(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 693 580**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/24 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2014** **PCT/US2014/059310**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015** **WO15054133**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2014** **E 14786421 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018** **EP 3054926**

(54) Título: **Formulación de tratamiento del VIH de atazanavir y cobicistat**

(30) Prioridad:

07.10.2013 US 201361887574 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

KOO, OTILIA MAY YUE;
NIKFAR, FARANAK;
TAO, JING;
KOTTALA, NIRANJAN KUMAR y
VARIA, SAILESH A.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 693 580 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

Formulación de tratamiento del VIH de atazanavir y cobicistat

Campo de la invención

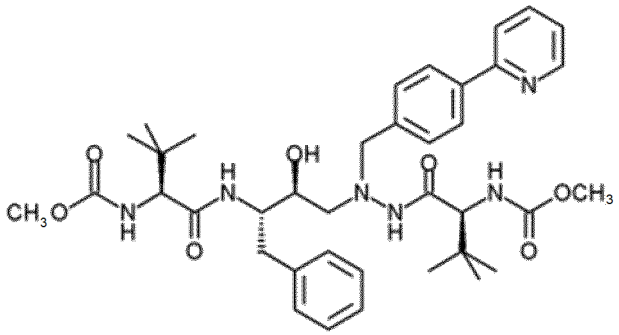
La invención se refiere a formulaciones de comprimidos bicapa de dos fármacos antirretrovíricos útiles contra el VIH que son atazanavir y cobicistat en forma de cobicistat sobre dióxido de silicona, que tiene buenas propiedades físicas y bajos niveles de degradación, además de la administración eficaz de dos componentes farmacológicos activos. La invención también se refiere a estas formulaciones para su uso en pacientes que necesitan tratamiento.

Antecedentes de la invención

La infección por el VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana 1) sigue siendo un problema médico de grandes magnitudes, y a finales de 2013 aún había decenas de millones de personas infectadas a nivel mundial. La cantidad de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) aumentó rápidamente. En 2005, se informaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos que se encuentran actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de (TI) o combinaciones de píldoras únicas aprobadas: zidovudina (o AZT o RETROVIR®), didanosina (o VIDEX®), estavudina (o ZERIT®), lamivudina (o 3TC o EPIVIR®), zalcitabina (o DDC o HIVID®), succinato de abacavir (o ZIAGEN®), sal de disoproxil fumarato de Tenofovir (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC - EMTRIVA®), COMBIVIR® (contiene - 3TC más AZT), TRIZIVIR® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), EPZICOM® (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene VIREAD® y EMTRIVA®); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®) y efavirenz (o SUSTIVA®), ATRIPLA® (TRUVADA® + SUSTIVA®), y etravirina, inhibidores de proteasa peptidomimética o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®) y tipranavir (APTIVUS®) y cobicistat, inhibidores de integrasa, tales como raltegravir (ISENTRESS®) y dolutegravir (aún no aprobado), e inhibidores de entrada, tales como enfuvirtida (T-20) (FUZEON®) y maraviroc (SELZENTRY®).

Cada uno de estos fármacos solo puede restringir transitoriamente la replicación vírica si se usan solos. Sin embargo, cuando se usan combinados, estos fármacos tienen un gran efecto en la progresión de la viremia y la enfermedad. De hecho, recientemente se documentaron reducciones considerables de las tasas de mortalidad entre pacientes con SIDA como consecuencia de la extensa aplicación de la terapia combinada. Sin embargo, a pesar de estos impresionantes resultados, las terapias de fármacos combinados pueden finalmente fallar en el 30 al 50 % de los pacientes. Una insuficiente potencia de los fármacos, la falta de cumplimiento, una penetración restringida al tejido y las limitaciones específicas de los fármacos en ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósidos no se pueden fosforilar en las células en reposo) pueden ser la causa de la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida producción de VIH-1, combinados con la frecuente incorporación de mutaciones, produce la aparición de variantes resistentes a los fármacos y fallos en el tratamiento cuando hay concentraciones subóptimas de fármacos. Por tanto, se necesitan nuevos agentes contra el VIH que presenten diferentes patrones de resistencia y una farmacocinética favorable así como perfiles de seguridad para proporcionar más opciones de tratamiento.

Uno de los fármacos mencionados anteriormente, atazanavir, se ha establecido actualmente como el antirretrovírico de primera línea en el tratamiento del VIH. Tiene la fórmula química $C_{38}H_{52}N_6O_7$ y el nombre IUPAC *N*-[(1*S*)-1-{[(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-4-[(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetil-*N'*-{[4-(piridin-2-il)fenil]metil}butanhidrazido]-1-fenilbutan-2-il]carbamoil}-2,2-dimetilpropil]carbamato de metilo. Su fórmula estructural se muestra a continuación:



El compuesto se expone y se reivindica en la Patente de los EE.UU. N.º 5.849.911, que se incorpora en el presente documento por referencia. El atazanavir se distingue de la mayoría de otros IP en que se puede administrar una vez

al día (en vez de requerir múltiples dosis al día) y tiene una menor cantidad de efectos sobre el perfil lipídico del paciente (las cantidades de colesterol y otras sustancias grasas en la sangre). Al igual que otros inhibidores de la proteasa, se usa solo en combinación con otros medicamentos contra el VIH.

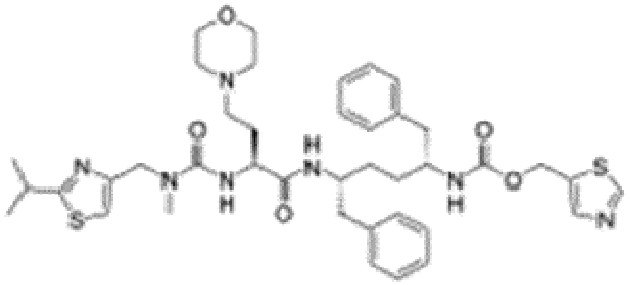
El atazanavir está disponible de Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, Nueva Jersey, como REYATAZ® (sulfato de atazanavir). Como se usan en el presente documento, los términos “atazanavir” y “ATV” son sinónimos y se refieren a atazanavir. Como se usa en el presente documento, el término “sulfato de atazanavir” se refiere a sulfato de atazanavir. El nombre químico para sulfato de atazanavir es dimetiléster del ácido (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanedioico, sulfato (1:1). Su fórmula molecular es $C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$, que corresponde a un peso molecular de 802,9 (sal del ácido sulfúrico).

REYATAZ® está actualmente aprobado para el uso en combinación con otros agentes antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por VIH-1. Se ofrece en forma de cápsula en concentraciones de 100 mg (miligramo), 150 mg, 200 mg y 300 mg. Tanto en los EE.UU. como en la Unión Europea (EU, por sus siglas en inglés), la dosis de ATV aprobada es de 300 mg en combinación con 100 mg de ritonavir (“RTV”) una vez al día con alimentos para pacientes sin tratamiento previo y pacientes con tratamiento previo con infección por VIH. (véase las cápsulas de REYATAZ® (sulfato de atazanavir) - Prospecto de Reyataz http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf.

El atazanavir se absorbe rápidamente (Tmáx ~2,5 horas) y muestra una farmacocinética no lineal (FC), con más aumentos proporcionales a la dosis en los valores de ABC (que se define a continuación) y Cmáx (que se define a continuación) sobre el intervalo de dosis de 200 a 800 mg una vez al día. Se alcanza el estado estacionario entre los 4 y 8 días, con una acumulación de aproximadamente 2 a 3 veces. Se administra atazanavir con alimentos ya que mejora la biodisponibilidad y reduce la variabilidad de FC. La semivida de eliminación media de ATV administrado con una comida ligera en sujetos saludables y sujetos adultos infectados con VIH es de aproximadamente 7 horas a una dosis de estado estacionario de 400 mg al día.

Los documentos WO2011/127244 y US2010/0178339 desvelan composiciones comprimidas que comprenden sulfato de atazanavir opcionalmente en combinación con otro agente activo.

También es importante el fármaco conocido como cobicistat (también denominado en el presente documento como “COBI”). Es útil en el tratamiento del VIH, pero no mata específicamente al virus. Por el contrario, tiene una importante capacidad para inhibir las enzimas hepáticas que metabolizan otros medicamentos usados para tratar el VIH. El cobicistat es un inhibidor potente de las enzimas 3A del citocromo P450, que incluye el importante subtipo CYP3A4. También inhibe las proteínas de transporte intestinal y aumenta la absorción total de diversos medicamentos contra el VIH, que incluyen atazanavir. El cobicistat tiene la fórmula química $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ y la fórmula estructural:



El compuesto se expone y se reivindica en la Patente de los EE.UU. N.º 8.148.374, que se incorpora en el presente documento por referencia.

El cobicistat se ha aprobado para su comercialización por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos como parte de una combinación de dosis fija STRIBILD™ (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y disoproxil fumarato de tenofovir) para tratar la infección por VIH.

La Comisión Europea también otorgó autorización para la comercialización de TYBOST™ una vez al día (cobicistat en comprimidos de 150 mg), un potenciador farmacocinético que refuerza los niveles en sangre de determinados medicamentos contra el VIH. TYBOST™ se indica como un agente reforzador para los inhibidores de la proteasa del VIH atazanavir de 300 mg una vez al día y darunavir de 800 mg una vez al día como parte de una terapia combinada antirretrovírica en adultos con infección por VIH-1. Se puede encontrar información en http://www.ema.europa.eu/ema y en el informe de evaluación de la Agencia Europea de Fármacos con fecha de 25 de julio de 2013 (“*Tybost: INN: Cobicistat*”).

Un problema adicional asociado a la administración de medicamentos contra el VIH, que incluyen atazanavir y cobicistat, es el cumplimiento del paciente. Debido a que todos los fármacos contra el VIH deben tomarse como parte de un régimen combinado, debe haber nuevas y mejores formas de garantizar que el paciente tome, en realidad, cada medicamento como se le recetó. Si hay demasiadas píldoras por separado para tragar, en demasiados intervalos de tiempo, entonces la dosificación se vuelve incómoda, y el cumplimiento del tratamiento es menos probable. De modo similar, si las píldoras u otras dosis unitarias son difíciles de tragar, entonces el cumplimiento del paciente también podría verse gravemente comprometido.

