

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 945 345**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2016 E 22176524 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2023 EP 4070787**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

30.06.2015 US 201562187113 P
22.02.2016 US 201662298373 P
29.02.2016 US 201662301429 P
01.04.2016 US 201662317286 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2023

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

KOZIARA, JOANNA, M. y
MCCALLISTER, SCOTT

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 945 345 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 farmacéuticas

5 CAMPO TÉCNICO

Se divulgan formulaciones farmacéuticas adecuadas para tratar infecciones virales como el VIH, en particular comprimidos que incluyen emtricitabina y tenofovir alafenamida.

10 ANTECEDENTES

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tipo 1 (VIH-1) es una enfermedad potencialmente mortal y grave de gran importancia para la salud pública, con aproximadamente 35 millones de personas infectadas en todo el mundo (Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Informe mundial: ONUSIDA informe sobre la epidemia mundial de SIDA, 2013). El estándar de atención para el tratamiento de la infección por VIH-1 usa terapia antirretroviral combinada (ART) para suprimir la replicación viral por debajo de los límites detectables, aumentar el recuento de células CD4 y detener la progresión de la enfermedad.

El éxito de la ART potente y bien tolerada significa que la morbilidad y la mortalidad en la población infectada por el VIH se deben cada vez más a comorbilidades no asociadas al SIDA. La atención clínica se ha centrado más en optimizar la tolerabilidad, la seguridad a largo plazo y la adherencia (Costagliola D. Demografía del VIH y el envejecimiento. Curr. Opin. HIV AIDS, 2014, 9(4), 294). Sigue existiendo una significativa necesidad médica de nuevas terapias seguras y eficaces que tengan en cuenta el envejecimiento de la población de pacientes, las comorbilidades no relacionadas con el VIH, la resistencia virológica y la simplificación del régimen. El comunicado de prensa "Gilead Submits New Drug Application to U.S. Food and Drug Administration for Fixed-Dose Combination of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide for HIV Treatment" (XP055757389) divulga una forma farmacéutica que comprende emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida 10 mg.

30 SUMARIO

Los inventores han formulado con éxito un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene hemifumarato de tenofovir alafenamida y emtricitabina como los únicos ingredientes activos. Este comprimido puede ser adecuado para su uso en medicina, y en particular en el tratamiento de infecciones virales como el VIH.

Los inventores han descubierto que es posible formular comprimidos que se pretende que sean farmacéuticamente aceptables (es decir, farmacológicamente eficaces y físicamente aceptables) a la vez que se reduce la cantidad total de excipientes necesarios para lograr la estabilidad.

En algunas formas de realización los comprimidos de la invención contendrán dos (y solo dos) ingredientes farmacéuticos activos: tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los inventores han demostrado que es posible formular composiciones estables que contienen tenofovir alafenamida y emtricitabina que muestran una estabilidad aceptable. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende (a) tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde la cantidad total de productos de degradación derivados de la tenofovir alafenamida o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es menor del 3% después del almacenamiento durante un mes a 40 °C/75% de HR en condiciones abiertas.

Los inventores también han descubierto que existe una relación entre la estabilidad de tenofovir alafenamida y la concentración de tenofovir alafenamida dentro de una composición dada.

También se divulgan (pero no se reivindican) métodos para producir formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos, como se analiza con más detalle a continuación.

Además, se proporcionan comprimidos para su uso en métodos para tratar pacientes, que también se analizan con más detalle a continuación.

60 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra el porcentaje de degradación del hemifumarato de tenofovir alafenamida en función de la carga del fármaco.

Las Figuras 2A y B ilustran el impacto sobre la estabilidad del hemifumarato de tenofovir alafenamida de la presencia de (i) emtricitabina y (ii) emtricitabina y rilpivirina HCl. La Figura 2A muestra la degradación total del

hemifumarato de tenofovir alafenamida a 40 °C/75% de HR en condiciones abiertas, y la Figura 2B muestra la degradación total del hemifumarato de tenofovir alafenamida a 60 °C en condiciones cerradas.

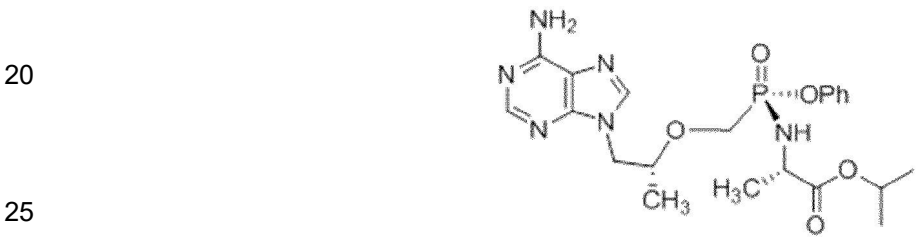
5 La Figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de una formulación de comprimido de emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

10 En algunas formas de realización los comprimidos de la invención consisten en dos (es decir, solo dos) ingredientes farmacéuticos activos: tenofovir alafenamida (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y emtricitabina (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

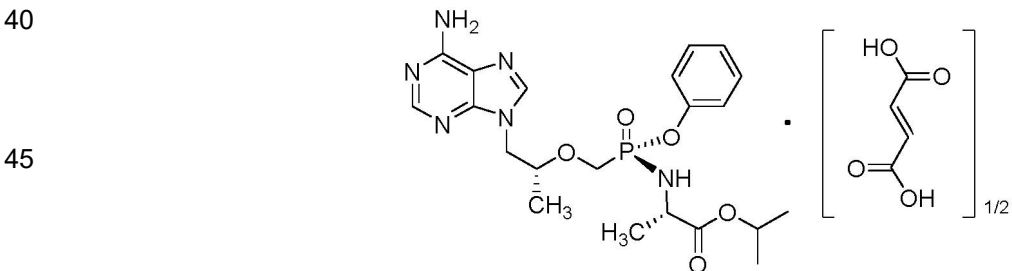
Tenofovir alafenamida

15 La tenofovir alafenamida (TAF) es un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleótidos que tiene la fórmula siguiente (ver el documento WO02/08241 A2):

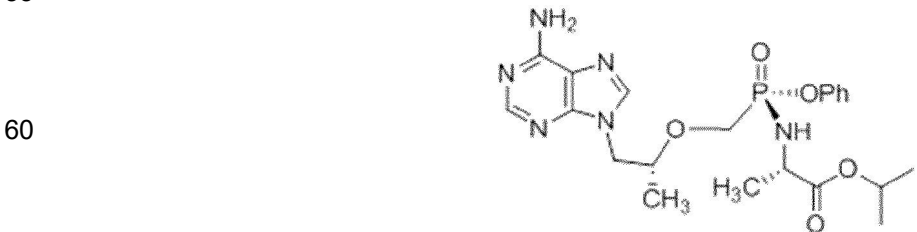


30 Su nombre IUPAC es (S)-isopropil-2-(((S)-(((R)-1-(6-amino-9H-purin-9-il)propan-2-il)oxi)metil)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato. También es referida como {9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina}.

35 Los comprimidos de la invención incluyen tenofovir alafenamida, normalmente en forma de sal farmacéuticamente aceptable. La tenofovir alafenamida puede estar presente en el comprimido en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a "tenofovir alafenamida" incluyen ambas formas. En particular, la alafenamida de tenofovir puede estar asociada con fumarato, como monofumarato o hemifumarato. Típicamente, la tenofovir alafenamida está en forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida que tiene la fórmula siguiente (ver el documento WO 2013/025788 A1):



55 Como se usa en la presente, y en ausencia de una referencia específica a una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de tenofovir alafenamida, cualquier dosificación, ya sea expresada en, por ejemplo, miligramos o como % en peso, debe entenderse que se refiere a la cantidad de tenofovir alafenamida, es decir, la cantidad de:

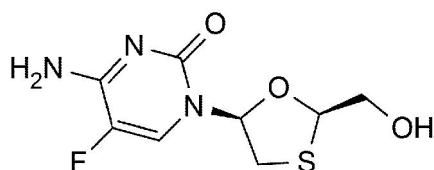


Por ejemplo, por lo tanto, una referencia a "25 mg de tenofovir alafenamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma" significa una cantidad de tenofovir alafenamida o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma que proporciona la misma cantidad de tenofovir alafenamida que 25 mg de tenofovir alafenamida de base libre.

La cantidad de tenofovir alafenamida en un comprimido aquí proporcionado es una cantidad de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que proporciona la misma cantidad de tenofovir alafenamida que 10 mg de base libre de tenofovir alafenamida, por ejemplo, como aproximadamente 11 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

Emtricitabina

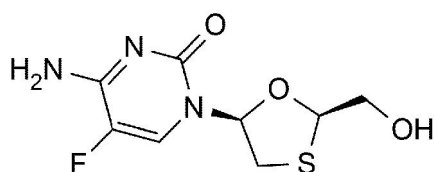
La emtricitabina (FTC) es un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósidos que tiene la fórmula siguiente:



Su nombre IUPAC es 4-amino-5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-1,2-dihidropirimidin-2-ona. También es referida como 5-fluoro-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]citosina. Actualmente está autorizado como parte de EMTRIVA® (emtricitabina 200 mg), TRUVADA® (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxil fumarato 300 mg), ATRIPLA® (emtricitabina 200 mg, efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil fumarato 300 mg) y STRIBILD® (emtricitabina 200 mg, cobicistat 150 mg, tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, elvitegravir 150 mg) y COMPLERA®/EVIPLERA®.

Los comprimidos divulgados en la presente incluyen emtricitabina, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable. La emtricitabina puede estar presente dentro de un comprimido en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a la "emtricitabina" incluyen ambas formas. Típicamente, la emtricitabina está presente como una base libre.

Como se usa en la presente, y en ausencia de una referencia específica a una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable particular de la emtricitabina, cualquier dosificación, ya sea expresada en, por ejemplo, miligramos o como % en peso, debe entenderse que se refiere a la cantidad de emtricitabina, es decir, la cantidad de:



Por ejemplo, por lo tanto, una referencia a "200 mg de emtricitabina o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma" significa una cantidad de emtricitabina o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma que proporciona la misma cantidad de emtricitabina que 200 mg de emtricitabina de base libre.

La cantidad de emtricitabina en un comprimido proporcionado en la presente es una cantidad de emtricitabina o de una sal farmacéuticamente aceptable que proporciona la misma cantidad de emtricitabina que 200 mg de emtricitabina base libre.

Formas de dosificación oral sólidas

Los inventores han formulado con éxito emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida en un único comprimido estable que se pretende que sea farmacológicamente eficaz y físicamente aceptable. Los comprimidos divulgados en la presente están destinados a uso farmacéutico en sujetos humanos. Por consiguiente, deben ser de un tamaño y peso apropiados para la administración humana oral, además de ser terapéuticamente eficaces.

Además de los beneficios clínicos descritos anteriormente que pueden resultar del uso de tenofovir

5 alafenamida, las formas de dosificación de la presente invención pueden proporcionar ventajas adicionales. Los inventores han determinado que es posible formular emtricitabina y tenofovir alafenamida en un comprimido que tiene un peso total de 350 6 25 mg. TRUVADA® tiene un peso total de aproximadamente 1000 mg. El suministro de un comprimido relativamente pequeño representa una ventaja clínica porque cabe esperar que aumente la
10 comodidad del paciente y, por tanto, el cumplimiento terapéutico, en comparación con formas de dosificación más grandes que son más pesadas de tragar para los pacientes. A modo de comparación, TRUVADA® contiene aproximadamente 500 mg de excipientes, mientras que los comprimidos actualmente reivindicados comprenden menos de 200 mg de excipientes. En ciertas formas de realización, los comprimidos aquí divulgados comprenden entre 120 mg y 150 mg de excipientes. Los comprimidos comprenden como principios activos (a) una cantidad de
15 tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona la misma cantidad de tenofovir alafenamida que 10 mg de tenofovir alafenamida base libre, y (b) una cantidad de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona la misma cantidad de emtricitabina que 200 mg de emtricitabina base libre. Los comprimidos pueden comprender como principios activos (a) 11 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, y (b) 200 mg de emtricitabina.

