



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020006783-0 A2



(22) Data do Depósito: 08/10/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 06/10/2020

(54) Título: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDO EM BICAMADAS

(51) Int. Cl.: A61K 31/52; A61K 31/536; A61K 31/7068.

(30) Prioridade Unionista: 13/10/2017 US 62/571,863; 23/02/2018 US 62/634,317.

(71) Depositante(es): VIIV HEALTHCARE COMPANY.

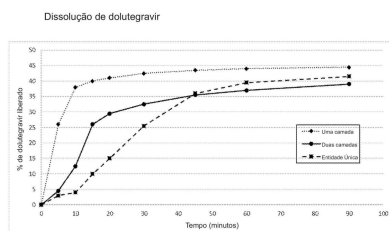
(72) Inventor(es): JONATHAN LOUIS KAYE.

(86) Pedido PCT: PCT US2018054825 de 08/10/2018

(87) Publicação PCT: WO WO/2019/074826 de 18/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 03/04/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a uma formulação em comprimido em bi-camadas compreendendo o inibidor da transferência de fita da HIV integrase/dolutegravir, com o inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo lamivudina.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDO EM BICAMADAS"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a uma nova formulação farmacêutica de comprimido em bicamadas para uso no tratamento do HIV. Em particular, a invenção refere-se a uma formulação em comprimido de dois fármacos que compreende o inibidor da transferência de fita da integrase dolutegravir sódico (abreviado "DTG Na") com o inibidor da translocação da transcriptase reversa nucleosídeo (NRTTI) lamivudina (também conhecido como "3TC") e métodos para usar tal formulação no tratamento de condições nas quais a inibição da HIV integrase ou da transcriptase reversa é benéfica, por exemplo, HIV.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[002] Nas últimas décadas, os avanços nas terapias antirretrovirais altamente ativas (ARTs) melhoraram a eficácia do tratamento para pacientes com HIV, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a adesão adequada aos regimes de tratamento continua sendo um desafio, em que a baixa adesão pode resultar em falha do tratamento e no surgimento de mutações resistentes a fármacos. Para ajudar na adesão, tratamentos simplificados estão sendo investigados. Tanto a ART injetável por via oral quanto a de ação prolongada podem fornecer aos pacientes uma abordagem conveniente e discreta para gerenciar a infecção por HIV.

[003] O dolutegravir é um inibidor da transferência de fita da integrase (INSTI) que exibe a potência subnanomolar e a atividade antiviral contra uma ampla gama de cepas de HIV-1. A administração oral de dolutegravir exibiu perfis aceitáveis de segurança e tolerabilidade e poucas interações entre fármacos. Para minimizar o surgimento de mutações resistentes a fármacos, o dolutegravir é atualmente administrado em combinação com um ou mais agentes anti-HIV adicionais,

mais tipicamente na combinação de três fármacos dolutegravir, abacavir e lamivudina, conhecido como TRIUMEQ.

[004] Atualmente, o dolutegravir, em combinação com lamivudina, está em estudos clínicos de não inferioridade contra tratamentos com três fármacos para avaliar a atividade antiviral a longo prazo, tolerabilidade e parâmetros de segurança. A combinação de dois fármacos (regime de dois fármacos) tem potencial para reduzir a carga de fármaco, possíveis toxicidades e potenciais interações em comparação com os atuais regimes de três fármacos.

[005] É desejável fornecer uma composição farmacêutica que forneça uma forma de dosagem única que inclua dolutegravir e lamivudina em um regime de dois fármacos seguro e eficaz.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] A invenção fornece uma formulação de comprimido em bicamadas de lamivudina e dolutegravir sódico com características favoráveis de dissolução e resultando em propriedades farmacocinéticas favoráveis anteriormente disponíveis apenas em formas de dosagem distintas.

[007] O comprimido da invenção é um comprimido em bicamadas que compreende uma primeira camada compreendendo lamivudina e uma segunda camada compreendendo dolutegravir sódico. De acordo com uma modalidade, a primeira camada compreende cerca de 300 mg de lamivudina e pelo menos um excipiente adicional, e a segunda camada compreende cerca de 50 mg de dolutegravir e pelo menos um excipiente adicional. De acordo com outra modalidade, a primeira camada compreende cerca de 300 mg de lamivudina, um enchimento, um desintegrante, e um lubrificante. De acordo com uma modalidade, a primeira camada compreende cerca de 300 mg de lamivudina, cerca de 277,5 mg de celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, e estearato de magnésio. De acordo com uma modalidade, a segunda

camada compreende cerca de 50 mg de dolutegravir, um ou mais diluentes, um ligante, e um desintegrante. De acordo com uma modalidade, a segunda camada compreende cerca de 50 mg de dolutegravir, D-manitol, celulose microcristalina, povidona e amido glicolato de sódio. De acordo com uma modalidade, o comprimido compreende ainda um revestimento de filme.

[008] A farmacocinética resultante da administração do comprimido a um ser humano é importante. Especificamente, o comprimido fornece vantajosamente farmacocinética consistente com perfis farmacocinéticos previamente aprovados, tais como aqueles para a administração combinada de formas de dosagem separadas de dolutegravir sódico e rilpivirina, conforme aprovado pelas agências reguladoras, por exemplo, U.S. F.D.A. De acordo com uma modalidade, o comprimido da invenção fornece a um paciente após administração oral substancialmente a mesma $AUC_{(0-\infty)}$ de dolutegravir que 50 mg do produto TIVICAY aprovado pela FDA. De acordo com outra modalidade, o comprimido da invenção fornece a um paciente após administração oral substancialmente a mesma $AUC_{(0-\infty)}$ de lamivudina que 300 mg do produto EPIVIR de aprovado pela FDA. De acordo com outra modalidade, o comprimido da invenção fornece a um paciente em jejum após administração oral uma $AUC_{(0-\infty)}$ entre 13,3 e 13,9 mcgh / mL de lamivudina. De acordo com outra modalidade, o comprimido da invenção fornece a um paciente em jejum após administração oral uma $AUC_{(0-\infty)}$ e entre 50,5 e 58,9 mcgh / mL de dolutegravir.

