óxido de propileno tal como, por ejemplo, copolímeros Pluronic® disponibles en BASF Corporation, Florham Park, Nueva Jersey, un agente acidificante, y opcionalmente, un polímero retardante de la precipitación, y se pueden preparar, por ejemplo, por un proceso de secado por pulverización usando un disolvente tal como, por ejemplo, metanol o una solución de metanol/agua (por ejemplo, aproximadamente el 5-10 % en p/p). La temperatura de entrada en el aparato de secado por pulverización normalmente es de aproximadamente 60-100 °C, mientras que la temperatura de salida es de aproximadamente 30-60 °C. El material seco por pulverización normalmente tiene un tamaño de partícula correspondiente a los porcentajes volumétricos acumulados del 90 %, es decir, d90, por debajo de aproximadamente 50 micrómetros ("µm"). A menudo, no se requiere molienda posterior; sin embargo, si se desea, el material seco por pulverización se puede moler. En este aspecto, el material seco por pulverización contiene aproximadamente el 10-60 % en p/p de sulfato de atazanavir amorfo junto con aproximadamente el 10-40 % en p/p de agente acidificante y, opcionalmente, aproximadamente el 5-30 % en p/p de un polímero retardante de la precipitación. Más habitualmente, las partículas contienen aproximadamente el 20-45 % en p/p de sulfato de atazanavir, con aproximadamente el 15-30 % en p/p de agente acidificante y, opcionalmente, aproximadamente el 10-20 % en p/p de un polímero retardante de la precipitación. El material seco por pulverización se puede mezclar con el 10-30 % en p/p de agentes acidificantes y opcionalmente el 1-5 % en p/p de excipientes retardantes de la precipitación. También se pueden incorporar a la composición otros excipientes tales como cargas, disgregantes, y lubricantes.

En otro aspecto de la invención, además de cobicistat, en el comprimido está incluido uno o más agentes que tienen actividad contra el VIH, y/o la capacidad de mejorar la farmacocinética del atazanavir. Tal como se usa en este documento, el término "actividad contra el VIH" significa que el agente es eficaz contra el virus del VIH. Se pueden seleccionar otros agentes, por ejemplo, del grupo que consiste en inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos de nucleósidos, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la gemación o maduración del VIH, e inhibidores de la integrasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa de VIH análogo de nucleósidos seleccionado del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una combinación preferida con atazanavir es aquella en la que los otros agentes son disoproxil fumarato de tenofovir y emtricitabina. Una dosis habitual para el fármaco Truvada™ (emtricitabina–disoproxil fumarato de tenofovir) es un comprimido de emtricitabina 200 mg más tenofovir 300 mg una vez al día. Una dosis habitual para el fármaco Epzicom™ (abacavir-lamivudina) es sulfato de abacavir 600 mg y lamivudina 300 mg. Las dosificaciones adecuadas para la terapia de combinación con atazanavir pueden ser determinadas por los expertos en la materia.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH seleccionado del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz, nevirapina y UK 453061 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es un inhibidor de la proteasa del VIH seleccionado del grupo que consiste en amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El ritonavir es un fármaco preferido para su uso en combinación con sulfato de atazanavir como agente adicional que tiene actividad contra el VIH. Sin embargo, el ritonavir se usa más habitualmente como agente de refuerzo de otro fármaco, por ejemplo, atazanavir. Cuando se administra como refuerzo del inhibidor de la proteasa, la dosificación normalmente oscila de 100-400 mg dos veces al día o, si se usa como parte de un régimen de una vez al día, 100-200 mg una vez al día.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es un inhibidor de la fusión del VIH seleccionado entre enfuvirtida o T-1249, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es un inhibidor de CCR5 seleccionado del grupo que consiste en maraviroc, Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, PF-232798 y UK-427857, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es el inhibidor de CXCR4 AMD-3100 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es el inhibidor de la gemación o maduración PA-457, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es el inhibidor de la integrasa raltegravir, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El nombre químico de la sal de potasio es sal monopotásica de N-[(4-fluorofenil)metil]-1,6-dihidro-5-hidroxi-1-metil-2-[1-metil-1-[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino]etil]-6-oxo-4-pirimidinacarboxamida. El raltegravir se describe, por ejemplo, en el documento WO 2003/035077 publicado el 1 de mayo de 2003 y Drugs of the Future 2007, 32 (2): 118-122, Y Wang, et al. Las dosificaciones habituales de raltegravir en monoterapia son 100, 200, 400 y 600 mg administradas dos veces al día. Las dosificaciones adecuadas para la terapia de combinación con atazanavir pueden ser determinadas por los expertos en la materia.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que el otro agente es elvitegravir.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en el que los otros agentes son emtricitabina y disoproxil fumarato de tenofovir.