20 Las formas de dosificación oral sólidas descritas en la presente están en forma de un comprimido. En realizaciones particulares, están en forma de un comprimido monocapa. En formas de realización particulares, particularmente donde está presente en la composición un tercer ingrediente activo, pueden estar en forma de un comprimido multicapa. Esto se debe a que los inventores han descubierto que el uso de comprimidos multicapa puede ayudar a optimizar las propiedades de la forma de dosificación, particularmente la estabilidad (por ejemplo, tenofovir alafenamida). También han descubierto que el uso de comprimidos multicapa puede afectar al perfil de disolución de uno o más de los ingredientes activos dentro de la forma de dosificación y, por lo tanto, es probable que tenga un impacto sobre la farmacocinética *in vivo* de la forma de dosificación. La provisión de un comprimido con parámetros farmacocinéticos particulares, por ejemplo, parámetros farmacocinéticos que son bioequivalentes
25 con medicamentos existentes (o medicamentos en una etapa avanzada del procedimiento regulador) es una ventaja particular que puede proporcionar la presente invención. Lograr la bioequivalencia puede requerir el uso de un comprimido multicapa.

30 Un comprimido que comprende (a) tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las formas de realización adjuntas. En una forma de realización, el comprimido está sustancialmente libre de rilpivirina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., el comprimido contiene menos de un 1 % en peso de rilpivirina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma). En una forma de realización, el comprimido no contiene lactosa y/o almidón.

35 Los comprimidos divulgados en la presente son típicamente comprimidos de liberación inmediata. En una forma de realización, la invención proporciona un comprimido que libera por lo menos el 80% de (a) tenofovir alafenamida y/o (b) emtricitabina en 20 minutos, medido usando el aparato USP II, en 500 ml de citrato de sodio 50 mM, pH 5,5, a 37 °C y velocidad de paleta de 75 rpm. Típicamente, los comprimidos divulgados en la presente liberan por lo menos el 90% de (a) tenofovir alafenamida y/o (b) emtricitabina en 20 minutos, medido usando el
40 aparato USP II, en 500 ml de citrato de sodio 50 mM, pH 5,5, a 37 °C y velocidad de paleta de 75 rpm.

45 Los comprimidos divulgados en la presente tendrán generalmente una dureza dentro del intervalo de 13-19 kP (kilopondios) y, en ciertas formas de realización específicas, tendrán una dureza de 16 kP. La dureza puede evaluarse convenientemente manejando un yunque para comprimir un comprimido a una velocidad de carga constante hasta que se fracture, operando de acuerdo con USP <1217> (usando, por ejemplo, un TBH 220, ERWEKA GmbH, un probador de dureza Heusenstamm Alemania).

50 Los comprimidos de la invención generalmente tendrán una friabilidad de <1% en peso. La friabilidad puede evaluarse de acuerdo con USP <1216>.

El núcleo de un comprimido proporcionado en la presente puede tener una dureza de entre 13-19 kP y una friabilidad de <1% en peso.

55 Los comprimidos incluirán típicamente uno o más excipientes. Los excipientes deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos. Los expertos en la técnica de formulación de comprimidos conocen bien ejemplos de excipientes adecuados y pueden encontrarse, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), sexta edición 2009. Como se usa en la presente, se pretende que el término "excipientes" se refiera, entre otros, a agentes basificantes, solubilizantes, deslizantes, cargas, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, conservantes, agentes surfactantes, agentes dispersantes y similares. El término también incluye agentes como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Tales componentes estarán generalmente presentes mezclados dentro del comprimido.

65 Los ejemplos de solubilizantes incluyen, pero no están limitados a, surfactantes iónicos (incluyendo tanto

surfactantes iónicos como no iónicos) como laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, polisorbatos (como polisorbato 20 u 80), poloxámeros (como el poloxámero 188 o 207), y macrogoles.

Los ejemplos de lubricantes, deslizantes y ayudas de flujo incluyen, pero no están limitados a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, palmitostearato de glicerilo, behenato de glicerilo, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio coloidal y talco. La cantidad de lubricante en un comprimido puede estar generalmente entre aproximadamente el 0,5-5% en peso. En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención incluyen estearato de magnesio. En ciertas formas de realización, el comprimido incluye menos de aproximadamente 20 mg de estearato de magnesio.

Los ejemplos de disgregantes incluyen, pero no están limitados a, almidones, celulosas, PVP reticulado, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, etc.

Los ejemplos de cargas (también conocidos como agentes de carga o diluyentes) incluyen, pero no están limitados a, almidones, maltodextrinas, polioles (como la lactosa) y celulosas. Los comprimidos proporcionados en la presente pueden incluir lactosa y/o celulosa microcristalina. La lactosa puede usarse en forma anhidra o hidratada (por ejemplo, monohidrato), y se prepara típicamente mediante secado por pulverización, granulación en lecho fluido o secado por rodillo. En ciertas formas de realización, los comprimidos proporcionados en la presente incluyen menos de aproximadamente 250 mg de lactosa, en particular menos de aproximadamente 200 mg de lactosa, y/o menos de aproximadamente 250 mg de celulosa microcristalina, en particular menos de aproximadamente 200 mg de celulosa microcristalina. Se prefiere el monohidrato de lactosa.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no están limitados a, PVP reticulado, HPMC, celulosa microcristalina, sacarosa, almidones, etc.

Los comprimidos proporcionados en la presente pueden estar sin recubrir o recubiertos (en cuyo caso incluyen un recubrimiento). Aunque pueden usarse comprimidos no recubiertos, es más habitual proporcionar un comprimido recubierto, en cuyo caso puede usarse un recubrimiento no entérico convencional. Los recubrimientos de película son conocidos en la técnica y pueden estar compuestos de materiales poliméricos hidrófilos, pero no están limitados a, materiales de polisacáridos como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), poli(alcohol vinílico-co-etilenglicol) y otros polímeros solubles en agua. Aunque el material soluble en agua incluido en el recubrimiento de película de la presente invención puede incluir un único material polimérico, también puede formarse usando una mezcla de más de un polímero. El recubrimiento puede ser blanco o de color, por ejemplo, gris. Los recubrimientos adecuados incluyen, pero no están limitados a, recubrimientos de película polimérica como los que comprenden alcohol polivinílico, por ejemplo, 'Opadry® II' (que incluye PVA parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, macrogol 3350 y talco, con colorantes opcionales como óxido de hierro u índigo carmín u óxido de hierro amarillo o amarillo FD&C N° 6). La cantidad de recubrimiento estará generalmente entre aproximadamente el 2-4% del peso del núcleo, y en ciertas formas de realización específicas, aproximadamente el 3%. A menos que se indique específicamente lo contrario, cuando la forma de dosificación está recubierta, debe entenderse que una referencia al % en peso del comprimido significa la del comprimido total, es decir, que incluye el recubrimiento.

Farmacocinética

C_{max}

Como se usa en la presente, C_{max} es la concentración en plasma/suero máxima observada del fármaco.

En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una C_{max} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 1250 a aproximadamente 2050 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 1600 ng/ml.

En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una C_{max} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 150 a aproximadamente 260 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 200 ng/ml.

AUC_{inf}

Como se usa en la presente, AUC_{inf} es el área bajo la curva de concentración en plasma/suero frente al tiempo extrapolada a tiempo infinito, calculada como $AUC_{0-última} + (C_{last}/\lambda_z)$.

En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{inf} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 7650 a aproximadamente 12050 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 9600 h•ng/ml.

En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{inf} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 200 y 340 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 260 h•ng/ml.

5 $AUC_{última}$

Como se usa en la presente, la $AUC_{última}$ es el área bajo la curva de concentración en plasma/suero frente a tiempo desde el momento cero hasta la última concentración cuantificable.

10 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una $AUC_{última}$ en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 7500 a aproximadamente 12000 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 9400 h•ng/ml.

15 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una $AUC_{última}$ en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 200 y 315 h•ng/ml, por ejemplo aproximadamente 250 h•ng/ml.

$C_{última}$

20 Como se usa en la presente, $C_{última}$ es la última concentración en plasma/suero cuantificable observada del fármaco.

25 C_{max} , $C_{última}$, AUC_{inf} y $AUC_{última}$ son parámetros farmacocinéticos estándar que pueden estimarse manualmente o usando un software de modelado bien conocido en la técnica, como el paquete Pharsight WinNonlin que usa un modelo no compartimental. La base general para el cálculo de estas cantidades es bien conocida (por ejemplo, ver Rowland y Tozer (2010) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications ISBN 978-0781750097, o Jambhekar y Breen (2012) Basic Pharmacokinetics ISBN 978-0853699804). Típicamente, los parámetros se evaluarán como el promedio (por ejemplo, media geométrica o aritmética) dentro de un grupo de por lo menos 12 (y normalmente entre 24 y 36) adultos humanos sanos. Los parámetros deben medirse de acuerdo con estándares y prácticas que serían aceptables para una agencia reguladora farmacéutica como la FDA, EMA, MHLW o la OMS. Los valores pueden basarse en mediciones tomadas a intervalos apropiados después del tiempo de ingestión del comprimido, como cada hora, o en intervalos de muestreo cada vez más escasos, como 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 20, y 24 horas después de la ingestión. Pueden evaluarse después de una dosis única de fármaco o en estado estacionario, pero generalmente se evaluarán después de una dosis individual.

35 Los inventores también han descubierto que es posible formular emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida en un comprimido que sea capaz de demostrar bioequivalencia, es decir, exposición sistémica equivalente (AUC_{inf} , C_{max}), para cada ingrediente activo en comparación con los comparadores estándar. En particular, algunas formas de realización de los comprimidos de la invención proporcionan concentraciones en plasma (AUC_{inf} , C_{max}) de uno o más de los ingredientes farmacéuticos activos que son bioequivalentes a las concentraciones en plasma producidas por la administración de una combinación de dosis fija de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida (E/C/F/TAF) (correspondiente a 150/150/200/10 mg de base libre), el último de los cuales es objeto de una Solicitud de Nuevo Medicamento presentada en noviembre de 2014 con la Food and Drug Administration de Estados Unidos. En algunas formas de realización, los comprimidos de la invención, cuando se administran conjuntamente con comprimidos de elvitegravir (EVG) de 150 mg y comprimidos de cobicistat (COBI) de 150 mg, proporcionan concentraciones en plasma (AUC_{inf} , C_{max}) de uno o más de los ingredientes farmacéuticos activos que son bioequivalentes a las concentraciones en plasma producidas por la administración de una combinación de dosis fija de elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida (E/C/F/TAF) (correspondiente a 150/150/200/10 mg de base libre). En algunas formas de realización, los comprimidos de la invención proporcionan concentraciones en plasma (AUC_{inf} , C_{max}) de uno o más de los ingredientes farmacéuticos activos que son bioequivalentes a las concentraciones en plasma producidas por la administración conjunta de cápsulas de Emtriva® (emtricitabina) de 200 mg y comprimidos de agente único de hemifumarato de tenofovir alafenamida (TAF) de 25 mg.

55 En base a los descubrimientos de los inventores y la presente divulgación, el experto en la técnica puede proporcionar comprimidos que proporcionan dicha bioequivalencia (ver, por ejemplo, los ejemplos a continuación).

Por consiguiente, en una forma de realización, se proporciona un comprimido como se describe en la presente, en donde el comprimido:

- 60 (a) libera emtricitabina *in vivo* en sujetos humanos alimentados para proporcionar una C_{max} en plasma de aproximadamente 1300 a aproximadamente 2100 ng/ml y/o una AUC_{inf} de aproximadamente 8200 a aproximadamente 13200 h•ng/ml, y/o
- 65 (b) libera tenofovir alafenamida *in vivo* en sujetos humanos alimentados para proporcionar una C_{max} en plasma de aproximadamente 240 a aproximadamente 390 ng/ml y/o una AUC_{inf} de aproximadamente 280 y

450 h•ng/ml.

En una forma de realización, se proporciona un comprimido como se describe en la presente, en el que la forma de dosificación:

(a) libera emtricitabina *in vivo* en sujetos humanos alimentados para proporcionar una C_{max} en plasma de aproximadamente 1250 a aproximadamente 2050 ng/ml y/o una AUC_{inf} de aproximadamente 8500 a aproximadamente 13400 h•ng/ml, y/o

(b) libera tenofovir alafenamida *in vivo* en sujetos humanos alimentados para proporcionar una C_{max} en plasma de aproximadamente 200 a aproximadamente 360 ng/ml y/o una AUC_{inf} de aproximadamente 300 y 500 h•ng/ml.