Por tanto, lo que se necesita en el estado de la técnica son nuevas formulaciones combinadas que se administren fácilmente, que contengan fármacos antirretrovíricos potentes útiles en el tratamiento contra el VIH. Estas dos nuevas formulaciones farmacológicas deberían ser cómodas y fáciles de administrar, además de ser físicamente estables y tener bajos niveles de degradación y, de este modo, proporcionar una dosis eficaz de medicamentos contra el VIH importantes.

En particular, se prefieren combinaciones estables de dosis fijas (CDF) que se administren fácilmente que contengan atazanavir y cobicistat.

Sumario de la invención

Mediante la presente invención, ahora es posible reducir la carga de píldoras, que se ha asociado a un mejor cumplimiento del paciente en la terapia contra el VIH. De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo comprimido de CDF, compuesto de 300 mg de ATV y 150 mg de COBI. La CDF es un comprimido bicapa elaborado a partir de la granulación de sulfato de ATV para comprimidos que se elaboran, preferentemente, mediante un proceso de granulación en húmedo, y la granulación de COBI que se elabora, preferentemente, mediante un proceso de granulación en seco.

En una primera realización, la invención se refiere a una formulación de comprimido bicapa de fármacos antirretrovíricos útiles contra el VIH que son el inhibidor de la proteasa atazanavir y cobicistat en forma de cobicistat sobre dióxido de silicio.

En otra realización, la invención también se refiere a uno o más métodos para elaborar las formulaciones que se describen a continuación, además de las formulaciones elaboradas de este modo.

Estos y otros objetivos de la invención serán evidentes en la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista lateral en corte de un comprimido monolítico comparativo (de capa única) que contiene sulfato de atazanavir y cobicistat.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la impureza de cobicistat después de 8 semanas a 40 ºC y una humedad relativa del 75 % para un comprimido monolítico (comparativo), un comprimido bicapa de la invención, un comprimido tricapa (comparativo) y un comprimido de agente único de cobicistat (comparativo).

La Figura 3 es una ilustración esquemática de la degradación oxidativa de cobicistat.

La Figura 4 es una vista lateral en corte de un comprimido de tres capas comparativo que contiene sulfato de atazanavir y capas de cobicistat, con una capa de excipiente inerte interpuesto entre las dos capas.

La Figura 5 es una vista lateral en corte de un comprimido bicapa que contiene sulfato de atazanavir y capas de cobicistat de acuerdo con la invención.

La Figura 6 es un gráfico de las impurezas de cobicistat totales para el comprimido de atazanavir/cobicistat en condiciones a largo plazo (12 meses).

Descripción detallada de las realizaciones

Como parte de la formulación de dos fármacos de la invención, el primer componente activo es atazanavir. Se puede usar en su forma química básica, pero también como una sal o profármaco. En particular, se prefiere el sulfato de atazanavir para usar en la formulación combinada en el presente documento.

El segundo componente activo es cobicistat, y se puede usar en cualquiera de sus formas disponibles para el experto en la materia.

Las formulaciones de la presente invención, de acuerdo con todas las diversas realizaciones descritas en el presente documento, se puede administrar por vía oral en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos,

excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos disponibles para el experto en la materia. También se pueden incluir uno o más adyuvantes.
Las formulaciones farmacéuticas de la invención están preferentemente en forma de comprimidos que se administran por vía oral. Los vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables se pueden usar en la formación de comprimidos y son los que se usan en la industria de las preparaciones farmacéuticas.

Como comprimidos, estas formulaciones pueden contener, a modo de ejemplos no limitantes, celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio y/u otros polímeros de excipientes disponibles, así como fosfato dicálcico, almidón, ácido esteárico, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes disponibles para el experto en la materia. En ciertas realizaciones, también puede ser adecuada la sal de HCl cristalina micronizada.

En particular, se prefieren para el uso en el presente documento los excipientes celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa de sodio, además de ácido esteárico y estearato de magnesio.

Para elaborar la formulación de la invención, se prefiere, en primer lugar, preparar en forma separada granulaciones de atazanavir y cobicistat, antes de formar los comprimidos finales de atazanavir-cobicistat. Para elaborar la granulación de atazanavir, el activo se mezcla, en primer lugar, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente en una mezcladora adecuada para mezclar los materiales. Preferentemente, se mezcla atazanavir (como sulfato de atazanavir) con una primera cantidad de celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio y crospovidona, así como hidroxipropilcelulosa y ácido esteárico. Esta mezcla se somete a granulación en húmedo con agua, después se muele en húmedo, y después los gránulos se secan. A continuación, una segunda cantidad de celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio y crospovidona se añaden a los gránulos y se mezclan adicionalmente. Después, se añade estearato de magnesio a la mezcla, y la granulación final de atazanavir se recoge en un recipiente adecuado.

Preferentemente, en una realización, la cantidad de atazanavir utilizada será la que permita administrar 300 mg. del fármaco (como la base libre) en la formulación final del comprimido.

Para preparar la granulación de cobicistat como parte de los comprimidos de atazanavir-cobicistat, se usa cobicistat, preferentemente, con un vehículo adecuado, tal como dióxido de silicio. Después, el cobicistat (sobre dióxido de silicio) se mezcla con una primera cantidad de celulosa microcristalina, así como croscarmelosa de sodio. Después, se añade una primera cantidad de estearato de magnesio, y los materiales se mezclan. Después, la mezcla se hace rodar, se compacta y se tamiza para producir gránulos. Después, se mezcla una segunda cantidad de celulosa microcristalina, y finalmente, una segunda cantidad de estearato de magnesio. Después, se recoge la granulación final de cobicistat en un recipiente adecuado.

Preferentemente, en una realización, la cantidad de cobicistat usado será la que permita administrar 150 mg. del fármaco en la formulación final del comprimido.

Para preparar los comprimidos finales que contienen atazanavir y cobicistat, la mezcla de granulación de atazanavir y la mezcla de granulación de cobicistat se comprimen en comprimidos bicapa usando equipos disponibles en la técnica. Preferentemente, se usa un proceso herramental bicapa para elaborar los comprimidos en el presente documento. De manera alternativa, se puede usar un proceso herramental de tres capas (con una configuración bicapa) para elaborar los comprimidos bicapa en el presente documento. Los comprimidos de la invención no son monolíticos.

También se prefiere adicionalmente que los comprimidos de la invención no muestren agrietamiento visible (a simple vista) en condiciones de temperatura ambiente (~ 25 ºC y 1 atm.) a las 24 horas de liberarse de la prensa de comprimidos.

Los comprimidos de la invención tendrán un valor de dureza en el intervalo de aproximadamente 28 – 39 SCU.

También se prefiere que los comprimidos de la invención tengan un total de impurezas de cobicistat (como se define a continuación en el presente documento) de menos de aproximadamente el 3,5 %, cuando se mide a aproximadamente las 8 semanas y 40 ºC y una humedad relativa del 75 % (HR). Aun con mayor preferencia, los comprimidos tendrán un total de impurezas de cobicistat de menos de aproximadamente el 3 % en estas condiciones. Aun con mayor preferencia, los comprimidos tendrán un total de impurezas de cobicistat de menos de aproximadamente el 2,5 % en estas condiciones.

En otra realización, también se prefiere que los comprimidos de la invención tengan un total de impurezas de cobicistat de menos de aproximadamente el 2 %, cuando se mide a aproximadamente los 12 meses y 5 ºC, y también cuando se mide a aproximadamente los 12 meses y 25 ºC y ya sea 60 % o una HR del 75 %, y también cuando se mide a aproximadamente los 12 meses y 30 ºC y una HR ya sea del 60 % o del 75 %. Aun con mayor

preferencia, los comprimidos tendrán un total de impurezas de cobicistat de menos de aproximadamente el 1,4 % en las condiciones anteriores. Aun con mayor preferencia, los comprimidos tendrán un total de impurezas de cobicistat de menos de aproximadamente el 1,2 % en estas condiciones.

En otra realización, también se prefiere que los comprimidos de la invención tengan las siguientes especificaciones: total de impurezas de cobicistat de aproximadamente el 4,0 % o menos y los siguientes niveles de degradación individuales: BMT-115982 de aproximadamente el 0,2 % o menos; y BMT-0089290 de aproximadamente el 0,2 % o menos.

Una vez que los comprimidos por compresión se recogen, se puede preparar, preferentemente, una suspensión de recubrimiento opcional. Después, los núcleos de los comprimidos se pueden recubrir con una película usando esta suspensión de recubrimiento. Los comprimidos finales contendrán, preferentemente, aproximadamente el 20-45 % (p/p) de atazanavir, en función del peso total de la formulación, y aproximadamente el 15-40 % (p/p) de cobicistat (con vehículo), en función del peso total de la formulación. También se prefiere que atazanavir y cobicistat juntos comprendan aproximadamente el 35-85 % (p/p), en función del peso total de la formulación final.

Cada una de las formulaciones de dos componentes en el presente documento se expone como parte de la invención, se puede administrar por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg/kg de peso corporal una o más veces al día, en general, durante un período prolongado, tal como días, semanas, meses o incluso años. Un intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral por dosis. Otro intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 1 a 20 mg/kg de peso corporal por vía oral por dosis. Preferentemente, las formulaciones en el presente documento se elaboran en formas de dosis diaria, semanal o incluso mensual, o en formas de dosis más largas, que contienen las combinaciones de dos fármacos de atazanavir y cobicistat establecidas en el presente documento. Con mayor preferencia, la formulación final del comprimido establecida en el presente documento administrará aproximadamente 300 mg de atazanavir, y aproximadamente 150 mg de cobicistat.

Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular pueden variar y dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular y el hospedador que se somete a terapia, además de otro posibles factores.

De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un método de tratamiento para tratar infecciones víricas, tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento implica administrarle a un paciente que necesita dicho tratamiento una o más de las formulaciones farmacéuticas expuestas en el presente documento, que contienen una cantidad eficaz antivírica de dos compuestos antirretrovíricos, atazanavir y cobicistat, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz antivírica" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y método que es suficiente para mostrar un beneficio considerable para el paciente, es decir, inhibir, mejorar o curar las afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a la combinación de dos fármacos, la expresión se refiere a las cantidades combinadas de los ingredientes activos que producen el efecto terapéutico. Como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones, los términos "tratar, que trata, tratamiento" significan prevenir, mejorar o curar el VIH y/o enfermedades y afecciones asociadas a la infección por VIH.

Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos y realizaciones de la invención, pero no deberían interpretarse como limitantes del alcance de esta:

EJEMPLO 1 – Proceso de elaboración

<u>Elaboración de la granulación de atazanavir (ATV)</u>

La siguiente es una descripción del proceso de elaboración de la granulación de ATV para los comprimidos recubiertos con película de ATV/COBI. Los materiales se pueden tamizar previamente, de ser necesario.

1. Añadir celulosa microcristalina (porción intragranular), sulfato de atazanavir, ácido esteárico, glicolato de almidón de sodio (porción intragranular), crospovidona (porción intragranular) e hidroxipropilcelulosa a una mezcladora adecuada y mezclar los materiales.

2. Granular en húmedo la premezcla de la Etapa 1 con agua.

3. Moler en húmedo los gránulos de la Etapa 2 usando un Comil adecuado.

4. Secar los gránulos de la Etapa 3 en una secadora de lecho fluido adecuada.

5. Dimensionar los gránulos secos de la Etapa 4 usando un Comil adecuado.

6. Añadir celulosa microcristalina (porción extragranular), glicolato de almidón de sodio (porción extragranular) y crospovidona (porción extragranular) a los gránulos de la Etapa 5 y mezclar en una mezcladora adecuada.

7. Añadir estearato de magnesio (porción extragranular) a la mezcla de la Etapa 6 y mezclar en una mezcladora adecuada. Recoger la granulación de ATV en un recipiente adecuado.

Elaboración de la granulación de cobicistat (COBI)

La siguiente es la descripción del proceso de elaboración de la granulación de cobicistat (COBI) para comprimidos recubiertos con película de ATV/COBI. Los materiales se pueden tamizar previamente, de ser necesario.

1. Añadir cobicistat sobre dióxido de silicio, celulosa microcristalina (porción intragranular) y croscarmelosa de sodio a una mezcladora adecuada y mezclar los materiales.

2. Añadir estearato de magnesio (porción intragranular) a una mezcladora adecuada que contiene la premezcla 1 de la Etapa 1. Mezclar los materiales.

3. Compactar con rodillo la premezcla 2 de la Etapa 2. Moler el material compactado con una criba de tamaño adecuado para producir gránulos.

4. Añadir celulosa microcristalina (porción extragranular) a los gránulos de la Etapa 3 y mezclar en una mezcladora adecuada.

5. Añadir estearato de magnesio (porción extragranular) a la mezcla de la Etapa 4 y mezclar en una mezcladora adecuada. Recoger la granulación de COBI en un recipiente adecuado.

Elaboración de comprimidos recubiertos con película de ATV/COBI

La siguiente es la descripción del proceso de elaboración de comprimidos recubiertos con película de ATV/COBI de la granulación de ATV y la granulación de COBI.

1. Comprimir la mezcla de granulación de ATV y granulación de COBI en comprimidos. Recoger los núcleos de los comprimidos en recipientes a granel.

2. Preparar una suspensión de recubrimiento mezclando material de recubrimiento Opadry Pink en agua.

3. Recubrir con una película los núcleos de los comprimidos de la Etapa 1 usando la suspensión de recubrimiento preparada en la Etapa 2.

4. Envasar los comprimidos recubiertos con una película en recipientes adecuados.

EJEMPLO 2 Tamaño de lote y fórmula

El tamaño de lote representativo y la fórmula para el comprimido recubierto con película de ATV/COBI se proporcionan en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1: Tamaño de lote representativo para el comprimido recubierto con película de ATV/COBI

Concentración	Tamaño de lote (kg)	Cantidad teórica de comprimidos
300 mg (como la base libre) Sulfato de atazanavir / 150 mg de cobicistat	140	133.333

El tamaño de lote es para los comprimidos no recubiertos

Tabla 2: Fórmula de lote representativo para el comprimido recubierto con película de ATV/COBI

Componente	Cantidad por lote	
	Kg	% p/p
NÚCLEO DEL COMPRIMIDO		
Granulación de ATV		
Intragranular		
Sulfato de atazanavir	45,56	56,95
Ácido esteárico	2,24	2,80
Celulosa microcristalina	5,32	6,65
Glicolato de almidón de sodio	1,12	1,40

Crospovidona	1,12	1,40
Hidroxipropilcelulosa	1,12	1,40
Agua para inyección	c.s.	NA
Extragranular		
Celulosa microcristalina	18,92	23,65
Glicolato de almidón de sodio	2,40	3,00
Crospovidona	1,60	2,00
Estearato de magnesio	0,60	0,75
Tamaño de lote de la granulación de ATV	80	100
Granulación de COBI		
Intragranular		
Cobicistat sobre dióxido de silicio	39,22	65,36
Celulosa microcristalina	10,88	18,14
Croscarmelosa de sodio	3,00	5,00
Estearato de magnesio	0,30	0,50
Extragranular		
Celulosa microcristalina	6,00	10,00
Estearato de magnesio	0,600	1,00
Tamaño de lote de la granulación de COBI	60,00	100,00
Tamaño de lote total del núcleo del comprimido (mezcla final)	140,00	
Extragranular		
SUSPENSIÓN RECUBIERTA CON UNA PELÍCULA		
Opadry	4,20	3,00
Agua para inyección	c.s.	NA
Tamaño de lote total del comprimido (comprimidos recubiertos con una película)	144,20	
Nota: La cantidad de atazanavir (como la base libre) es teóricamente equivalente a 87,8 % de sal de sulfato de atazanavir.		

La cantidad indicada es equivalente a 150 mg de cobicistat (sin dióxido de silicio). La cantidad de cobicistat sobre dióxido de silicio se ajusta en función del factor de contenido de fármaco (DCF) para cobicistat sobre dióxido de silicio con un ajuste concomitante en celulosa microcristalina.
c.s. = cantidad suficiente; NA = No aplicable

EJEMPLO 3 – Composición del comprimido recubierto con película de ATV/COBI con 300 mg. (como la base libre) de sulfato de atazanavir/150 mg. de cobicistat se establece a continuación en la Tabla 3:

Tabla 3: Composición del comprimido recubierto con película de ATV/COBI

Componente	Patrón de calidad	Función	Cantidad por comprimido (mg)	
			mg	% p/p
Capa de sulfato de atazanavir				
Sulfato de atazanavir	Interna	Activo	341,70	56,95
Ácido esteárico	NF, F. Eur.	Lubricante	16,80	2,80
Celulosa microcristalina	NF, F. Eur.	Agente de relleno	181,80	30,30
Glicolato de almidón de sodio	NF, F. Eur.	Disgregante	26,40	4,40
Crospovidona	NF, F. Eur.	Disgregante	20,40	3,40
Hidroxipropilcelulosa	NF, F. Eur.	Aglutinante	8,40	1,40
Estearato de magnesio	NF, F. Eur.	Lubricante	4,50	0,75
Agua para inyección	USP	Líquido de granulación	NA	-
Peso de la capa de atazanavir			600,00	100,00
Capa de cobicistat				
Cobicistat sobre dióxido de silicio	Interna	Activo	294,12	65,36
Celulosa microcristalina	NF, F. Eur.	Agente de relleno	126,63	28,14

Croscarmelosa de sodio	NF, F. Eur.	Disgregante	22,50	5,00
Estearato de magnesio	NF, F. Eur.	Lubricante	6,75	1,50
Peso de la capa de cobicistat			450,00	100,00
Opadry	NC	Agente de recubrimiento	31,5	-
Agua para inyección	USP	Vehículo para suspensión de recubrimiento	NA	-
Peso total del comprimido (comprimidos recubiertos con una película)			1081,50	

La cantidad de atazanavir (como la base libre) es teóricamente equivalente al 87,8 % de sal de sulfato de atazanavir. La cantidad se basa en el ensayo teórico "en el estado en que se encuentra" del 87,8 %; 341,7 mg de sulfato de atazanavir es equivalente a 300 mg de atazanavir. Se pueden realizar ajustes en función del ensayo real "en el estado en que se encuentra" del lote de la sustancia farmacológica que se usará para la elaboración del producto farmacológico.

La sustancia farmacológica cobicistat es cobicistat sobre dióxido de silicio. La cantidad indicada es equivalente a 150 mg de cobicistat (sin dióxido de silicio). La cantidad de cobicistat sobre dióxido de silicio se ajusta en función del factor de contenido de fármaco (DCF) para cobicistat sobre dióxido de silicio con un ajuste concomitante en celulosa microcristalina.
(NC = No del compendio NF = Formulario nacional F. Eur. = Farmacopea europea USP = Farmacopea de los Estados Unidos)

EJEMPLOS 3A/3B - Se indican a continuación en la Tabla 3A especificaciones propuestas para un comprimido recubierto con película (CRP) de combinación de dosis fija de ATV/COBI:

La identidad y calidad de cada lote de CRP de ATV/COBI se evalúan y se confirman de acuerdo con las especificaciones propuestas proporcionadas en la Tabla 3A a continuación. Las designaciones "G" y "S" que siguen las cantidades del método analítico en las especificaciones son abreviaturas para los métodos generales y específicos, respectivamente.