La Tabla 1 incluye algunos agentes útiles en el tratamiento del sida e infección por VIH que pueden ser adecuados para su uso de acuerdo con esta invención como los otros agentes que tienen actividad contra el VIH, así como otros fármacos que se pueden co-administrar.

Tabla 1. ANTIVIRALES

Nombre del medicamento	Fabricante	Indicación
097 (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, sida, ARC
Amprenavir 141 W94 GW 141 (inhibidor de la proteasa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, sida, ARC
Abacavir (1592U89) GW 1592 (inhibidor de la TI)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, sida, ARC
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, sida, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, sida, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, sida, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Infección por VIH, ARC, PGL VIH positivo, el sida
Interferón alfa del VIH en combinación con Retrovir	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza interferón alfa aberrante pH lábil	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	sida, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, sida, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'1 Cancer Institute	Enfermedades asociadas al sida
BMS-232623 (CGP-73547) (inhibidor de la proteasa)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, sida, ARC
BMS-234475 (CGP-61755) (inhibidor de la proteasa)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, sida, ARC
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, virus del papiloma
Sulfato de curdlan	AJI Pharma EE.UU.	Infección por VIH
Globina inmune de citomegalovirus	Medimmune	Retinitis por CMV
Cytovene	Syntex	Vista comprometida
Ganciclovir		CMV periférica, retinitis por CMV
Delaviridina (inhibidor de RT)	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, sida, ARC
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem.Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	sida, ARC, VIH positivo asintomático
ddC dideoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, sida, ARC
ddl didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, sida, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450 (inhibidor de la proteasa)	AVID (Camden, Nueva Jersey)	Infección por VIH, sida, ARC

Efavirenz (DMP 266) (-) 6-cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4 (S) trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE (inhibidor de la TI no nucleósido)	DuPont Merck	Infección por VIH, sida, ARC
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Emtricitabina (Emtriva®) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, el sida
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
FTC (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Universidad de Emory	Infección por VIH, sida, ARC
GS 840 (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, sida, ARC
HBY097 (inhibidor de la TI no nucleósido)	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, sida, ARC
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, sida, ARC
Interferón beta recombinante humano	Triton Biosciences (Alameda, CA)	sida, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, sida
Indinavir	Merck	Infección por VIH, sida, ARC, seropositivos asintomáticos, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al VIH
Lamivudina, 3TC (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, sida, ARC, también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir (inhibidor de la proteasa)	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, sida, ARC
Nevirapina (inhibidor de la TI)	Boehring Ingelheim	Infección por VIH, sida, ARC
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia del octapéptido péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	sida
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm.Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690 (inhibidor de la proteasa)	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, sida, ARC
Probucof	Vyrex	Infección por VIH, el sida
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, sida, ARC
Ritonavir (inhibidor de la proteasa)	Abbott	Infección por VIH, sida, ARC
Saquinavir (inhibidor de la proteasa)	Hoffmann-La Roche	Infección por VIH, sida, ARC
Estavudina; d4T Didehidrodeoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, sida, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones genitales por VHS y CMV
Virazol ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	Seropositivos asintomáticos, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección por VIH, sida, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-La Roche	Infección por VIH, sida, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, sida, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Sal de disoproxil fumarato de tenofovir (Viread®) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infección por VIH, el sida
Combivir® (inhibidor de la transcriptasa inversa)	GSK	Infección por VIH, el sida
succinato de abacavir (Ziagen o ®) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	GSK	Infección por VIH, el sida
Fuzeon (enfuvirtida, T-20)	Roche/Trimeris	Infección por VIH, sida, inhibidor de la fusión viral
Trizivir®		Infección por VIH, el sida
Kaletra®	Abbott	Infección por VIH, sida, ARC