En una forma de realización, se proporciona un comprimido como se describe en la presente, en el que la forma de dosificación:

(a) libera emtricitabina *in vivo* en sujetos humanos alimentados para proporcionar una C_{max} en plasma de aproximadamente 1400 a aproximadamente 2300 ng/ml y/o una AUC_{inf} de aproximadamente 7400 a aproximadamente 11600 h•ng/ml, y/o

(b) libera tenofovir alafenamida *in vivo* en sujetos humanos alimentados para proporcionar una C_{max} en plasma de aproximadamente 160 a aproximadamente 270 ng/ml y/o una AUC_{inf} de aproximadamente 190 y 320 h•ng/ml.

En algunas formas de realización, se proporciona un comprimido como se describe en la presente, para el cual los intervalos de confianza del 90% de C_{max} transformada logarítmicamente y AUC_{inf} transformada logarítmicamente para emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida en sujetos humanos alimentados caen completamente dentro del intervalo del 80-125% de la C_{max} transformada logarítmicamente y de la AUC_{inf} transformada logarítmicamente, respectivamente, de un comprimido de referencia, en donde el comprimido de referencia tiene (i) un núcleo que consiste de 150 mg de elvitegravir, 60,8 mg de monohidrato de lactosa, 241,5 mg de celulosa microcristalina, 7,5 mg de hidroxipropilcelulosa, 11,3 mg de laurilsulfato de sodio, 65,8 mg de croscarmelosa de sodio, 200 mg de emtricitabina, 11,2 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, 288,5 mg de cobicistat en dióxido de silicio (correspondiente a 150 mg de cobicistat), 13,5 mg de estearato de magnesio y (ii) un recubrimiento de película que consiste de 31,5 mg de una mezcla de alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, índigo carmín y óxido de hierro (como Opadry® II Verde).

En algunas formas de realización, se proporciona un comprimido como se describe en la presente, para el cual, cuando se administra conjuntamente con comprimidos de elvitegravir (EVG) de 150 mg y comprimidos de cobicistat (COBI) de 150 mg, los intervalos de confianza del 90% de C_{max} y transformada logarítmicamente y AUC_{inf} transformada logarítmicamente para emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida en sujetos humanos alimentados caen completamente dentro del intervalo del 80-125% de la C_{max} transformada logarítmicamente y AUC_{inf} transformada logarítmicamente, respectivamente, de un comprimido de referencia, en donde el comprimido de referencia tiene (i) un núcleo que consiste de 150 mg de elvitegravir, 60,8 mg de monohidrato de lactosa, 241,5 mg de celulosa microcristalina, 7,5 mg de hidroxipropilcelulosa, 11,3 mg de laurilsulfato de sodio, 65,8 mg de croscarmelosa de sodio, 200 mg de emtricitabina, 11,2 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida de silicio, 288,5 mg de cobicistat en dióxido de sodio (correspondiente a 150 mg de cobicistat), 13,5 mg de estearato de magnesio, y (ii) un recubrimiento de película que consiste de 31,5 mg de una mezcla de alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol I, talco, índigo carmín y óxido de hierro (como Opadry® II Verde).

En algunas formas de realización, se proporciona un comprimido como se describe en la presente, para el que los intervalos de confianza del 90% de C_{max} transformada logarítmicamente y AUC_{inf} transformada logarítmicamente para emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida en sujetos humanos alimentados caen completamente dentro del intervalo del 80-125% de la C_{max} transformada logarítmicamente y de la AUC_{inf} transformada logarítmicamente, respectivamente, de una terapia de referencia, en donde la terapia de referencia consiste de la administración de (i) un comprimido de hemifumarato de tenofovir alafenamida, que consiste de 25 mg de tenofovir alafenamida (como la sal de hemifumarato), monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, en donde los comprimidos están recubiertos con película con alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro amarillo, y (ii) una cápsula de gelatina dura de emtricitabina, que consiste de 200 mg de emtricitabina, crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, dióxido de titanio, gelatina y azul N° 2/lacustre de aluminio índigo carmín.

C_{max}

En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una C_{max} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 1300 a aproximadamente 2100 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 1660 ng/ml.

En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una C_{\max} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 1250 a aproximadamente 2050 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 1600 ng/ml.

5 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una C_{\max} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 1400 a aproximadamente 2300 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 1800 ng/ml.

10 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una C_{\max} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 240 a aproximadamente 390 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 300 ng/ml.

15 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una C_{\max} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 200 a aproximadamente 360 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 280 ng/ml.

20 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una C_{\max} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 160 a aproximadamente 270 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 200 ng/ml.

AUC_{inf}

25 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{inf} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 8200 a aproximadamente 13200 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 10500 h•ng/ml.

30 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{inf} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 8500 a aproximadamente 13400 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 9700 h•ng/ml.

35 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{inf} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 7400 a aproximadamente 11600 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 9300 h•ng/ml.

40 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{inf} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 280 y 450 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 350 h•ng/ml.

45 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{inf} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 300 y 500 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 400 h•ng/ml.

50 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{inf} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 190 y 320 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 250 h•ng/ml.

AUC_{última}

55 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{última} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 8000 a aproximadamente 13000 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 10200 h•ng/ml.

60 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{última} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 7500 a aproximadamente 11800 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 9400 h•ng/ml.

65 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{última} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 7200 a aproximadamente 11400 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 9000 h•ng/ml.

70 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{última} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 260 y 430 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 340 h•ng/ml.

75 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionan una AUC_{última} en

plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 280 y 470 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 370 h•ng/ml.

5 En ciertas formas de realización específicas, los comprimidos de la invención proporcionar una $AUC_{\text{última}}$ en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 170 y 310 h•ng/ml, por ejemplo alrededor de 250 h•ng/ml.

$C_{\text{última}}$

10 Es bien conocido en las técnicas de biodisponibilidad y bioequivalencia cómo determinar si cualquier comprimido particular cumple con los requisitos reglamentarios para una biodisponibilidad equivalente y bioequivalencia farmacocinética, por ejemplo ver: Niazi (2014) Handbook of Bioequivalence Testing, 2ª Edición, ISBN 978-1482226379; Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations FDA marzo de 2003; y Guideline On The Investigation Of Bioequivalence, EMEA 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. Para garantizar el poder estadístico, se realizará un estudio para medir los valores de C_{max} , $AUC_{\text{última}}$ y AUC_{inf} en múltiples sujetos, por ejemplo, en un grupo de por lo menos 12 (y normalmente entre 24 y 36) adultos humanos sanos.

20 Como la determinación de los valores de C_{max} , $AUC_{\text{última}}$ y AUC_{inf} es necesariamente destructiva, estos parámetros no se determinarán directamente para la forma de dosificación (en particular el comprimido) en cuestión, sino para una forma de dosificación realizada por el mismo proceso de fabricación con los mismos componentes. Por lo tanto un lote de una forma de dosificación (por ejemplo, comprimidos) puede ser elaborada mediante un proceso en particular, y el intervalo de confianza del 90% de C_{max} , $AUC_{\text{última}}$ y AUC_{inf} serán evaluados en una muestra de esos comprimidos. Si estos valores cumplen el requisito del 80-125% indicado anteriormente, entonces los comprimidos elaborados mediante el proceso de fabricación en cuestión son comprimidos de la presente invención.

Estabilidad

30 Como se ha mencionado anteriormente y como se explica con más detalle en los ejemplos a continuación, la estabilidad de tenofovir alafenamida se deteriora en presencia de emtricitabina. La degradación de tenofovir alafenamida se acelera aún más en presencia de rilpivirina. Los productos de degradación conocidos de tenofovir alafenamida incluyen PMPA y anhídrido de PMPA. De manera similar, la estabilidad de emtricitabina en presencia de tenofovir alafenamida es un desafío para formular una composición que comprenda estos tres ingredientes activos. Los productos de degradación conocidos de la emtricitabina incluyen FTU-1 cíclico y FTU.

35 Los inventores han descubierto que los comprimidos de la invención son estables, es decir, tienen una vida útil aceptable, a pesar de las formas de dosificación que contienen tenofovir alafenamida y emtricitabina. Por consiguiente, se proporcionan comprimidos que no comprenden una cantidad farmacéuticamente inaceptable de un producto de degradación de tenofovir alafenamida. También se proporciona un comprimido que consiste de (a) hemifumarato de tenofovir alafenamida, y (b) emtricitabina, donde la cantidad total de productos de degradación derivados del tenofovir alafenamida o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es menor del 5% (para por ejemplo, menor del 4,2%, como menor del 4%) después del almacenamiento durante seis meses a 40 °C/75% de HR en condiciones cerradas. También se proporciona un comprimido que consiste de (a) hemifumarato de tenofovir alafenamida, y (b) emtricitabina, donde la cantidad total de productos de la degradación derivados de la tenofovir alafenamida o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es menor del 2,5% (como menor del 2%, por ejemplo, aproximadamente el 1,7% o aproximadamente el 1,8%) después del almacenamiento durante tres meses a 40 °C/75% de HR en condiciones cerradas. También se proporciona un comprimido que consiste de (a) hemifumarato de tenofovir alafenamida, y (b) emtricitabina, donde la cantidad total de productos de la degradación derivados de la tenofovir alafenamida o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es menor del 3% (como menor del 2%) después del almacenamiento durante un mes a 40 °C/75% de HR en condiciones abiertas.

50 Los inventores han realizado estudios de carga de fármacos y se han dado cuenta de que la estabilidad química de la tenofovir alafenamida varía dependiendo de la proporción de tenofovir alafenamida dentro de una composición dada. En algunas formas de realización de la invención, una composición sólida que comprende aproximadamente 2,6%, aproximadamente 2,7%, aproximadamente 2,8%, aproximadamente 2,9%, aproximadamente 3,0%, o aproximadamente un 3,1% en peso de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

60 La invención proporciona un comprimido según las reivindicaciones anexas que comprende tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, esta forma farmacéutica oral sólida es un comprimido. En una forma de realización, este comprimido está recubierto. En una forma de realización, este recubrimiento es un recubrimiento pelicular, como Opadry II.

65 En una forma de realización, el comprimido comprende celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio.

En una forma de realización, el comprimido comprende celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

5 En una forma de realización, el comprimido comprende 20-30 mg de croscarmelosa de sodio. En una forma de realización, el comprimido comprende 80-90 mg de sodio microcristalino. En una forma de realización, el comprimido comprende 2-7 mg de estearato de magnesio.

10 En una forma de realización, el comprimido no comprende lactosa. En una forma de realización, el comprimido no comprende almidón. En una forma de realización, el comprimido no comprende lactosa ni almidón.

El comprimido tiene un peso total de $350 \text{ mg} \pm 25 \text{ mg}$, o $350 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$, o 350 mg.

15 En una forma de realización, el comprimido está recubierto y el comprimido tiene un peso total de $360,5 \text{ mg} \pm 25 \text{ mg}$, $360,5 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ o 360,5 mg.

En una forma de realización, más del 60% en peso del comprimido de la invención es emtricitabina o una sal del mismo y tenofovir alafenamida o una sal del mismo. En una forma de realización, más del 64% en peso del comprimido es emtricitabina o una sal del mismo y tenofovir alafenamida o una sal del mismo.

20 En una forma de realización de la invención, el comprimido está recubierto y aproximadamente del 58% en peso del comprimido es emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una forma de realización de la invención, el comprimido está recubierto y aproximadamente del 63% en peso del comprimido es emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

25 En una forma de realización de la invención, el comprimido contiene menos de 150 mg, o menos de 130 mg, o menos de 120 mg de excipientes.

30 En una forma de realización de la invención, por lo menos el 50% en peso del comprimido es emtricitabina. En una forma de realización de la invención, por lo menos el 55% en peso del comprimido es emtricitabina.

En una forma de realización de la invención, de aproximadamente el 55% a aproximadamente el 60% en peso del comprimido es emtricitabina.