Las especificaciones incluyen todos los atributos de calidad del producto farmacológico (aspecto, ensayo, uniformidad del contenido, impurezas/degradantes y disolución) que afectan la elaboración y la calidad del producto farmacológico. Los límites microbianos también forman parte de las especificaciones.

Todos los métodos se validaron para demostrar que son adecuados para su uso previsto para controlar la calidad de CRP de ATV/COBI. Los métodos analíticos se validaron por especificidad, linealidad, exactitud, precisión y solidez, de acuerdo con directrices actuales. Los ensayos de uniformidad de las dosis unitarias reflejan los capítulos generales armonizados de farmacopea.

Se proporciona un resumen de los datos de análisis de lotes de estudio de estabilidad de investigación y registro (que incluyen ensayos clínicos (estudio BE)) y lotes a escala comercial para CRP de ATV/COBI en la Tabla 3B. Estos lotes se consideran como representativos del proceso comercial propuesto.
Los datos de análisis resumidos en la Tabla 3B junto con los datos de estabilidad se usaron para justificar las especificaciones propuestas. La justificación de las especificaciones propuestas y el método analítico se proporcionan a continuación.

Tabla 3A: Especificaciones propuestas para CRP de ATV/COBI

Ensayo	Número de método (descripción)	Criterio de aceptación
Descripción	No aplicable	Un comprimido rosa, ovalado, biconvexo y recubierto con una película grabado con 3641 en un lado y una cara lisa en el otro lado.
Identificación HPLC	95015164 (S)	El tiempo de retención de los dos picos principales en el cromatograma de muestra corresponde a aquellos del cromatograma estándar.
IR - ATR	95015471 (S)	Los espectros de la muestra se adaptan a los espectros de

		referencia.
Uniformidad de dosis unitarias		
Atazanavir	95015164 (S) HPLC 356X (G)	Cumple con los requisitos farmacéuticos armonizados (USP/EP/JP/ChP)
Cobicistat	95015164 (S) HPLC 356X (G)	
Ensayo (% según reivindicación de ficha técnica)		
Atazanavir	95015164 (S) HPLC	90,0 % - 110,0 %
Cobicistat	95015164 (S) HPLC	90,0 % - 110,0 %
Impurezas/degradantes	95015319 (S) HPLC	
GS-9612		≤0,8 %
GS-465430		≤1,2 %
GS-9398		≤0,5 %
GS-445739		≤0,5 %
GS-9454		≤0,4 %
GS-344433		≤0,4 %
BMT-111068 & BMT-111069		≤1,5 %
BMT-115982		≤0,2 %
BMT-089290		≤0,2 %
Degradante no específico individual		≤0,2 %
Total de impurezas/degradantes de cobicistat		≤4,0 %
Total de impurezas/degradantes de atazanavir		≤1,0 %
Disolución		
Atazanavir	0311 (G), 95015163 (S)	≥75(Q) en 30 minutos
Cobicistat	0311 (G), 95015163 (S)	≥80(Q) en 15 minutos
Límites microbianos		
Conteo microbiano aeróbico total	5450A(G), 95015304(S)	≤ 1000 ºUFC/gramo
Conteo total de moldes y levaduras	5450A(G), 95015304(S)	≤ 100 ºUFC/gramo
E.coli	5450A(G), 95015304(S)	Ausente en 1 gramo

Tabla 3B: Resumen de análisis de lotes para lotes de CRP de ATV/COBI

Ensayo	Intervalo de resultados (n = 13)[a]
Aspecto (descripción)	Un comprimido rosa, ovalado, biconvexo y recubierto con una película grabado con BMS en un lado y 468 en el otro lado[b]. Un comprimido rosa, ovalado, biconvexo y recubierto con una película grabado con 3641 en un lado y una cara lisa en el otro lado[c].
Identificación HPLC	Los resultados para todos los lotes fueron 'cumple'
Ensayo (% según indicación de ficha técnica)	
ATV	97,3-101,7
COBI	98,7-103,6

Uniformidad de dosis unitarias	
ATV	
Uniformidad de contenido	Cumple
Valor de aceptación	1,8-8,6
% de RSD	1,0-3,6
COBI	
Uniformidad de contenido	Cumple
Valor de aceptación	2,0-10,8
% de RSD	0,8-3,8
Impurezas/degradantes (%)	
GS-9612	<0,05-0,10
GS-465430	<0,05-0,11
GS-9398	<0,05
GS-445739	<0,05
GS-9454	<0,05-0,05
GS-344433	<0,05
BMT-111068 y BMT-111069	<0,05-0,16
BMT-115982	<0,05
BMT-089290	<0,05
No especificado individual[d] (%)	<0,1
Total de impurezas/degradantes de ATV[e] (%)	<0,05
Total de impurezas/degradantes de COBI[f] (%)	0,78-1,38
Disolución	
ATV (% promedio disuelto en 30 min)	≥84
COBI (% promedio disuelto en 15 min)	≥96
Límites microbianos	
Conteo microbiano aeróbico total	NT - <100
Conteo total de moldes y levaduras	NT - <100
E.coli	NT - Ausente

[a]Tres lotes de estabilidad de investigación, tres lotes de estabilidad de registro y siete lotes a escala comercial. La justificación de la especificación se propuso en función de 10 lotes-tres lotes de estabilidad de investigación, tres lotes de estabilidad de registro y cuatro lotes a escala comercial. Todos los lotes cumplen los criterios de aceptación propuestos.
[b]Aspecto/descripción para los lotes de estabilidad de investigación y de registro.
[c]Aspecto/descripción para el producto comercial.
[d]Cualquier impureza no especificada individual de origen desconocido se informará con respecto al pico de COBI.
[e]La suma de las impurezas del proceso de ATV y los degradantes de ATV; las impurezas relacionadas con el proceso de la sustancia farmacológica no se especifican de manera individual. Sin embargo, se toman como “total de impurezas/degradantes de ATV”.
[f]La suma de las impurezas del proceso de COBI y los degradantes de COBI; las impurezas relacionadas con el proceso de la sustancia farmacológica no se especifican de manera individual. Sin embargo, se toman como “total de impurezas/degradantes de ATV”.

Caracterización de impurezas

No se observaron impurezas/degradantes relacionados con ATV en CRP de ATV/COBI. GS-465430, GS-9612, GS-445739, GS-9398, GS-344433, GS-9454 son impurezas relacionadas con sustancias farmacológicas de cobicistat, que también son degradantes del producto farmacológico. BMT-111068, BMT-111069, BMT-115982 y BMT-089290 son degradantes del producto farmacológico adicionales relacionados con cobicistat.

Justificación de la especificación

Las justificaciones para las especificaciones propuestas (presentadas en la Tabla 3A) están respaldadas por lo siguiente:

- Un total de 10 lotes, que incluyen 3 lotes de estabilidad de investigación, 3 lotes de estabilidad de registro (que incluye el lote usado en el estudio de bioequivalencia, 2J73499) y 4 lotes a escala comercial (número de lote MTXX, MTXY, MYVB, y MYVC), elaborados usando la formulación comercial y el proceso propuestos y envasados en el envase comercial propuesto (botella de HDPE), se usaron para respaldar las especificaciones para CRP de ATV/COBI. Un resumen de los datos de análisis de lotes se presenta en la Tabla 3B.

- Se usaron los datos de estabilidad a los 9 meses de 3 lotes de estabilidad de registro, datos de estabilidad a los 15 meses de 2 lotes de estabilidad de investigación y datos de estabilidad a los 12 meses de un lote de estabilidad de investigación a 30°C/HR del 75 % para respaldar las especificaciones propuestas para CRP de

ATV/COBI. *Estabilidad*. Los datos disponibles muestran que el producto farmacológico de CRP de ATV/COBI envasado en una botella de HDPE es estable a largo plazo (5°C, 25°C/60 % de HR y 30°C/HR del 75 %), además de acelerar (40°C/HR del 75 %) las condiciones de almacenamiento usadas en el estudio.

Durante el proceso de formulación, se descubrió inesperadamente que la formulación bicapa era altamente adecuada en términos de estabilidad, elaboración y facilidad de administración prevista. La vía de formulación en sí misma no fue directa ni simple. Fue el resultado de un importante esfuerzo en conjunto.

El primer intento incluía una formulación de un comprimido monolítico (de capa única), en donde los activos y excipientes se dispersaron equitativamente a través del comprimido completo (que no incluye el recubrimiento del comprimido). Esto se ilustra conceptualmente en la Figura 1. Este proyecto presentó desafíos teóricos. El sulfato de atazanavir es ácido, mientras que cobicistat es susceptible a vías de degradación ácida. Sin embargo, el alcance de la influencia del sulfato de atazanavir en cobicistat en la matriz de formulación monolítica con excipientes fue desconocido. A pesar de esto, se esperaba completamente que los dos IFA, atazanavir y cobicistat, en conjunto con celulosa microcristalina y los otros excipientes enumerados, se podían formular en un comprimido monolítico estable.

Se evaluaron diversas mezclas monolíticas que eran equivalentes en gran medida, y que produjeron la relación de dosis deseada del activo de atazanavir con respecto a cobicistat de aproximadamente 300 mg/150 mg. Sin embargo, las formulaciones del comprimido monolítico final demostraron ser considerablemente peores en la estabilidad de cobicistat que lo esperado, a pesar de la presencia de los excipientes. Como ilustra el gráfico en la Figura 2, cuando el porcentaje total de impurezas de cobicistat se midió con respecto al tiempo, se descubrió que el % total de impurezas alcanzó aproximadamente el 3,50 % después de 8 semanas en botellas cerradas a 40 ºC/humedad relativa del 75 %. Esto se consideró inaceptable, ya que este nivel no fue más de 2-3 veces más alto que el comprimido del agente simple de cobicistat (también indicado en la Figura 2) usado como una referencia. Esta gran pendiente ascendente en la línea de impurezas en la Figura 2 indica que la tendencia en sí misma también es desfavorable, cuando se prevé a lo que ocurre cuando la formulación se almacena en condiciones de cámara de almacenamiento normales. Este resultado indicó que los comprimidos monolíticos no deberían usarse como una formulación final. (La impureza de cobicistat se midió como picos de impureza/degradación por encima de un nivel umbral de 0,05 %, ya sea identificada como impurezas de cobicistat o productos de degradación mediante un estándar de referencia, o cualquier otro pico (desconocido) no identificado como picos de impurezas de atazanavir. Por ejemplo, la Figura 3 ilustra cómo los productos de degradación de referencia se forman de cobicistat.)