ES 2 582 877 T3

INMUNOMODULADORES

Nombre del medicamento	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Ayerst	sida
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	sida avanzado
Acemanano	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	sida, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Laboratorios	sida, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
FP-21399	Fuki Immunopharm	Bloques de fusión del VIH con células CD4+
Interferón gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Genetics Institute Sandoz	sida
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	sida
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Schering-Plough	sida, combinación con AZT
Factor inmunoestimulante de la partícula nuclear de VIH	Rorer	Seropositivos por VIH
IL-2 Interleucina-2	Cetus	sida, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	sida, ARC, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslukin)	Chiron	sida, aumento en el recuento de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	sida pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	IMREG (Nueva Orleans, LA)	sida, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	IMREG (Nueva Orleans, LA)	sida, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imuthiol dietil ditio carbamato	Instituto Mérieux	sida, ARC
Interferón alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, sida
Metionina-encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	sida, ARC
Factor estimulante de colonias de granulocitos MTP-PE-muramil tripéptido	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Sarcoma de Kaposi sida, en combinación con AZT
Remune	Inmune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 CD4 recombinante humana soluble	Genentech	sida, ARC
Híbridos rCD4-IgG		sida, ARC
CD4 recombinante humana soluble	Biogen	sida, ARC
Interferón alfa 2a	Hoffman-La Roche en combinación con AZT	Sarcoma de Kaposi, sida, ARC
T4 soluble SK & F 106528	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Instituto de Investigación de Inmunobiología (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con interferón con gamma

ANTI-INFECCIOSOS

Nombre del medicamento	Fabricante	Indicación
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidil eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de pentamidina (IM e IV)	Lyphomed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhône-Poulenc diarrhea	Criptosporidiana
Intraconazole-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica

Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia severa asociada a terapia con AZT
Hormona del crecimiento humana recombinante	Serono	Emaciación relacionada con el sida, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de la anorexia asociada a sida
Testosterona	Alza, Smith Kline	Emaciación relacionada con el sida
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y mala absorción relacionada con el sida

5 Cuando en el comprimido se incluye otro agente que tiene actividad contra el VIH, se puede incluir en la misma fase que el sulfato de atazanavir o en su formulación, es decir, como comprimido monolítico, o se puede incluir dentro de otra fase, es decir, un comprimido multicapa. Cuando se incluye en un comprimido monolítico, el otro agente se puede mezclar intragranularmente con el sulfato de atazanavir o su formulación o se puede añadir extragranularmente. Cuando se incluye en un comprimido multicapa, el sulfato de atazanavir está en una capa y el otro agente (o agentes) están en otra capa, por ejemplo, bicapa. Como alternativa, cuando se combina más de un agente adicional que tiene actividad contra el VIH con sulfato de atazanavir, por ejemplo, ritonavir, emtricitabina y tenofovir, en un comprimido multicapa, puede ser deseable separar ciertos agentes incorporándolos en capas separadas.

10 Además, aunque específicamente se han descrito algunos otros agentes que tienen actividad contra el VIH, en las composiciones de la presente invención se pueden incluir agentes distintos de los descritos específicamente. Además, en las composiciones de la presente invención se puede incluir más de un agente distinto que tiene actividad contra el VIH.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un comprimido que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat, un agente acidificante y un agente retardante de la precipitación, en el que el agente retardante de la precipitación se selecciona entre polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas.
- 10 2. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el agente acidificante se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido ascórbico y sus mezclas.
3. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en un método de tratamiento de una infección por VIH en un paciente.