35 En una forma de realización de la invención, por lo menos el 3% en peso del comprimido es hemifumarato de tenofovir alafenamida.

40 En una forma de realización de la invención, el comprimido consiste de a) hemifumarato de tenofovir alafenamida y b) emtricitabina, y la cantidad total de productos de degradación derivados del hemifumarato de tenofovir alafenamida es menor de aproximadamente el 2,5%, como menor del 2%, por ejemplo, aproximadamente el 1,7% o el 1,8%, después del almacenamiento durante 3 meses a $40 \text{ }^\circ\text{C}/75\%$ a HR en condiciones cerradas.

45 En una forma de realización de la invención, el comprimido consiste de a) hemifumarato de tenofovir alafenamida y b) emtricitabina y la cantidad total de productos de la degradación derivados del hemifumarato de tenofovir alafenamida es menos de aproximadamente el 2%, como menos del 1,5% o menos del 1%, después del almacenamiento durante 12 meses a $30 \text{ }^\circ\text{C}/75\%$ de HR en condiciones cerradas.

50 En una forma de realización de la invención, menos del 20% en peso del comprimido es croscarmelosa de sodio. En una forma de realización de la invención, menos del 10% en peso del comprimido es croscarmelosa de sodio.

En una forma de realización de la invención, menos del 40% en peso del comprimido es celulosa microcristalina. En una forma de realización de la invención, menos del 30% en peso del comprimido es celulosa microcristalina.

55 En una forma de realización de la invención, el comprimido comprende 200 mg de emtricitabina y 11,2 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, en donde por lo menos el 58% del peso total del comprimido es emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una forma de realización de la invención, el comprimido comprende 200 mg de emtricitabina y 11,2 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, en donde por lo menos el 60% del peso total del comprimido es emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y en donde los excipientes consisten de croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. En una forma de realización de la invención, este comprimido está recubierto con un recubrimiento de película, opcionalmente en donde el recubrimiento de película es Opadry® II y/o la cantidad del recubrimiento es el 2-4% del peso del núcleo del comprimido. En una forma de realización de la invención, el peso total de este comprimido es de 350 mg. En una forma de realización de la invención, este comprimido está recubierto y el peso total de este comprimido es 360,5 mg.

60

65

En una forma de realización de la invención, el comprimido comprende 200 mg de emtricitabina y 11,2 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, en donde por lo menos el 60% del peso total del comprimido es emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una forma de realización de la invención, el comprimido comprende 200 mg de emtricitabina y 11,2 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, en donde por lo menos el 63% del peso total del comprimido es emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y en donde los excipientes consisten de croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. En una forma de realización de la invención, este comprimido está recubierto con un recubrimiento de película, opcionalmente en donde el recubrimiento de película es Opadry® II y/o la cantidad del recubrimiento es el 2-4% del peso del núcleo del comprimido. En una forma de realización de la invención, el peso total de este comprimido es de 350 mg. En una forma de realización de la invención, este comprimido está recubierto y el peso total de este comprimido es de 360,5 mg.

En una forma de realización de la invención, el comprimido comprende 200 mg de emtricitabina y 11,2 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, en donde por lo menos el 65% del peso total del comprimido es emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una forma de realización de la invención, el comprimido comprende 200 mg de emtricitabina y 11,2 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, en donde por lo menos el 65% del peso total del comprimido es emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y en donde los excipientes consisten de croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. En una forma de realización de la invención, este comprimido está recubierto con un recubrimiento de película, opcionalmente en donde el recubrimiento de película es Opadry® II y/o la cantidad del recubrimiento es el 2-4% del peso del núcleo del comprimido. En una forma de realización de la invención, el peso total de este comprimido es de 350 mg. En una forma de realización de la invención, este comprimido está recubierto y el peso total de este comprimido es 360,5 mg.

En una forma de realización de la invención, el comprimido de la invención consiste de:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200
Hemifumarato de tenofovir alafenamida	11,2
Croscarmelosa de sodio	28,0
Celulosa microcristalina	105,56
Estearato de magnesio	5,25

y opcionalmente un recubrimiento de película, por ejemplo un recubrimiento de película que comprende Opadry II Gray 85F97517 (una combinación de alcohol polivinílico, polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio, óxido de hierro, negro).

En una forma de realización de la invención, el comprimido de la invención consiste de:

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intragranular</i>	
Emtricitabina	200
Hemifumarato de tenofovir alafenamida	11,2
Croscarmelosa de sodio	28
Celulosa microcristalina	105,56
Estearato de magnesio	2,625
<i>Extragranular</i>	
Estearato de magnesio	2,625
<i>Peso total de núcleo</i>	<i>350</i>

y un recubrimiento de película que consiste de Opadry II Gray 85F97517 (que contiene 40,0% p/p de parte de alcohol polivinílico hidrolizado, 23,32% p/p de dióxido de titanio, 20,2% p/p de Macrogol/PEG 3350, 14,8% p/p de talco, y 0,26% p/p de Óxido de Hierro, Negro).

Métodos de fabricación

5 También se divulgan (pero no se reivindican) métodos para producir los comprimidos descritos en la presente. En algunas formas de realización, el método comprende mezclar conjuntamente emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida con excipientes, seguido de compresión. En algunas formas de realización, el hemifumarato de emtricitabina y la tenofovir alafenamida se mezclan primero y se granulan con excipientes, por ejemplo mediante granulación en seco. Este paso implica, en ciertas formas de realización, compactación por rodillo y/o molienda. En algunas formas de realización, la granulación de la emtricitabina y el hemifumarato de tenofovir alafenamida mezclados conjuntamente se combinan adicionalmente con excipientes extragranulares, incluyendo pero no limitados a estearato de magnesio, luego se comprimen.

15 Típicamente, los métodos incluirán un paso de recubrimiento de los núcleos de los comprimidos después de la compresión, por ejemplo, con un recubrimiento de película como se ha descrito anteriormente.

20 En general, los métodos de formación de comprimidos son bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA).

Un comprimido puede elaborarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más excipientes. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma que fluye libremente, como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con excipientes.

Métodos terapéuticos

25 Los comprimidos divulgados en la presente pueden usarse para tratar o prevenir el VIH (por ejemplo, VIH-1). En algunas formas de realización, los comprimidos divulgados en la presente pueden usarse para tratar o prevenir el VIH-1 o VIH-2.

30 En ciertas formas de realización, los comprimidos divulgados en la presente pueden usarse para tratar el VIH (por ejemplo, VIH-1). En algunas formas de realización, los comprimidos divulgados en la presente pueden usarse para tratar el VIH-1 o el VIH-2.

35 En ciertas formas de realización, los comprimidos divulgados en la presente pueden usarse para prevenir el VIH (por ejemplo, VIH-1). En algunas formas de realización, los comprimidos divulgados en la presente pueden usarse para prevenir el VIH-1 o VIH-2.

40 Por consiguiente, se proporciona un comprimido de la invención para su uso en métodos de tratamiento de un sujeto que tiene VIH, que comprende administrar un comprimido de la invención al sujeto.

45 En ciertas formas de realización, en la presente se proporciona un comprimido para su uso en un método de tratamiento de una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde el método incluye administrar al humano los comprimidos divulgados en la presente. De manera similar, en la presente se proporciona un comprimido para su uso en un método para prevenir la infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de infectarse, en donde el método incluye administrar al ser humano los comprimidos divulgados en la presente.

50 En otra realización, se proporciona un comprimido divulgado en la presente para uso en terapia. En particular, se proporciona un comprimido divulgado en la presente para su uso en un método para tratar la proliferación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un humano, como por ejemplo hombres que tienen sexo con hombres o mujeres transexuales que tienen sexo con hombres), que comprende administrar al mamífero un comprimido divulgado en la presente.

55 En una forma de realización particular, se proporcionan comprimidos divulgados en la presente para su uso en un método para evitar que la infección por VIH se arraigue si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para prevenir la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, por ejemplo, para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) o la profilaxis posterior a la exposición (PEP). Por consiguiente, en ciertas formas de realización, se proporcionan comprimidos para su uso en métodos para reducir el riesgo de contraer VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2). Por ejemplo, también se divulgan en la presente comprimidos para su uso en métodos para reducir el riesgo de contraer VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) que comprenden la administración de los comprimidos. En ciertas formas de realización específicas, se divulgan comprimidos para su uso en métodos para reducir el riesgo de contraer VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2), que comprenden la administración de un comprimido divulgado en la presente en combinación con prácticas sexuales más seguras. En ciertas formas de realización, los métodos para

reducir el riesgo de contraer el VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración a un individuo con riesgo de contraer el VIH. Los ejemplos de individuos con alto riesgo de contraer el VIH incluyen, sin limitación, un individuo con riesgo de transmisión sexual del VIH.

5 En ciertas formas de realización, la reducción en el riesgo de contraer VIH es de por lo menos aproximadamente el 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95%. En ciertas formas de realización, la reducción en el riesgo de contraer VIH es de por lo menos aproximadamente el 75%. En ciertas formas de realización, la reducción en el riesgo de contraer VIH es aproximadamente del 80%, 85% o 90%.

10 Los comprimidos divulgados en la presente se proporcionan para su uso en métodos que implican administrar un comprimido divulgado en la presente al sujeto, típicamente un humano, y generalmente implicarán administraciones repetidas, típicamente una vez al día. El tratamiento puede ser profiláctico o terapéutico.

15 En ciertas formas de realización, se divulgan comprimidos para su uso en métodos que implican administraciones repetidas a intervalos de menos de una vez al día. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, se divulgan comprimidos para su uso en métodos que implican la administración de los comprimidos divulgados en la presente cada dos días, cinco veces a la semana, cuatro veces a la semana, tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana.

20 En ciertas formas de realización, se divulgan en la presente comprimidos para su uso en métodos que implican la administración antes y/o después de un evento que expondría al individuo al VIH o que de otro modo aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH, por ejemplo, como profilaxis previa a la exposición (PrEP) y/o como profilaxis posterior a la exposición (PEP). Los ejemplos de eventos que podrían aumentar el riesgo de un individuo de contraer el VIH incluyen, sin limitación, no usar condones durante las relaciones sexuales anales con una pareja positiva para VIH o una pareja de estado de VIH desconocido; coito anal con más de 3 parejas sexuales; intercambio de dinero, regalos, refugio o drogas por sexo anal; sexo con pareja masculina y diagnóstico de infección de transmisión sexual; y uso no constante de condones con una pareja sexual que se sabe que es positiva para el VIH.

30 En ciertas formas de realización, por ejemplo, cuando se administran como PrEP, los comprimidos divulgados en la presente se administran de 2 a 72 horas, de 2 a 48 horas, de 2 a 24 horas o de 2 a 12 horas antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer VIH (por ejemplo, antes de tener relaciones sexuales u otra exposición al virus del VIH). En algunas formas de realización, los comprimidos divulgados en la presente se administran en el plazo de 72 horas, 60 horas, 48 horas, 24 horas, 12 horas, 9 horas, 6 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas o 1 hora antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH (por ejemplo, antes de tener relaciones sexuales u otra exposición al virus del VIH). En ciertas formas de realización, cuando los comprimidos divulgados en la presente se administran antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer VIH, se administran diariamente antes del evento. En ciertas formas de realización, cuando los comprimidos divulgados en la presente se administran antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer VIH, se administran de una a tres veces antes del evento.

45 En ciertas formas de realización, por ejemplo, cuando se administra como parte de un régimen de PrEP o como PEP, los comprimidos divulgados en la presente se administran de 2 a 48 horas, de 2 a 36 horas, de 2 a 24 horas, o de 2 a 12 horas después de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH (por ejemplo, después de tener relaciones sexuales u otra exposición al virus del VIH). En ciertas formas de realización, por ejemplo, cuando se administran como PEP, los comprimidos divulgados en la presente se administran durante 7 días, 14 días, 21 días, 28 días, 30 días o 45 días después de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH (por ejemplo, después de tener relaciones sexuales u otra exposición al virus del VIH). En ciertas formas de realización, por ejemplo, cuando se administran como PEP, los comprimidos divulgados en la presente se administran durante 30 días después de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer VIH (por ejemplo, después de tener relaciones sexuales u otra exposición al virus del VIH). En ciertas formas de realización, cuando los comprimidos divulgados en la presente se administran menos de 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 36 horas o 48 horas después de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH (por ejemplo, después de tener relaciones sexuales u otra exposición al virus del VIH). En ciertas otras realizaciones, los comprimidos divulgados en la presente se administran durante 1 día, 2 días, 3 días 4 días o 5 días después de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH (por ejemplo, después de tener relaciones sexuales u otra exposición al VIH virus). En ciertas formas de realización, cuando los comprimidos divulgados en la presente se administran después de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH, se administran diariamente después del evento. En ciertas formas de realización, cuando los comprimidos divulgados en la presente se administran después de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer VIH, se administran de una a tres veces después del evento. En ciertas formas de realización, cuando los comprimidos divulgados en la presente se administran después de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH, se administran una vez después del evento.