Por ello, el problema permaneció sobre cómo formar una forma de dosis con estabilidad de cobicistat aceptable. También se propuso separar las dos capas de fármacos al tener una tercera capa inerte colocada entre las dos respectivas capas de compuestos activos. Esto se ilustra conceptualmente en la Figura 4. Por ello, se desarrolló una formulación de tres capas, en donde aproximadamente 250 mg. de material del excipiente inerte se separó como una capa intermedia o una segunda capa entre las capas de la formulación de sulfato de atazanavir (600 mg.) y la formulación de cobicistat (en SiO_2) (450 mg.). Se trataron diversas composiciones de la capa intermedia, tales como celulosa microcristalina lubricada (MCC) y MCC con excipientes de sílice SYLOID® en cantidades de hasta 20 % en peso, respectivamente (el peso de la sílice fue en función de la capa intermedia). Otra formulación de capa intermedia se elaboró de la mezcla de aproximadamente porciones iguales de celulosa microcristalina lubricada y monohidrato de lactosa. Una pequeña cantidad (aproximadamente el 0,5 – 1 % en peso) de estearato de magnesio también se incluyó para lubricar las formulaciones de la capa intermedia inerte. En general, la capa inerte funcionaría para separar y así minimizar o eliminar significativamente las interacciones entre los dos compuestos principales.

Después, los comprimidos se formaron usando una fabricación y metodología de tres capas estándares. Como se puede observar en la Figura 2, los comprimidos tricapa tuvieron una estabilidad significativamente mejorada de cobicistat y un perfil de degradación reducido ya que solo había aproximadamente el 2 % de impurezas de cobicistat medidas después de 8 semanas en botellas cerradas a 40 ºC/humedad relativa del 75 %. Esto fue muy comparable con el comprimido del agente simple de cobicistat, y fue un resultado mayormente mejorado en comparación con los comprimidos monolíticos combinados de dosis fija de atazanavir/cobicistat, que tenían niveles de impurezas de cobicistat de aproximadamente el 3,50 % después de 8 semanas.

Sin embargo, hubo un problema inesperado con los comprimidos tricapa. A pesar de utilizar metodologías y protocolos aceptados, se pudieron observar, con frecuencia, grietas significativas entre la capa de atazanavir y la capa inerte intermedia para muchas de las formulaciones de la capa inerte. En general, estas se desarrollaron después de la eyección de la prensa de comprimidos. Con frecuencia, las grietas eran inmediatamente visibles a simple vista. Sin embargo, lo más problemático fue que el aspecto de las grietas, además de su tamaño y la cantidad total de grietas por comprimido, fue muy impredecible de un lote de tres capas al siguiente.

Después, se utilizó una fabricación con mayor área de superficie, y este método, en general, generó comprimidos tricapa sin grietas en fuerzas de compresión similares. Esto fue posiblemente debido a una mayor área de copa y/o una menor profundidad de copa. Sin embargo, esto presentó un problema adicional. Los comprimidos con mayor área de superficie fueron más anchos, y, por tanto, se temió en gran medida que estas plantearan un riesgo mayor

al tragarlas, a pesar de que el peso total del comprimido de tres capas fue el mismo. Muchas personas que toman medicamentos contra el VIH no solo están inmunodeprimidos, sino que también pueden estar delicados y debilitados físicamente. Asimismo, se pretende que esta terapia sea a largo plazo (hasta varios años). Podría implicar un gran esfuerzo, y, por tanto, un gran riesgo, que estos pacientes intenten tragar estos comprimidos tricapa con superficies más anchas. Si los pacientes no cumplieran con las normas, el medicamento no surtiría efecto.

Por tanto, después de intentar formar una formulación de tres capas adecuada, se determinó que los distintos enfoques no iban a obtener una forma de dosis aceptable.
En última instancia, se descubrió sorprendentemente que los comprimidos bicapa formados, de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente como la invención, son altamente eficaces y se logró obtener dichos comprimidos en el presente documento. El comprimido bicapa (versión no recubierta) se ilustra conceptualmente en la Figura 5. Si bien hubo contacto físico entre los dos compuestos químicamente incompatibles de sulfato de atazanavir y cobicistat en la superficie de contacto de la capa dentro del comprimido, los resultados indicaron que el perfil de degradación fue muy similar al de los comprimidos tricapa. Como se indica en la Figura 2, el perfil de degradación de la formulación bicapa estaba muy cerca del de la formulación de tres capas después de 8 semanas. El perfil del comprimido bicapa fue también mucho mejor que el del comprimido monolítico de atazanavir/cobicistat y comparable al comprimido de agente único de cobicistat. Esto también indicó que, dentro de la matriz de formulación establecida con los excipientes seleccionados, atazanavir y cobicistat fueron muy compatibles. Asimismo, no se observó ningún agrietamiento en los comprimidos bicapa, a diferencia de los comprimidos tricapa. De igual importancia, como el Ejemplo 4 ilustra a continuación, esta formulación bicapa también proporcionó exposiciones bioequivalentes de atazanavir y cobicistat al compararla con la coadministración de la cápsula de atazanavir y el comprimido de cobicistat de agente único. Por tanto, el comprimido bicapa fue inesperadamente la formulación que demostró ser la más viable y adecuada para el desarrollo en el presente documento. Como la Figura 6 también ilustra, los comprimidos de la invención fueron altamente estables a largo plazo con un total de impurezas de cobicistat a los 12 meses de menos de aproximadamente el 2 % (y menor) cuando se mide en condiciones de temperatura y humedad relativa diversas que se muestran en el gráfico.

EJEMPLO 4 - Estudio de bioequivalencia de la combinación de dosis fija de atazanavir/cobicistat

Se realizó un estudio para demostrar la bioequivalencia de ATV en CDF de ATV/COBI (300/150 mg) en comparación con una cápsula de 300 mg de ATV coadministrada con un comprimido de 150 mg de COBI cuando se administra con una comida ligera.

El estudio se realizó como un estudio aleatorizado abierto, de dosis única, de 5 períodos, de 5 tratamientos y con grupos cruzados en sujetos saludables. Los sujetos se aleatorizaron de la misma manera a una de las ocho secuencias de tratamiento (ABCDE, ABDCE, BACDE, BADCE, ABCD, ABDC, BACD o BADC). Los sujetos se sometieron a evaluaciones de análisis para determinar la elegibilidad dentro de los 21 días antes de la aleatorización. Los sujetos ingresaron a las instalaciones clínicas 1 día antes de la dosis del Día 1. Los sujetos recibieron una cápsula de 300 mg de ATV coadministrada con un comprimido de 150 mg de COBI o un comprimido de CDF de ATV/COBI (300/150 mg) y después una comida ligera (Tratamiento A o B, respectivamente) de acuerdo con las secuencias de tratamiento asignadas el Día 1 y el Día 8. El Día 15 y el Día 22, los sujetos recibieron una cápsula de 300 mg de ATV coadministrada con un comprimido de 150 mg de COBI o un comprimido de CDF de ATV/COBI (300/150 mg) en condiciones de ayuno (Tratamiento C o D, respectivamente) de acuerdo con las secuencias de tratamiento asignadas. El Día 29, algunos sujetos, de acuerdo con las secuencias asignadas, recibieron un comprimido de CDF de ATV/COBI (300/150 mg) y después una comida con alto contenido graso (Tratamiento E). Hubo un período de reposo farmacológico de 7 días entre cada tratamiento.

Las muestras de sangre para análisis farmacocinético (FC) se recogieron en horarios programados durante el estudio. Se controló a los sujetos para su seguridad mediante exámenes físicos (PE), electrocardiogramas (ECG), mediciones físicas, mediciones de signos vitales, evaluaciones clínicas de laboratorio e informes de eventos adversos (AE), y algunos sujetos, de acuerdo con las secuencias asignadas, recibieron el alta médica del estudio al final del Período 4 (Día 24) mientras que los sujetos restantes continuaron hasta el Período 5 y recibieron el alta médica al final del Período 5 (Día 31). Los sujetos permanecieron en la unidad clínica de farmacología (CPU) desde el Día -1 hasta que recibieron el alta médica del estudio.

El esquema del diseño del estudio se presenta a continuación.

Esquema del diseño del estudio

Días -21 a -1	Período 1 y Período 2[a]			Período de reposo farmacológico hasta el Día 14	Período 3 y 4[b]			Período de reposo farmacológico hasta el Día 28	Período 5[c]	
	Día 1	Período de reposo farmacológico hasta el Día 7	Día 8		Día 15	Período de reposo farmacológico hasta el Día 21	Día 22		Día 29	Día 31
S y E[d]	Tratamiento A o B		Tratamiento B o A		Tratamiento C o D		Tratamiento D o °C		Tratamiento E:	Alta médica

[a]Sujetos aleatorizados antes de la dosis del Día 1
[b]Sujetos que recibieron el alta médica al final del Período 4 (Día 24) en función de la secuencia de tratamiento asignada
[c]Sujetos que recibieron el alta médica al final del Período 5 (Día 31) en función de la secuencia de tratamiento asignada
[d]Análisis e inscripción

Tratamiento A: 300 mg de atazanavir (cápsula) + 150 mg de cobicistat (comprimido) coadministrados después de una comida ligera

Tratamiento B: 300 mg de atazanavir /150 mg de cobicistat - CDF (comprimido) administrados después de una comida ligera

Tratamiento C 300 mg de atazanavir (cápsula) + 150 mg de cobicistat (comprimido) coadministrados en condiciones de ayuno

Tratamiento D: 300 mg de atazanavir /150 mg de cobicistat - CDF (comprimido) administrados en condiciones de ayuno

Tratamiento E: 300 mg de atazanavir /150 mg de cobicistat - CDF (comprimido) administrados después de una comida con alto contenido graso

En el presente estudio, la cápsula de atazanavir 300 (Tratamiento A y C) se administró como Reyataz (sulfato de atazanavir) obtenido de Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, y el comprimido de 150 mg de cobicistat (Tratamiento A y C) se administró como cobicistat sobre dióxido de silicio obtenido de Gilead Sciences, Foster City, CA. Los comprimidos de CDF (Tratamientos B, D y E) se prepararon como se describe en los Ejemplos 1-3 anteriores.