65 En ciertas formas de realización, por ejemplo, cuando se administran como PrEP, los comprimidos

divulgados en la presente se administran antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer VIH (por ejemplo, antes de tener relaciones sexuales) y después del evento. Por ejemplo, en ciertas formas de realización, por ejemplo, cuando se administran como PrEP, los comprimidos divulgados en la presente se administran de 2 a 72 horas, de 2 a 48 horas, de 2 a 24 horas, o de 2 a 12 horas antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH (por ejemplo, antes de tener relaciones sexuales) y de 2 a 48 horas, de 2 a 36 horas, de 2 a 24 horas o de 2 a 12 horas después del evento. Por ejemplo, en algunas formas de realización, uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) comprimidos divulgados en la presente se administran de uno a tres días antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH (por ejemplo, antes de tener relaciones sexuales) y una vez al día durante un período de uno a cinco días después del evento. En algunas formas de realización, uno o más (por ejemplo, una, dos o tres) comprimidos divulgados en la presente se administran de 2 a 24 horas antes de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH (por ejemplo, antes de tener relaciones sexuales) y una o más veces (por ejemplo, una, dos o tres veces) 2 a 48 horas después del evento. En algunas formas de realización, los comprimidos divulgados en la presente se administran una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana o cinco veces a la semana y una o más veces (por ejemplo, una, dos o tres veces) de 2 a 48 horas después de un evento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH (por ejemplo, antes de tener relaciones sexuales). En una forma de realización, los comprimidos divulgados en la presente se administran dos veces a la semana (una composición (es decir, comprimido) por día) y una vez (una composición) después de un evento que aumenta el riesgo del individuo de contraer el VIH (por ejemplo, un comprimido en el plazo de 24 horas tras la exposición, como después de tener relaciones sexuales).

General

El término "alimentado" en relación con la administración de una forma de dosificación oral sólida a un sujeto humano significa la administración de la forma de dosificación por vía oral en condiciones de alimentación (comida moderada en grasas), por ejemplo, administración en el plazo de aproximadamente 30 minutos después de que el humano haya consumido una comida estandarizada de aproximadamente 300 a 600 calorías y aproximadamente 10 a aproximadamente 15 gramos de grasa.

El término "sustancialmente libre" en relación con la presencia de un componente dado dentro de, por ejemplo, una composición significa que menos del 5% en peso de la composición (por ejemplo, menos del 1% en peso de la composición) es ese componente dado. La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede omitirse de la definición de la invención.

El término "segregado" como se usa en relación con ciertos componentes (por ejemplo, A y B) dentro de un comprimido significa que esos componentes son físicamente discretos, de tal manera que la presencia de un componente (por ejemplo, A) no afecta sustancialmente a la estabilidad en el almacenamiento del otro componente(s) (por ejemplo B) del que está segregado. Típicamente, cuando los componentes se segregan en un comprimido, entonces estarán presentes en capas separadas en un comprimido multicapa. A modo de ejemplo, los componentes A y B pueden estar presentes en capas separadas en un comprimido multicapa, en el que (a) la capa que contiene el componente A está sustancialmente libre de componente B y (b) la capa que contiene el componente B está sustancialmente libre de componente A. Las capas separadas pueden estar en contacto entre sí o pueden estar separadas, por ejemplo, por una o más capas adicionales.

El término "comprender" y las variaciones de los mismos, como "comprende" y "que comprende", deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "incluido, pero no limitado a".

El término "entre" con referencia a dos valores incluye esos dos valores, por ejemplo el intervalo "entre" 10 mg y 20 mg abarca por ejemplo 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 mg.

Como se usa en la presente, el experto en la técnica entenderá que el término "aproximadamente" refleja la variabilidad en el valor numérico que modifica. Se entiende que los valores expresados en la presente incluyen un intervalo de variabilidad. Para reflejar esta variabilidad, cualquier valor numérico usado en la presente incorpora esta variabilidad. Como tal, los valores numéricos usados en la presente abarcan el valor indicado, así como el valor modificado con "aproximadamente". En ciertas formas de realización, el término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x es opcional y significa, por ejemplo, $x \pm 10\%$, $x \pm 5\%$, o $x \pm 1\%$.

"% p/p" significa el peso de un componente como un porcentaje del peso total de por ejemplo una capa o forma de dosificación en la que está presente el componente. Por ejemplo, una composición que comprende "el 5% p/p de X" se refiere a una composición en la que el peso del componente X es el 5% del peso total de la composición.

La referencia a lo largo de esta especificación a "una forma de realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la realización se incluye en por lo menos una forma de realización proporcionada en la presente. Por lo tanto, las apariciones de la frase "en una forma de realización" en

varios lugares a lo largo de esta especificación no se refiere necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

5 El término "farmacéuticamente aceptable" con respecto a una sustancia se refiere a esa sustancia que generalmente se considera segura y adecuada para su uso sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

10 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, 15 ácido mandélico, ácido metanosulfónico, 2-ácido nafttalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y de amonio sustituido o cuaternizado. Listas no limitativas representativas de sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Tabla 38-5.

25 Como se usa en la presente, el término "sales" incluye co-cristales. El término "co-cristal" se refiere a un compuesto cristalino que comprende dos o más componentes moleculares, por ejemplo, en donde la transferencia de protones entre los componentes moleculares es parcial o incompleta. Por consiguiente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente abarca sales y co-cristales como se define en la presente.

30 El término "solvato" significa un complejo molecular que comprende un compuesto y una o más moléculas solventes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de moléculas solventes incluyen agua y alcoholes C₁₋₆, por ejemplo, etanol. Cuando el solvato es agua, puede usarse el término "hidrato".

35 "Tratar" y "tratamiento" de una enfermedad incluyen lo siguiente:

(1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad,

40 (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, y

(3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

45 El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que puede ser eficaz para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluyendo la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc. del sujeto a tratar. La cantidad eficaz puede incluir un intervalo de cantidades.

50

EJEMPLOS

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

55 **Ejemplo de referencia 1 – Comprimidos de emtricitabina/hemifumarato de tenofovir alafenamida**

La formulación de emtricitabina/hemifumarato de tenofovir alafenamida se desarrolló inicialmente para una dosis objetivo de emtricitabina de 200 mg por comprimido y dosis objetivo de tenofovir alafenamida de 25 mg y 40 mg por comprimido. La actividad antiviral se midió mediante el cambio en la línea de base en ARN de VIH-1 y DAVG11. Se observaron reducciones estadísticamente mayores en el ARN del VIH-1 y DAVG11 para el comprimido de agente único de tenofovir alafenamida de 25 mg y el comprimido de agente único de tenofovir alafenamida de 40 mg en comparación con el comprimido de agente único de fumarato de tenofovir disoproxilo, lo que respalda una investigación clínica adicional de 25 mg y 40 mg de tenofovir alafenamida.

65 Se desarrollaron y fabricaron formulaciones de comprimidos combinadas de dosis fija de

emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/25 mg y emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/40 mg que contienen 200 mg de emtricitabina y 25 mg (comprimido A) o 40 mg de emtricitabina/tenofovir alafenamida (comprimido B) como emtricitabina/tenofovir alafenamida para un estudio clínico de fase 1. Las formulaciones de comprimido de combinación de dosis fija de la composición de emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/25 mg y 200/40 mg evaluadas fueron:

Componente	Comprimido A Emtricitabina/ tenofovir alafenamida 200/25 mg (mg/comprimido)	Comprimido B Emtricitabina/ tenofovir alafenamida 200/40 mg (mg/comprimido)
Intragranular		
Emtricitabina	200,0	200,0
Hemifumarato de tenofovir alafenamida	28,0	44,9
Celulosa microcristalina	179,2	162,36
Croscarmelosa de sodio	27,0	27,0
Estearato de magnesio	3,375	3,375
Extragranular		
Croscarmelosa de sodio	9,0	9,0
Estearato de magnesio	3,375	3,375
Peso del núcleo del comprimido total	450	450
Recubrimiento de Película		
Opadry II Blanco 85F18422	13,5	13,5

Los comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/25 mg (comprimido A) y de 200/40 mg (comprimido B) evaluados se fabricaron usando un tren de proceso de granulación en seco/compresión de comprimidos/recubrimiento de película. Se seleccionó la granulación en seco mediante compactación con rodillo como el medio de combinar emtricitabina y tenofovir alafenamida para minimizar la exposición de la tenofovir alafenamida a la humedad durante el proceso de granulación. El proceso general de fabricación consistió en mezclar y lubricar emtricitabina y tenofovir alafenamida con excipientes intragranulares, seguido de compactación por rodillos y molienda. Los gránulos de emtricitabina/tenofovir alafenamida resultantes se mezclaron y lubricaron con excipientes extragranulares para producir la mezcla en polvo final de emtricitabina/tenofovir alafenamida, que se comprimó en comprimidos de núcleo de 450 mg que posteriormente se recubrieron con Opadry II Blanco 85F18422.

Ejemplo de referencia 2 - estabilidad de los comprimidos de emtricitabina/hemifumarato de tenofovir alafenamida

Se evaluó la estabilidad de los comprimidos A y B del Ejemplo de Referencia 1 en la condición de almacenamiento a largo plazo de 25 °C/60% de HR durante 24 meses y en la condición acelerada de 40 °C/75% de HR durante 6 meses. Los resultados de estabilidad para emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida indicaron que se produjo una degradación limitada de la emtricitabina para cualquier fuerza del comprimido de emtricitabina/hemifumarato de tenofovir alafenamida en cualquier condición de almacenamiento. Después de 6 meses a 40 °C/75% de HR, se observó un 4,2% de productos de impurezas de hemifumarato de tenofovir alafenamida totales para el comprimido A y un 3,0% de productos de impurezas de hemifumarato de tenofovir alafenamida para el comprimido B.

La disolución de emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida de estos comprimidos no cambió. Los comprimidos almacenados en todas las condiciones mostraron $\geq 98\%$ de liberación de ambos agentes activos en todos los tiempos de almacenamiento (monitoreado usando el aparato USP II, en 500 ml de citrato de sodio 50 mM pH 5.5, a 37 °C y velocidad de paleta de 75 rpm). El contenido de humedad de estos comprimidos varió del 1,3 al 2,5% en el transcurso del estudio de estabilidad. En general, estos datos de estabilidad demuestran que el comprimido A y el comprimido B envasados en botellas de HDPE con 2 g de desecante permanecen física y químicamente estables en condiciones aceleradas (40 °C/75% de HR) durante 6 meses y en almacenamiento a largo plazo (25 °C/60% de HR) hasta por 24 meses.