Este ensayo de Fase III comparó la eficacia y seguridad de 300 mg de ATV + 150 mg de COBI con respecto a 300 mg de ATV + 100 mg de RTV (ritonavir) (85 % en comparación con 87 % de supresión virológica, respectivamente). Se evaluó la bioequivalencia de ATV y la biodisponibilidad relativa de COBI en CDF en comparación con ATV y COBI coadministrados por separado después de una comida ligera.

Este estudio aleatorizado abierto con grupos cruzados en 64 sujetos saludables evaluó los perfiles de concentración plasmática-tiempo de ATV y COBI durante 48 horas después de que se coadministraran dosis únicas de CDF de 300 mg de ATV /150 mg de COBI o 300 mg de ATV y 150 mg de COBI como agentes individuales. Los tratamientos se administraron después de una comida ligera, y después se estableció un período de reposo farmacológico de 7 días entre cada período. Los parámetros farmacocinéticos (FC) evaluados fueron $C_{máx}$, concentración plasmática máxima; ABC(INF), área bajo la curva de concentración y tiempo a infinito; y ABC(0-T), área bajo la curva desde cero hasta el último punto temporal con concentración mensurable. La bioequivalencia para ATV se estableció si el 90 % de los intervalos de confianza (IC) para CDF en comparación con las relaciones de medias geométricas (GMR) de administración individual se encontraba dentro de los límites predefinidos de 0,80–1,25 para todos los parámetros farmacocinéticos.

Las comidas ligeras y las comidas pesadas representativas fueron las siguientes, como se indican en las Tablas 4a y 4b.

Tabla 4a: Comida ligera representativa

Producto alimentario	Calorías (kcal)	Grasa (g)	Hidratos de carbono (g)	Proteína (g)
2 rebanadas de pan blanco	129	1,8	24,0	4,0
1 cucharadita de margarina con bajo contenido graso	24	2,8	traza	traza
1 cucharadita de mermelada	56	traza	13,8	traza
5 oz de jugo de manzana	73	0,2	18,1	0,1
5 oz de leche descremada (desnatada)	54	0,3	7,4	5,2
Gramos totales (g)	--	5,1	63,3	9,3
Calorías totales (kcal)	336	46	253	37
% de calorías totales	100	14	75	11
Fuente: *US Department of Agriculture Nutrient Database for Standard Reference*, Publicacion 25 (2012)				

Tabla 4b: Comida representativa con alto contenido graso y calórico

Producto alimentario	Calorías (kcal)	[a]Grasa	Hidrato de carbono (g)	[a]Proteína (g)
2 huevos fritos	180	14,1	0,8	12,5
2 rebanadas de pan blanco tostado	129	1,8	24,0	4,0
1 cucharadita de mantequilla	102	11,5	Traza	0,1
1 cucharadita de mermelada	56	Traza	13,8	Traza
3 tiras de panceta frita	126	9,6	0,4	9,1
4 onzas de croquetas de papas	299	14,1	39,7	3,4

8 onzas líquidas (237 ml) de leche entera	146	7,9	11,0	7,9
Total (g)	-	59,0	89,7	37,0
Calorías totales (kcal)	1038	531	359	148
% de calorías totales	100	51	35	14
[a]Fuente: *US Department of Agriculture Nutrient Database for Standard Reference*, Publicación 25 (2012)				

La administración del tratamiento fue como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Administración del tratamiento

Tratamiento	Dosis diaria total	Concentración de cápsula/comprimido	Cantidad de cápsulas/comprimidos
A y C	Cápsula de 300 mg de ATV	300 mg	1 cápsula
	Comprimido de 150 mg de cobicistat	150 mg	1 comprimido
B, D y E	Comprimido de 300 mg de ATV/150 mg de cobicistat	300 mg/150 mg	1 comprimido

La farmacocinética de ATV y COBI se derivaron de la concentración plasmática en comparación con los datos del tiempo. Los parámetros de la farmacocinética que se evaluaron incluyeron:

Cmáx	Concentración plasmática máxima observada
Tmáx	Tiempo de concentración plasmática máxima observada
ABC(0-T)	Área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable.
ABC(INF)	Área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo desde el tiempo cero extrapolado hasta el tiempo infinito.
C24	Concentración observada 24 horas después de la dosis (solo para ATV)
SEMIVIDA	Semivida terminal aparente

Los valores de los parámetros farmacocinéticos de sujetos individuales se derivaron mediante métodos no compartimentados por un programa de análisis farmacocinético validado. Se usaron tiempos reales para los análisis.

La Tabla 6 enumera el cronograma de muestra que se siguió para la evaluación de la farmacocinética.

Tabla 6: Cronograma de muestra farmacocinético

Día de estudio	Tiempo (evento) Hora	Tiempo (con respecto a la dosis) Hora: Min	FC Muestra de sangre para ATV	FC Muestra de sangre para COBI
1.8, 15, 22 y 29	0 (predosis)	00:00	X	X
	1	01:00	X	X
	2	02:00	X	X
	2,5	02:30	X	X
	3	03:00	X	X
	4	04:00	X	X
	5	05:00	X	X
	6	06:00	X	X
	8	08:00	X	X
	12	12:00	X	X
	16	16:00	X	X
2, 9, 16, 23 y 30	24	24:00	X	X
	30	30:00	X	
	36	36:00	X	
3, 10, 17, 24 y 31	48	48:00	X	

Se analizaron las muestras de plasma para determinar ATV y COBI mediante ensayos de CL-EM/EM validados, cuyos detalles son conocidos por el experto en la materia.

Para demostrar la bioequivalenccia para ATV entre el ensayo (Tratamiento B) y las formulaciones de referencia (Tratamiento A), se aplicó un modelo de efectos lineales mixtos a los logaritmos naturales de Cmáx, ABC(0-T) y ABC(INF) de ATV con el tratamiento, el período y la secuencia como efectos fijos y el sujeto (secuencia) como un efecto aleatorio. Las estimaciones puntuales y el 90 % de los intervalos de confianza para las diferencias en la escala logarítmica se elevaron a distintas potencias para obtener cálculos para las relaciones de medias

geométricas en la escala original. La bioequivalencia se concluyó si el 90 % de los intervalos de confianza para las relaciones de medias geométricas entre la formulación de ensayo (comprimido de CDF de 300/150 mg de ATV/COBI) y la formulación de referencia (cápsula de 300 mg de ATV coadministrada con 150 mg de COBI) se encontraba dentro de 0,80 a 1,25 para Cmáx, ABC(0-T) y ABC(INF) de ATV.

Un modelo de efectos lineales mixtos similar se usó para evaluar la biodisponibilidad relativa de ATV en condiciones de ayuno (Tratamiento D en comparación con el Tratamiento C). Las estimaciones puntuales y el 90 % de los intervalos de confianza para las relaciones de medias geométricas se derivaron del modelo de efectos lineales mixtos para Cmáx, ABC(0-T) y ABC(INF).

Además, un modelo de efectos lineales mixtos simplificado con el tratamiento como efecto fijo y el sujeto como efecto aleatorio se usó para calcular el efecto de una comida con alto contenido graso y una comida ligera en la exposición a ATV cuando se administra como CDF. Se usaron modelos separados para comparar la exposición cuando se administra CDF con una comida con alto contenido graso y cuando se administra en ayunas (Tratamiento E en comparación con Tratamiento D), con una comida con alto contenido graso y una comida ligera (Tratamiento E en comparación con Tratamiento B), y con una comida ligera y en ayunas (Tratamiento B en comparación con Tratamiento D).

De manera similar, un modelo de efectos lineales mixtos se aplicó a los logaritmos naturales de Cmáx, ABC(0-T) y ABC(INF) de COBI para comparar el Tratamiento B con el Tratamiento A y para comparar el Tratamiento D con el Tratamiento C. Las estimaciones puntuales y el 90 % de los intervalos de confianza para las relaciones de medias geométricas se proporcionaron para Cmáx, ABC(0-T) y ABC(INF). El efecto de una comida con alto contenido graso y una comida ligera en la exposición de COBI se calculó de manera similar a la que se describió anteriormente para la exposición de ATV.

Los resultados del estudio demostraron que todas las GMR (90 % de IC) de los parámetros farmacocinéticos de ATV se encontraban dentro de los límites predefinidos que indican la bioequivalencia de CDF con respecto a 300 mg de ATV y 150 mg de COBI coadministrados por separado (Tabla 7 a continuación). Si bien no se especifica previamente, el COBI en CDF también reunió los criterios para la bioequivalencia para la coadministración de los agentes individuales. Cinco sujetos tratados de acuerdo con el protocolo tuvieron elevaciones de bilirrubina totales (1,2–2,1 × ULN), que mejoraron en su totalidad o se habían resuelto en el momento del alta médica del estudio.

Una sola dosis de 300 mg de ATV y 150 mg de COBI fue segura y se toleró bien cuando se administró como CDF o como agentes individuales.