Ejemplo 3 - estudios de alcance de excipientes

Los estudios de desarrollo de la formulación se realizaron diseñando, fabricando y probando once

prototipos de formulaciones de comprimidos de emtricitabina/hemifumarato de tenofovir alafenamida de granulación co-seca monocapa. Estas formulaciones se evaluaron para la influencia de la identidad del excipiente y la composición relativa sobre la estabilidad química del hemifumarato de tenofovir alafenamida. Las composiciones de las once formulaciones se resumen en la tabla siguiente:

5

Número de Lote	Composición de la Formulación (% p/p)											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	
Emtricitabina	44.44	44.44	44.44	44.44	44.44	44.44	44.44	44.44	44.44	44.44	57.14	57.14
Hemifumarato de tenofovir alafenamida	2.49	2.49	2.49	2.49	2.49	2.49	2.49	2.49	6.23	6.23	3.20	8.01
Celulosa Microcristalina	43.57	21.79	4.37	23.57	23.57	45.57	43.56	39.83	47.83	30.16	25.35	25.35
Fosfato de Calcio Dibásico, Anhidro	-	21.79	39.20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Monohidrato de Lactosa	-	-	-	20.00	-	-	-	-	-	-	-	-
Manitol	-	-	-	-	20.00	-	-	-	-	-	-	-
Croscarmelosa de Sodio	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	6.00	-	8.00	-	8.00	8.00	8.00
Crospovidona	-	-	-	-	-	-	8.00	-	-	-	-	-
Estearato de Magnesio	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
Peso del Núcleo del Comprimido Total (mg)	450	450	450	450	450	450	450	450	450	350	350	350
Opadry II Gris 85F97517	-	-	-	-	-	-	-	3	3	-	3	3
Opadry II Azul 85F105057	3	3	3	3	3	3	3	-	-	3	-	-

30 comprimidos se envasaron en botellas HDPE de 60 ml con 2 g de desecante y bobina de poliéster. Las botellas se sellaron mediante inducción con una tapa de PP.
 "-": excipiente no incluido en la composición

Se examinaron los siguientes atributos de formulación:

- 5 - Tipo de carga y composición de la matriz de excipientes: celulosa microcristalina, celulosa microcristalina y monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina y manitol, o celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico anhidro.
- Tipo y nivel de disgregante: croscarmelosa de sodio o crospovidona.
- 10 - Carga del fármaco de hemifumarato de tenofovir alafenamida: concentraciones de hemifumarato de tenofovir alafenamida del 2,49% y 3,20% p/p en emtricitabina/hemifumarato de tenofovir alafenamida en comprimidos de 200/10 mg y concentraciones de hemifumarato de tenofovir alafenamida del 6,23% y 8,01% p/p en comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200 mg/25 mg.

15 Todos los comprimidos recubiertos con película se envasaron como una configuración de 30 recuentos en una botella de HDPE de 60 ml con 2 gramos de desecante de gel de sílice y una bobina de poliéster. Las botellas de HDPE se sellaron por inducción usando una tapa de polipropileno (PP) con un revestimiento con revestimiento forrado de aluminio. La estabilidad química se controló durante 3 meses a 40 °C/75% de HR. Para las 5 formulaciones probadas (lotes A-E), el total de productos de la degradación de hemifumarato de tenofovir alafenamida (en comparación con el inicial) aumentó del 0,7 al 1,7% después de 1 mes y del 2,3 al 2,7% después de 20 3 meses. En general, el sistema de carga no influyó significativamente en la degradación del hemifumarato de tenofovir alafenamida después de 3 meses en condiciones aceleradas.

25 ***Ejemplo 4 - efecto de la carga de hemifumarato de tenofovir alafenamida sobre la estabilidad en comprimidos de emtricitabina/hemifumarato de tenofovir alafenamida***

Se evaluó el impacto de la carga de fármaco de hemifumarato de tenofovir alafenamida sobre la estabilidad del hemifumarato de tenofovir alafenamida en comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/10 mg y 200/25 mg usando un intervalo de cargas de fármaco de hemifumarato de tenofovir alafenamida del 2,49% al 8,01% con ajuste concomitante en contenido de celulosa microcristalina. Las formulaciones de comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/10 mg contenían un 2,49% p/p de hemifumarato de tenofovir alafenamida o un 3,20% p/p de hemifumarato de tenofovir alafenamida, mientras que las formulaciones de comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/25 mg contenían un 6,23% p/p de hemifumarato de tenofovir alafenamida o un 8,01% p/p de hemifumarato de tenofovir alafenamida. Se lograron cargas de fármaco más altas reduciendo el peso total del comprimido de 450 mg a 350 mg.

35 En la tabla siguiente se resume la estabilidad química del hemifumarato de tenofovir alafenamida como una función de la carga de fármaco:

Hemifumarato de tenofovir alafenamida concentración (% w/w)	Hemifumarato de tenofovir alafenamida 2.49%			Hemifumarato de tenofovir alafenamida 3.20%			Hemifumarato de tenofovir alafenamida 6.23%			Hemifumarato de tenofovir alafenamida 8.01%					
	A			J			H			K					
	Punto temporal (meses)			Punto temporal (meses)			Punto temporal (meses)			Punto temporal (meses)					
Número de Lote	0	1	3	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6
Condición: 40°C/75% RH															
Productos de la degradación de hemifumarato de tenofovir alafenamida (%)															
PMPA	0.22	0.60	1.32	0.26	0.49	0.82	2.04	0.23	0.49	1.00		0.21	0.48	0.77	1.33
Anhidrido de PMPA	0.29	0.43	1.21	0.29	0.37	0.76	1.97	0.28	0.37	0.85		0.27	0.37	0.67	1.24
Monofenil PMPA	nd	0.06	0.07	0.05	0.05	0.04	0.13	0.06	0.05	0.07		nd	0.06	0.07	0.10
Monoamido de PMPA	0.08	0.11	0.14	0.10	0.11	0.13	0.18	0.06	0.08	0.11		0.07	0.14	0.16	0.09
Fenol	nd	nd	0.07	nd	nd	nd	0.08	nd	tr	0.07		0.09	tr	0.05	0.07
Sin especificar ^b	nd	0.11	0.16	nd	nd	0.12	0.22	nd	0.05	0.07		nd	0.06	nd	0.11
Deg. de hemifumarato de tenofovir alafenamida total. (%)	0.6	1.3	3.0	0.7	1.0	1.8	4.6	0.6	1.0	2.2		0.6	1.1	1.7	2.9

nd: no detectado (< 0.025%)

tr: traza (0.025% < impureza < 0.05%)

^a se envasaron 30 comprimidos en botellas de HDPE de 60 ml con 2 g de desecante y bobina de poliéster. Las botellas se sellaron por inducción con una tapa de PP.

^b representa la suma de todos los productos de la degradación/impurezas no especificados

Los comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/10 mg que contienen un 2,49% p/p de hemifumarato de tenofovir alafenamida mostraron aumentos en los productos de la degradación de hemifumarato de tenofovir alafenamida totales del 0,7% y del 2,4% después de 1 y 3 meses, respectivamente. Los comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/10 mg que contienen un 3,20% p/p de hemifumarato de tenofovir alafenamida mostraron aumentos en los productos de la degradación de hemifumarato de tenofovir alafenamida totales del 0,3% y del 1,1% después de 1 y 3 meses, respectivamente. Aumentar la carga de fármaco de hemifumarato de tenofovir alafenamida del 2,49% p/p al 3,20% p/p de hemifumarato de tenofovir alafenamida dio como resultado una reducción del 50% en los productos de la degradación de hemifumarato de tenofovir alafenamida después de 3 meses en condiciones aceleradas.

Los comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida, de 200/25 mg que contienen un 8,01% p/p de hemifumarato de tenofovir alafenamida demostraron una mejor estabilidad química del hemifumarato de tenofovir alafenamida que los comprimidos que contienen un 6,23% p/p de hemifumarato de tenofovir alafenamida. Después de 3 meses, el total de productos de la degradación de hemifumarato de tenofovir alafenamida en comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/25 mg aumentó en un 1,5% para la formulación de hemifumarato de tenofovir alafenamida al 6,23% p/p y 1,1% para la formulación de hemifumarato de tenofovir alafenamida al 8,01% p/p. En base a los resultados del estudio de carga de fármaco con hemifumarato de tenofovir alafenamida, se seleccionaron contenidos de hemifumarato de tenofovir alafenamida del 3,20% p/p y del 8,01% p/p para los comprimidos combinados de dosis fija de emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/10 mg y 200/25 mg, respectivamente.

La Figura 1 muestra un gráfico del aumento de los productos de la degradación relacionados con el hemifumarato de tenofovir alafenamida en función de la carga de hemifumarato de tenofovir alafenamida al mes y a los 3 meses (a 40 °C/75% de HR).

Ejemplo 5

Como resultado de las evaluaciones del excipiente y la carga de fármaco, se desarrollaron dos formulaciones (emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/10 mg, comprimido C; y emtricitabina/tenofovir alafenamida de 200/25 mg, comprimido D) para su uso en estudios posteriores. Las composiciones de estas formulaciones se muestran en la tabla siguiente:

Componente	Comprimido C Emtricitabina/ tenofovir alafenamida 200/10 mg (mg/comprimido)	Comprimido D Emtricitabina/ tenofovir alafenamida 200/25 mg (mg/comprimido)
Intragranular		
Emtricitabina	200,00	200,00
Hemifumarato de tenofovir alafenamida	11,20	28,00
Celulosa microcristalina	105,56	88,70
Croscarmelosa de sodio	28,00	28,00
Estearato de magnesio	2,625	2,625
Extragranular		
Estearato de magnesio	2,625	2,625
Peso del Núcleo del Comprimido Total	350	350
Recubrimiento de Película		
Opadry II Gris 85F97517	10,5	--
Opadry II Azul 85F105057	--	10,5

La emtricitabina y el hemifumarato de tenofovir alafenamida se mezclaron conjuntamente con celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio, seguido de lubricación con estearato de magnesio. La premezcla de compactación por rodillos se compactó luego con rodillos y se molió usando un molino oscilante. Los gránulos resultantes se lubricaron con estearato de magnesio y se comprimieron en núcleos de comprimidos de 350 mg que

posteriormente se recubrieron con película. En la Figura 3 se muestra un diagrama de flujo que ilustra el proceso mediante el cual se prepararon los comprimidos C y D.

Ejemplo 6

El hemifumarato de tenofovir alafenamida se somete a hidrólisis en estado sólido y, por lo tanto, se incluye la inclusión de desecante en el envase primario para controlar el nivel de humedad en los comprimidos de emtricitabina/hemifumarato de tenofovir alafenamida. El desarrollo del envasado se realizó en los comprimidos C y D para evaluar el impacto de la cantidad de desecante sobre la estabilidad química del hemifumarato de tenofovir alafenamida en comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida durante el almacenamiento.

Los comprimidos C y D se envasaron a 30 recuentos en botellas de HDPE de 60 ml con 2 o 3 gramos de desecante y una bobina de poliéster, y se sellaron con un sello de inducción. La estabilidad química se monitorizó durante hasta 6 meses a 40 °C/75% de HR.

Los productos de la degradación total relacionados con el hemifumarato de tenofovir alafenamida en el comprimido C después de 6 meses en condiciones aceleradas fueron del 3,9% y del 3,3% para botellas envasadas con 2 g y 3 g de desecante, respectivamente. En comparación, los productos de la degradación total relacionados con hemifumarato de tenofovir alafenamida en el comprimido D fueron del 2,3% y del 2,4% para botellas que contienen 2 g y 3 g de desecante, respectivamente.

Ejemplo 7 - Estudios de bioequivalencia de emtricitabina/hemifumarato de tenofovir alafenamida

Se realizaron estudios aleatorios, abiertos, de dosis única, de 2 vías, cruzados para determinar:

Estudio 1: la bioequivalencia de emtricitabina y TAF, administrada como comprimido combinado de dosis fija de F/TAF (comprimido C) simultáneamente con elvitegravir y cobicistat o como comprimido combinado de dosis fija de E/C/F/TAF.

Estudio 2: la bioequivalencia de emtricitabina y TAF, administrada como comprimido combinado de dosis fija de F/TAF (comprimido D) o como comprimido combinado de dosis fija de E/C/F/TAF.

Estudio 3: la bioequivalencia de emtricitabina y TAF, administrada como comprimido combinado de dosis fija de F/TAF (comprimido D) y emtricitabina y TAF de la coadministración de cápsulas de Emtriva® (emtricitabina) y comprimidos de un solo agente de TAF.

Duración del tratamiento

Los sujetos fueron asignados al azar a una de dos secuencias de tratamiento (AB o BA) y recibieron una única dosis de uno de los siguientes tratamientos (A o B) en los días 1 y 7 (estudios 1 y 2) o días 1 y 15 (estudio 3):

Estudio 1

Tratamiento A: Dosis única de comprimido combinado de dosis fija de F/TAF (200/10 mg) (comprimido C) administrada simultáneamente con comprimidos EVG de 150 mg y COBI de 150 mg por vía oral en condiciones de alimentación.