Tabla 7

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica ajustada* ATV + COBI Tratamiento A:	CDF de ATV/COBI Tratamiento B:	GMR (90 % de IC)* [B en comparación con A]
ATV, n	63†	62†‡	
$C_{máx}$ (ng/ml)	3822	4101	1,073 (1,012, 1,137)
(nanogramos por mililitro)			
ABC(INF) (ng.h/ml)	33475	35623	1,064 (1,011, 1,120)
(Nanogramos por hora por mililitro)			
ABC(0-T) (ng.h/ml)	32723	34848	1,065 (1,012, 1,120)
COBI, n	63†	62†‡	
$C_{máx}$ (ng/ml)	1320	1351	1,023 (0,991, 1,057)
ABC(INF) (ng.h/ml)	9053	9225	1,019 (0,982, 1,058)
ABC(0-T) (ng.h/ml)	8745	8912	1,019 (0,983, 1,057)

*En función de un modelo de efectos lineales mixtos con logaritmos naturales de ATV o COBI como respuesta y con el tratamiento, el período y la secuencia como efectos fijos, y el sujeto (secuencia) como un efecto aleatorio. Las estimaciones puntuales y el 90 % de los intervalos de confianza (CI) para las diferencias en la escala logarítmica se elevaron a distintas potencias para obtener cálculos de la relación media geométrica (GMR) en la escala original. La bioequivalencia se concluyó si la GMR (90 % de IC) de B en comparación con A se encontraba dentro de 0,80 a 1,25 para los parámetros farmacocinéticos. †Un sujeto excluido por habérsele administrado accidentalmente los tratamientos A y B. ‡Un sujeto excluido por haber vomitado poco después de recibir el tratamiento B.

Por tanto, en un aspecto de la invención, se proporciona una composición de comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un vehículo farmacéuticamente aceptable, proporcionando dicha composición un perfil de concentración en sangre de atazanavir según se mide mediante ABC(INF), que es de aproximadamente el 80 % a 125 % de 35623 ng.h/ml. En otro aspecto, se desvela una composición en comprimidos que comprende sulfato de

atazanavir, cobicistat y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de atazanavir según se mide mediante ABC(0-T), que es de aproximadamente el 80 % a 125 % de 34848 ng.h/ml. En otro aspecto, se proporciona una composición de comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de atazanavir según se mide mediante Cmáx, que es aproximadamente el 80 % a 125 % de 4101 ng/ml.

En un aspecto, se desvela una composición en comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de cobicistat según se mide mediante ABC(INF), que es de aproximadamente el 80 % al 125 % de 9225 ng.h/ml. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición en comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de cobicistat según se mide mediante ABC(0-T), que es de aproximadamente el 80 % a 125 % de 8912 ng.h/ml. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición en comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de cobicistat según se mide mediante Cmáx, que es de aproximadamente el 80 % a 125 % de 1351 ng/ml.

En un aspecto, se proporcionan métodos para tratar la infección por VIH en un paciente, que comprende administrar al paciente una composición que tiene los perfiles de concentración en sangre como se han descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de comprimido bicapa de dos fármacos antirretrovíricos útiles contra el VIH que son

a) atazanavir; y
b) cobicistat en forma de cobicistat sobre dióxido de silicio.

2. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho atazanavir está en forma de sulfato de atazanavir.

3. La formulación de la reivindicación 2, en la que dicho comprimido no es un comprimido tricapa, teniendo dicho comprimido tricapa una capa de excipiente inerte como la capa intermedia.

4. La formulación de la reivindicación 3, en la que dicho comprimido bicapa no muestra agrietamiento visible.

5. La formulación de la reivindicación 4, en la que dicho comprimido bicapa proporciona aproximadamente 300 mg como la base libre del sulfato de atazanavir y aproximadamente 150 mg de cobicistat.

6. La formulación de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente al menos un excipiente seleccionado entre el grupo de ácido esteárico, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa de sodio.

7. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho atazanavir y dicho cobicistat juntos comprenden aproximadamente el 35-85 % (p/p) de la formulación.

8. La formulación de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicha formulación comprende una cantidad menor o igual a aproximadamente el 0,2 % de degradante BMT-115982 o BMT-089290.

9. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo dicho comprimido menos de aproximadamente el 3 % de impurezas de cobicistat totales después de 8 semanas a 40 ºC y una humedad relativa del 75 % o menos de aproximadamente el 2 % de impurezas de cobicistat aproximadamente a los 12 meses cuando se almacena a temperatura ambiente, cuando se almacena a 30 ºC/HR del 75 %, cuando se almacena a 25 ºC/HR del 60 % o cuando se almacena a 25 ºC/HR del 75 %.

10. El comprimido como se reivindica en la reivindicación 9, en donde dicho comprimido no se agrieta en condiciones de temperatura ambiente a las 24 horas de extraerse de una prensa de comprimidos.

11. El comprimido como se reivindica en la reivindicación 9, en donde dicho comprimido tiene un valor de dureza dentro del intervalo de aproximadamente 28-39 SCU.

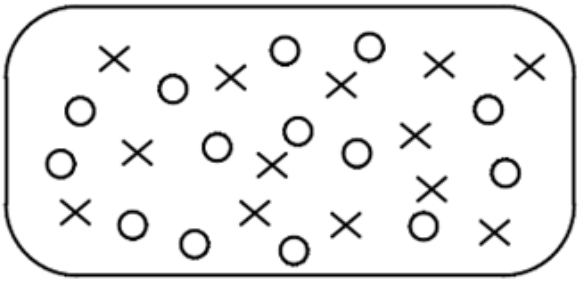
12. Una formulación de comprimido de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de la infección por VIH en un paciente.

13. Un método de fabricación de una formulación de comprimido de atazanavir/cobicistat, que comprende:

a) mezclar por separado atazanavir junto con uno o más excipientes, en donde al menos uno de dichos excipientes es celulosa microcristalina, en donde dicho atazanavir se mezcla en primer lugar con una primera porción de dichos uno o más excipientes para producir una primera mezcla de atazanavir, y en donde adicionalmente dicha primera mezcla después se granula en húmedo con agua y después se muele en húmedo, se dimensiona y se seca, y en donde una segunda porción de dichos excipientes después se mezcla con dicha primera mezcla seca para producir una segunda mezcla de atazanavir;
b) mezclar por separado cobicistat en forma de cobicistat sobre dióxido de silicio, junto con uno o más excipientes, en donde al menos uno de dichos excipientes es celulosa microcristalina, en donde dicho cobicistat se mezcla en primer lugar con una primera porción de dichos uno o más excipientes para producir una primera mezcla de cobicistat, en donde dicha primera mezcla después se compacta por rodillos y se muele en gránulos, y en donde una segunda porción de dichos excipientes después se mezcla con dicha primera mezcla granulada para producir una segunda mezcla de cobicistat; y
c) comprimir dicha segunda mezcla de atazanavir y dicha segunda mezcla de cobicistat dando un comprimido bicapa.

14. El método de la reivindicación 13, en el que en la etapa a) dicha primera porción de dichos excipientes son excipientes intragranulares, y dicha segunda porción de dichos excipientes son excipientes extragranulares; y adicionalmente en el que en la etapa b) dicha primera porción de dichos excipientes son excipientes intragranulares, y dicha segunda porción de dichos excipientes son excipientes extragranulares.

Comprimido monolítico
(de capa única) comparativo



× = Cobicistat
○ = Sulfato de Atazanavir

FIG. 1

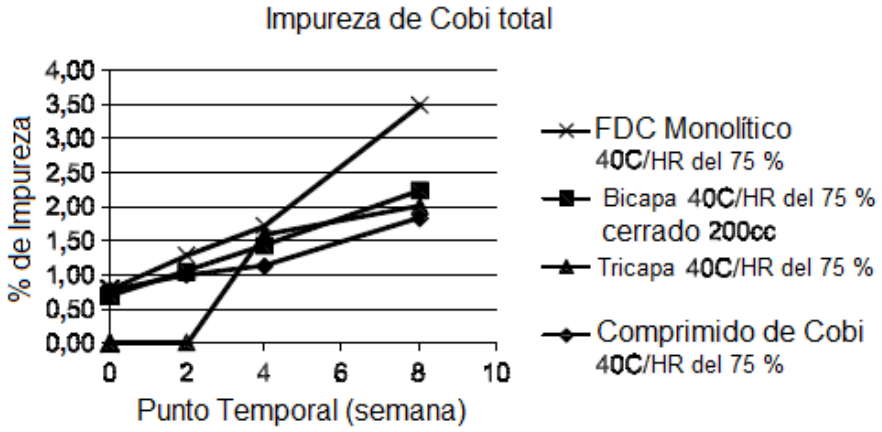

Impureza de Cobi total
% de Impureza
4,00
3,50
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
0
2
4
6
8
10
Punto Temporal (semana)
FDC Monolítico
40C/HR del 75 %
Bicapa 40C/HR del 75 %
cerrado 200cc
Tricapa 40C/HR del 75 %
Comprimido de Cobi
40C/HR del 75 %