Tratamiento B: Dosis única de comprimido combinado de dosis fija de E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) administrada por vía oral en condiciones de alimentación.

Estudio 2

Tratamiento A: Dosis única de comprimido combinado de dosis fija de F/TAF (200/25 mg) (comprimido D) administrada por vía oral en condiciones de alimentación.

Tratamiento B: Dosis única de comprimido combinado de dosis fija de E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) administrada por vía oral en condiciones de alimentación.

Estudio 3

Tratamiento A: dosis única de comprimido combinado de dosis fija de F/TAF (200/25 mg) (comprimido D) administrada por vía oral en condiciones de alimentación.

Tratamiento B: dosis única de cápsula de Emtriva® de 200 mg más un único comprimido de TAF de 25 mg administrada por vía oral en condiciones de alimentación.

Estudios 1 y 2: en cada estudio, la duración total del estudio fue de 22 días. Hubo un período de lavado de 6 días entre la dosificación en los días 1 y 7, y un período de seguimiento de 14 días.

5 *Estudio 3:* La duración total del estudio fue de 29 días. Las dosis se administraron los días 1 y 15 y hubo un período de seguimiento de 14 días.

Criterios de evaluación

10 Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos plasmáticos: C_{max} , T_{max} , $C_{última}$, $t_{1/2}$, $AUC_{última}$, AUC_{inf} , $\%AUC_{exp}$, V_z/F , CL/F .

Métodos Estadísticos

15 *Estudios 1 y 2*

Farmacocinética: las concentraciones en plasma y los parámetros PK se enumeraron y resumieron por grupo de tratamiento usando estadísticas descriptivas. Además, se ajustó un análisis paramétrico de varianza usando un modelo de efectos mixtos apropiado para un diseño cruzado a la transformación logarítmica natural de los parámetros PK (AUC_{inf} , $AUC_{última}$ y C_{max}). Se construyeron intervalos de confianza (IC) del 90% de dos lados para la proporción de medias geométricas de mínimos cuadrados (GLSM) de cada parámetro PK para emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida. La bioequivalencia de emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida en la combinación de dosis fija de F/TAF (comprimido C/comprimido D) a los componentes de emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida en la combinación de dosis fija de E/C/F/TAF se concluyó si el IC del 90% de la proporción GLSM (media geométrica de mínimos cuadrados) de los parámetros farmacocinéticos para cada analito entre dos formulaciones se encontraba dentro del límite de bioequivalencia preespecificado del 80% al 125%.

Estudio 3

30 Farmacocinética: las concentraciones en plasma y los parámetros PK se enumeraron y resumieron por grupo de tratamiento usando estadísticas descriptivas. Además, la media geométrica, el intervalo de confianza (IC) del 95% y la media y la desviación estándar (DE) de los valores transformados por logaritmo natural se presentaron para los datos de los parámetros PK del sujeto individuales.

35 Para la evaluación de la bioequivalencia de F/TAF y FTC + TAF, se compararon los parámetros PK (AUC_{inf} , $AUC_{última}$ y C_{max} transformados por logaritmo natural). Se llenó un análisis de varianza paramétrico usando un modelo de efectos mixtos para los valores de transformación logarítmica natural de los parámetros PK. Se proporcionaron los IC del 90% para las proporciones geométricas medias (GMR) de los parámetros PK entre pares de interés. Se concluyó que las formulaciones eran bioequivalentes si los IC del 90% de los GMR para los parámetros PK seleccionados (es decir, AUC_{inf} , $AUC_{última}$ y C_{max}) se encontraban dentro del límite de bioequivalencia preespecificado del 80% al 125%.

Resultados

45 *Estudio 1*

Se asignaron al azar un total de 100 pacientes y recibieron por lo menos una dosis del fármaco del estudio. 98 pacientes completaron el estudio.

50 En la tabla siguiente se muestran las comparaciones estadísticas de los parámetros farmacocinéticos de emtricitabina y TAF entre F/TAF de 200/10 mg (comprimido C) coadministrados con EVG de 150 mg y COBI d 150 mg y E/C/F/TAF:

Parámetro PK de TAF	N	Media de la Prueba (CV%)	N	Media de Referencia (CV%)	Proporción GLSM (Prueba/ Referencia) (%)	IC del 90% (%)
F/TAF (200/10 mg) + E + C (Prueba) frente a E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) (Referencia)						
$AUC_{última}$ (h•ng/ml)	97	336,6 (33,9)	99	340,2 (33,8)	97,96	94,69, 101,34
AUC_{inf} (h•ng/ml)	97	351,8 (31,0)	99	354,1 (32,9)	98,34	94,81, 101,99

(continúa)

	C _{max} (ng/ml)	97	(48,8)	99	310,3 (48,7)	96,86	89,36, 104,99
5	Parámetro PK de Emtricitabina	N	Media de la Prueba (CV%)	N	Media de Referencia (CV%)	Proporción GLSM (Prueba/ Referencia) (%)	IC del 90 (%)
10	F/TAF (200/10 mg) + E + C (Prueba) frente a E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) (Referencia)						
	AUC _{última} (h•ng/ml)	97	10159,2 (17,2)	99	10086,8 (15,9)	99,84	98,41, 101,29
15	AUC _{inf} (h•ng/ml)	97	10535,1 (27,0)	99	10294,4 (15,8)	100,67	98,24, 103,16
	C _{max} (ng/ml)	97	1660,8 (20,6)	99	1662,6 (19,1)	99,57	96,78, 102,44

20 Las proporciones de GLSM y los correspondientes IC del 90% de AUC_{última}, AUC_{inf} y C_{max} para emtricitabina y tenofovir alafenamida estaban contenidos dentro de los criterios de límite del 80% al 125% especificados para bioequivalencia.

25 Estudio 2

Se asignaron al azar un total de 56 pacientes y recibieron por lo menos una dosis del fármaco del estudio. 54 pacientes completaron el estudio.

30 En la tabla siguiente se muestran las comparaciones estadísticas de los parámetros farmacocinéticos de emtricitabina y TAF entre F/TAF de 200/25 mg (comprimido D) y E/C/F/TAF:

35	Parámetro PK de TAF	N	Media de la Prueba (CV%)	N	Media de Referencia (CV%)	Proporción GLSM (Prueba/ Referencia) (%)	IC del 90 (%)
40	F/TAF (200/250 mg) frente a E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) (Referencia)						
	AUC _{última} (h•ng/ml)	116	374,0 (43,4)	116	369,3 (40,6)	100,32	96,48, 104,31
	AUC _{inf} (h•ng/ml)	95	396,4 (42,6)	97	389,5 (39,3)	98,54	94,61, 102,62
45	C _{max} (ng/ml)	116	280,5 (62,9)	116	267,8 (59,8)	103,63	95,46, 112,49
50	Parámetro PK de Emtricitabina	N	Media de la Prueba (CV%)	N	Media de Referencia (CV%)	Proporción GLSM (Prueba/ Referencia) (%)	IC del 90 (%)
55	F/TAF (200/250 mg) frente a E/C/F/TAF (150/150/200/10 mg) (Referencia)						
	AUC _{última} (h•ng/ml)	116	9423,9 (19,3)	116	10475,3 (19,7)	90,01	88,88, 91,16
	AUC _{inf} (h•ng/ml)	116	9654,6 (19,3)	116	10706,6 (19,6)	90,20	89,06, 91,35
60	C _{max} (ng/ml)	116	1577,4 (26,8)	116	1601,7 (19,6)	97,26	94,57, 100,03

65 Las proporciones de GLSM y los IC del 90% correspondientes de AUC_{última}, AUC_{inf} y C_{max} para emtricitabina y tenofovir alafenamida estaban contenidos dentro de los criterios de límite del 80% al 125% especificados para

bioequivalencia.

Estudio 3

5 Se asignaron al azar un total de 116 pacientes, recibieron por lo menos una dosis del fármaco del estudio y completaron el estudio.

10 En la tabla siguiente se muestran las comparaciones estadísticas de los parámetros farmacocinéticos de emtricitabina y TAF entre F/TAF de 200/25 mg (comprimido D) y cápsulas de Emtriva® de 200 mg coadministradas con comprimidos de TAF de 25 mg:

	GLSMs por tratamiento		Proporción GLSM (Prueba/ Referencia) (%)	ID del 90% (%)	
	Prueba (F/TAF) Media (N=55)	Referencia (FTC + TAF) Media (N=55)			
Parámetro PK de TAF					
20	AUC _{última} (h•ng/ml)	245,91	239,48	102,68	95,78, 110,09
	AUC _{inf} (h•ng/ml)	254,18 ^a	240,33 ^b	105,77	97,26, 115,01
25	C _{max} (ng/ml)	209,36	226,11	92,59	82,31, 104,16
	Prueba (F/TAF) Media (CV%)	Referencia (FTC + TAF) Media (CV%)	Proporción GLSM (Prueba/ Referencia) (%)	ID del 90% (%)	
Parámetro PK de Emtricitabina					
30	AUC _{última} (h•ng/ml)	9049,70	9410,78	96,16	94,29, 98,08
35	AUC _{inf} (h•ng/ml)	9259,49	9636,68	96,09	94,24, 97,96
	C _{max} (ng/ml)	1813,87	1727,84	104,98	100,75, 109,39
40	a N=43				
	b N=48				

45 Las proporciones de GLSM y los correspondientes IC del 90% de AUC_{última}, AUC_{inf} y C_{max} para emtricitabina y tenofovir alafenamida estaban contenidos dentro de los criterios de límite del 80% al 125% especificados para bioequivalencia.

Conclusiones

50 Estos estudios demuestran que:

La emtricitabina y TAF de F/TAF de 200/10 mg (comprimido C) coadministrados con EVG y comprimidos de agente único COBI fueron bioequivalentes a las exposiciones de emtricitabina y TAF del tratamiento de referencia de E/C/F/TAF.

55 La emtricitabina y TAF de F/TAF de 200/25 mg (comprimido D) fueron bioequivalentes a las exposiciones de emtricitabina y TAF del tratamiento de referencia de E/C/F/TAF.

60 La emtricitabina y TAF de F/TAF de 200/25 mg (comprimido D) fueron bioequivalentes a las exposiciones de emtricitabina y TAF del tratamiento de referencia de la coadministración de una cápsula de Emtriva® de 200 mg, coadministrada con un comprimido de agente único de TAF de 25 mg.

65

Ejemplo 8 - Estudios de estabilidad del hemifumarato de tenofovir alafenamida

Se realizaron estudios para evaluar la estabilidad del hemifumarato de tenofovir alafenamida en presencia de (a) emtricitabina y (b) emtricitabina y rilpivirina HCl. Estos datos se presentan en las Figuras 2A y B. La Figura 2A muestra la degradación total del hemifumarato de tenofovir alafenamida a 40 °C/75 % de HR en condiciones abiertas (es decir, recipientes sin sellar sin desecante presente). La figura 2B muestra la degradación total del hemifumarato de tenofovir alafenamida a 60 °C en condiciones cerradas. Estos datos muestran que la velocidad de degradación del hemifumarato de tenofovir alafenamida aumenta en presencia de emtricitabina y aumenta aún más en presencia de emtricitabina y rilpivirina HCl.

Ejemplo 9 - Estudios de estabilidad a largo plazo

La estabilidad a largo plazo de los comprimidos C y D se midió durante el transcurso de 12 meses a 30 °C/75 % de humedad relativa (HR). Los resultados de esos estudios se proporcionan en las siguientes tablas:

Comprimido C (200 mg de Emtricitabina / 10 mg Tenofovir Alafenamida)									
Lote	Punto de tiempo (meses)	Contenido de agua por KF (%)	Total productos (%) de degradación (deg.) de hemifumarato de tenofovir alafenamida (TAF)					Total productos deg. de hemifumarato (TAF)	Total productos de degradación de emtricitabina (%)
			PMPA	PMPA anhídrido	Monofenilo PMPA	PMPA monoamidato	Fenol		
1	0	1,3	0,21	0,19	-	trazas	-	0,4	0,0
	3	1,1	0,27	0,20	-	0,1	-	0,6	0,0
	9	1,1	0,52	0,42	-	0,15	0,18	1,3	0,0
	12	0,9	0,54	0,46	-	0,15	0,22	1,4	0,0
2	0	1,3	0,19	trazas	-	trazas	-	0,2	0,0
	3	0,9	0,27	0,13	-	0,1	-	0,5	0,0
	9	1,0	0,53	0,39	-	0,14	0,19	1,3	0,0
	12	0,9	0,54	0,46	trazas	0,15	0,23	1,4	0,0
3	0	1,2	0,26	0,11	-	trazas	-	0,4	0,0
	3	0,9	0,30	0,14	-	0,10	-	0,5	0,0
	9	1,0	0,53	0,35	-	0,13	0,16	1,2	0,0
	12	0,8	0,54	0,39	-	0,14	0,19	1,4	0,0

Comprimido D (200 mg de Emtricitabina / 25 mg Tenofovir Alafenamida)									
Lote	Tiempo (meses)	Contenido de agua por KF (%)	Total productos (%) de degradación (deg.) de hemifumarato de tenofovir alafenamida (TAF)					Total (TAF) productos deg. de hemifumarato (%)	Total degradación de emtricitabina
			PMPA	PMPA anhídrido	Monofenilo PMPA	PMPA monoamidato	Fenol		
1	0	1,1	0,21	0,19	-	trazas	-	0,4	0,0
	3	0,8	0,28	0,17	-	0,16	Ttrazas	0,6	0,0
	9	0,9	0,39	0,29	-	trazas	0,11	0,8	0,0
	12	0,7	0,40	0,30	-	trazas	0,16	0,9	0,0
2	0	0,9	0,17	trazas	-	trazas	-	0,2	0,0
	3	0,8	0,24	trazas	-	0,15	0,21	0,6	0,0
	9	0,9	0,35	0,20	-	trazas	0,13	0,7	0,0
	12	0,8	0,38	0,24	trazas	trazas	0,17	0,8	0,0
3	0	0,9	0,26	0,11	-	trazas	-	0,4	0,0
	1	0,9	0,31	0,11	-	0,14	-	0,6	0,0
	3	0,8	0,42	0,21	-	trazas	0,10	0,7	0,0
	6	0,8	0,41	0,23	-	trazas	0,14	0,8	0,0

Estos resultados demuestran que TAF en los comprimidos de hemifumarato de tenofovir alafenamida (envasados en frascos de HDPE de 60 ml sellados por inducción (30 comprimidos/frasco) con 3 g de desecante) es estable en condiciones de almacenamiento a largo plazo (30 °C/75 % RH).

La invención se ha descrito con referencia a varias formas de realización y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que se pueden realizar muchas variaciones y modificaciones sin dejar de estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido que comprende una cantidad de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona la misma cantidad de emtricitabina que 200 mg de emtricitabina base libre y una cantidad de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona la misma cantidad de tenofovir alafenamida que 10 mg de tenofovir alafenamida base libre, en el que el comprimido tiene un peso total de 350 mg ± 25 mg.
- 10 2. El comprimido de la reivindicación 1, en el que el comprimido comprende celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
3. El comprimido de la reivindicación 1, en el que el comprimido tiene un peso total de 350 mg.
- 15 4. El comprimido de la reivindicación 1, en el que el comprimido tiene un peso total de 360,5 mg.
- 20 5. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la cantidad total de productos de degradación derivados del tenofovir alafenamida o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es inferior al 2% tras su almacenamiento durante doce meses a 30°C/75% HR en condiciones cerradas.
- 25 6. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la cantidad total de productos de degradación derivados del tenofovir alafenamida o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es inferior al 3% tras su almacenamiento durante un mes a 40°C/75% HR en condiciones abiertas.
- 30 7. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la cantidad total de productos de degradación derivados del tenofovir alafenamida o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es inferior al 2% tras un almacenamiento de 3 meses a 40°C/75% HR en condiciones cerradas.
- 35 8. El comprimido de la reivindicación 1, en el que la cantidad total de productos de degradación derivados del tenofovir alafenamida o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 1,8% tras un almacenamiento de 3 meses a 40°C/75% HR en condiciones cerradas.
- 40 9. El comprimido de la reivindicación 1, compuesto por 200 mg de emtricitabina, 11,2 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, 105,56 mg de celulosa microcristalina, 28 mg de croscarmelosa sódica, 5,25 mg de estearato de magnesio y, opcionalmente, un recubrimiento pelicular.
- 45 10. El comprimido de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento terapéutico de una infección por VIH.
11. El comprimido de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un método de prevención de la infección por VIH.
12. El comprimido para uso según la reivindicación 11, en el que el comprimido se administra en un intervalo de menos de una vez al día.
13. El comprimido para uso según las reivindicaciones 10 u 11, en el que el comprimido se administra antes y después de un acontecimiento que aumentaría el riesgo del individuo de contraer el VIH.

FIGURA 1

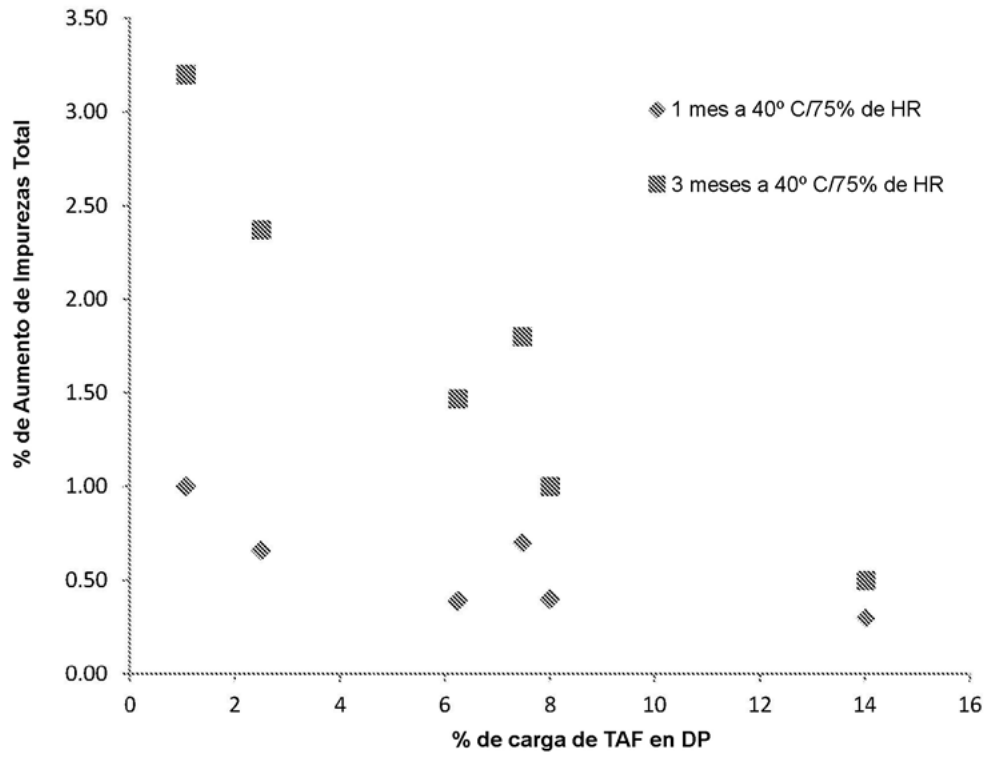


FIGURA 2A

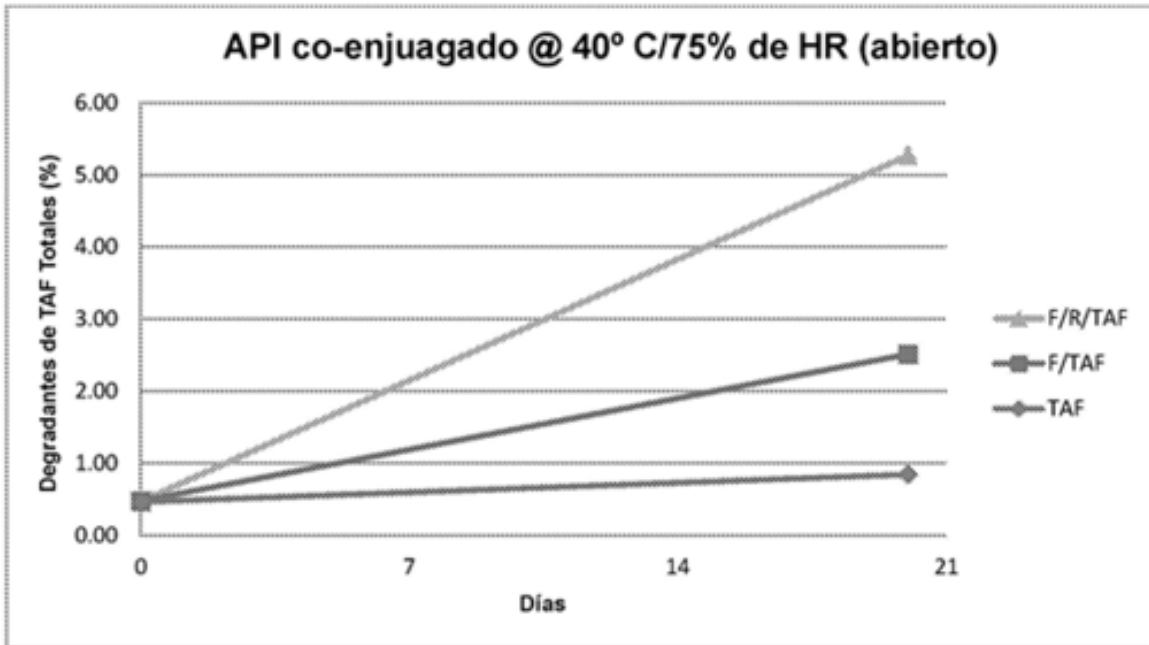


FIGURA 2B

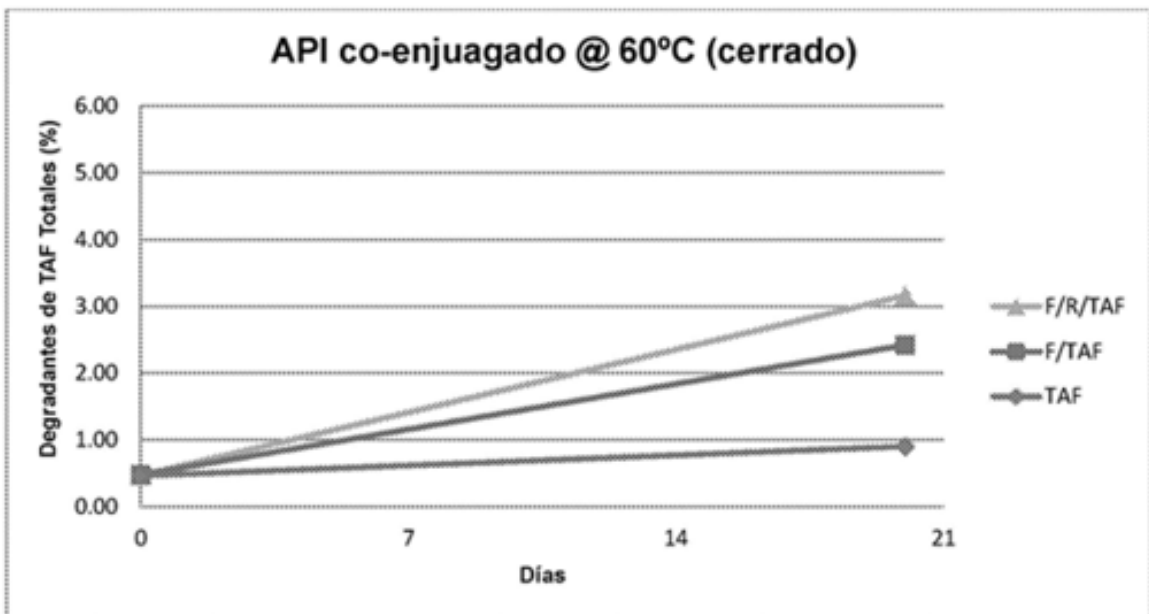


FIGURA 3