FIG. 2

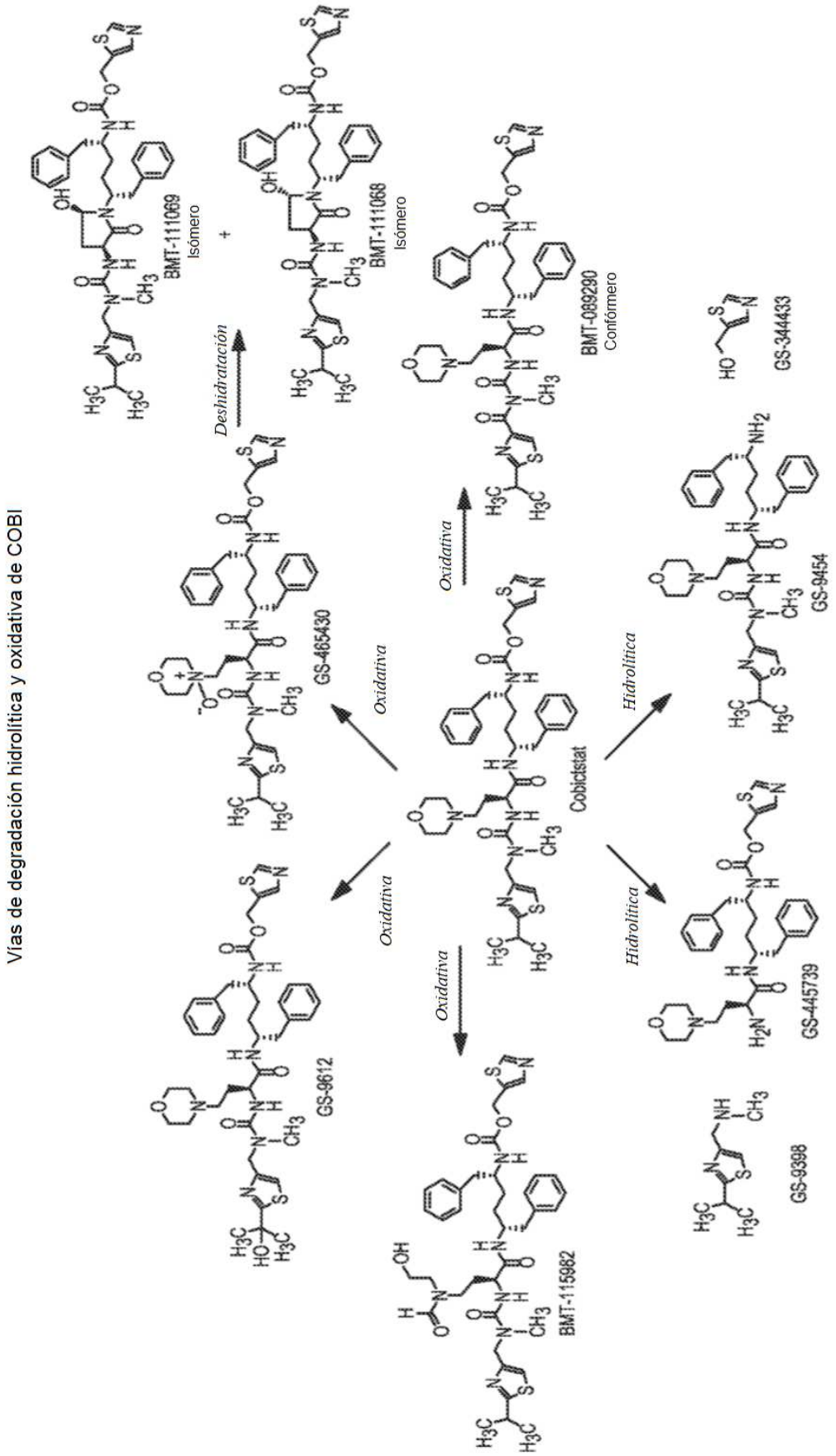

Vías de degradación hidrolítica y oxidativa de COBI
BMT-111069
Isómero
+
BMT-111068
Isómero
Deshidratación
BMT-089290
Conformero
GS-344433
GS-465430
Oxidativa
Oxidativa
Cobicistat
Hidrolítica
GS-9454
GS-9612
Oxidativa
Oxidativa
Hidrolítica
GS-445739
BMT-115982
GS-9398

FIG. 3

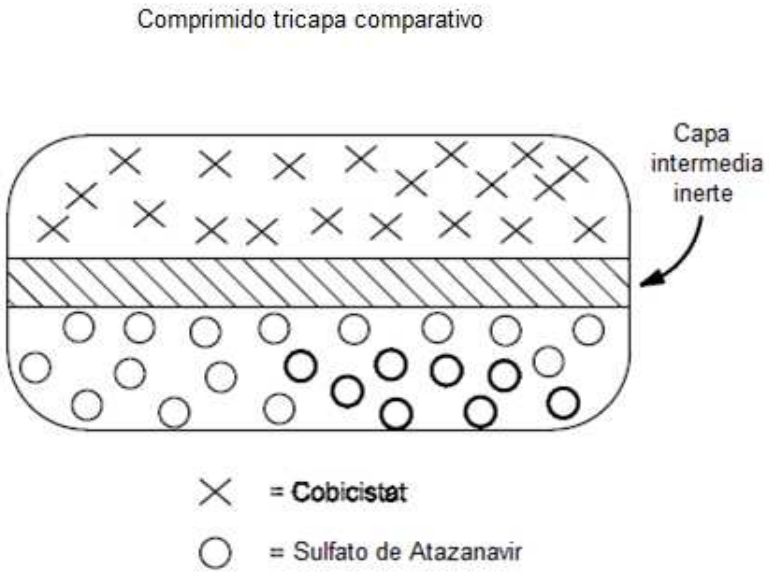

Comprimido tricapa comparativo
Capa intermedia inerte
= Cobicistat
= Sulfato de Atazanavir

FIG. 4

Comprimido bicapa

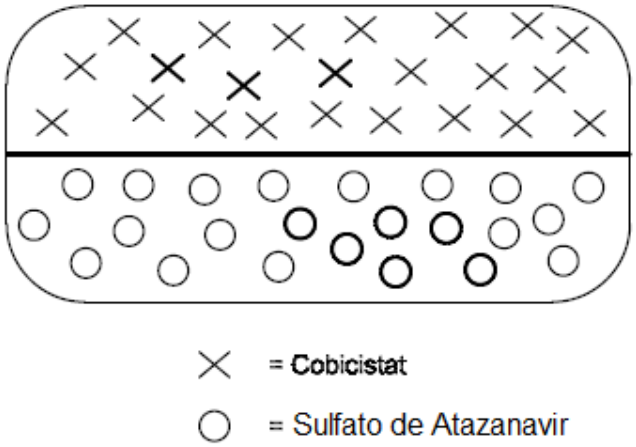


FIG. 5

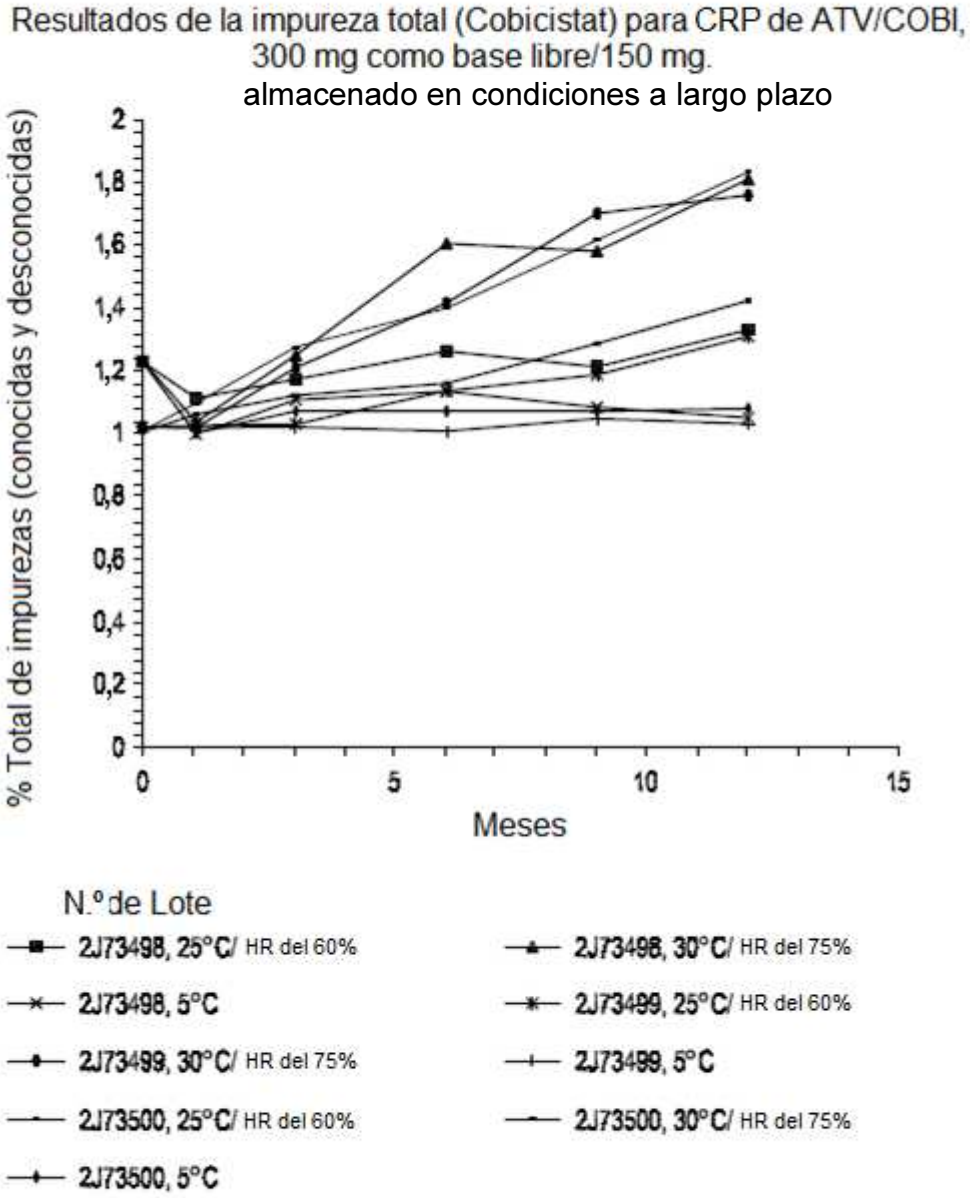

Resultados de la impureza total (Cobicistat) para CRP de ATV/COBI, 300 mg como base libre/150 mg.
almacenado en condiciones a largo plazo
% Total de impurezas (conocidas y desconocidas)
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0
5
10
15
Meses
N.º de Lote
2J73498, 25°C/ HR del 60%
2J73498, 30°C/ HR del 75%
2J73498, 5°C
2J73499, 25°C/ HR del 60%
2J73499, 30°C/ HR del 75%
2J73499, 5°C
2J73500, 25°C/ HR del 60%
2J73500, 30°C/ HR del 75%
2J73500, 5°C

FIG. 6