[009] O perfil de dissolução de uma formulação combinada é importante. Aqui, sabe-se que a lamivudina é altamente solúvel e altamente permeável sob condições fisiológicas típicas. Em comparação, o dolutegravir é apenas ligeiramente solúvel e permeável sob condições fisiológicas típicas. De acordo com uma modalidade, o comprimido da invenção compreende uma primeira camada compreendendo

cerca de 300 mg de lamivudina e uma segunda camada compreendendo cerca de 50 mg de dolutegravir, em que cerca de 35% a 40% de dolutegravir é liberado em cerca de 60 minutos após o contato com um fluido gástrico simulado com pH 1,6, medido com o Aparelho II USP. De acordo com outra modalidade, a liberação do dolutegravir é medida em 500 mL de fluido gástrico simulado, a $37,0 \pm 0,5^\circ \text{C}$, e a velocidade da pá de 65 rpm.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0010] De acordo com uma modalidade da invenção, os comprimidos em bicamadas da invenção são comprimidos revestidos por filme para administração oral. Os comprimidos contêm 52,6 mg de dolutegravir sódico, o que equivale a 50 mg de ácido livre de dolutegravir e 300 mg de lamivudina. Os componentes principais do comprimido não revestido são dolutegravir sódico, lamivudina, D-manitol, celulose microcristalina, povidona, amido glicolato de sódio, estearil fumarato de sódio, e estearato de magnésio. Um revestimento de filme opcional pode ser aplicado.

[0011] De acordo com uma modalidade da invenção, é fornecido um comprimido em bicamadas contendo a quantidade de componentes mostrada na Tabela 1.

Tabela 1

Componente	Quantidade Exemplificativa mg / comprimido	Quantidade Exemplificativa % em peso/% em peso	Faixa Exemplificativa (90% - 110%) mg / comprimido	Faixa Exemplificativa (90% - 110%) % em peso	Função
Lamivudina	300,0	33,3	270,0 - 330,0	30,0 - 36,7	Ativo
Dolutegravir Sódico	52,6	5,8	47,3 - 57,8	5,3 - 6,4	Ativo
Celulose Microcristalina	337,5	37,5	303,8 - 371,3	33,8 - 41,3	Enchimento
Amido Glicolato de Sódio	39,0	4,3	35,1 - 42,9	3,9 - 4,8	Desintegrante

Componente	Quantidade Exemplificativa mg / comprimido	Quantidade Exemplificativa % em peso/% em peso	Faixa Exemplificativa (90% - 110%) mg / comprimido	Faixa Exemplificativa (90% - 110%) % em peso	Função
Estearato de Magnésio	4,5	0,5	4,1 - 4,9	0,5 - 0,5	Lubrificante
D-Manitol	145,4	16,2	130,8 - 159,9	14,5 - 17,8	Diluyente
Povidona	15,0	1,7	13,5 - 16,5	1,5 - 1,8	Ligante
Estearil Fumarato de Sódio	6,0	0,7	5,4 - 6,6	0,6 - 0,7	Lubrificante
Água Purificada	q.s.		q.s.		Veículo

[0012] De acordo com outra modalidade, é fornecido um comprimido em bicamadas contendo a quantidade de componentes mostrados na Tabela 1 como um núcleo de comprimido, compreendendo ainda um revestimento de filme.

[0013] De acordo com outra modalidade, é fornecido um comprimido em bicamadas contendo a faixa exemplificativa em % em peso de componentes mostrada na Tabela 1. De acordo com uma modalidade mais específica, é fornecido um comprimido em bicamadas contendo a quantidade exemplificativa em peso de componentes da Tabela 1.

[0014] O dolutegravir inibe a HIV integrase ligando-se ao sítio ativo da integrase e bloqueando a etapa de transferência de fita da integração do ácido desoxirribonucleico retroviral ("DNA"), que é essencial para o ciclo de replicação do HIV. DTG é um inibidor de transferência de fita de integrase (INSTI). Os ensaios bioquímicos de transferência de fita usando HIV-1 integrase purificada e DNA de substrato pré-processado resultaram em valores de IC50 (Concentração Inibidora a 50%) de 2,7 nM (Kalama e Murphy, Dolutegravir for the Treatment of HIV, 2012 Exp. Op. Invest. Drugs 21 (4): 523 a 530).

[0015] O nome químico do dolutegravir é (4R, 12aS) -N - [(2,4-

difluorofenil) metil] -7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,12,12a-tetra-hidro-2H-pirido [5,6] pirazino [2,6-b] [1,3] oxazina-9-carboxamida (número de registro CAS 1051375-16-6). De acordo com a invenção, dolutegravir sódico é utilizado. O sal de sódio de dolutegravir e uma forma cristalina específica deste sal de sódio são descritos na Pat. 9.242.986. A menos que indicação ao contrário, o peso (mg) de dolutegravir é baseado no peso de dolutegravir em sua forma livre.

[0016] O dolutegravir é aprovado para uso em uma ampla população de pacientes infectados por HIV. O dolutegravir foi aprovado pela FDA em agosto de 2013, por Health Canada em novembro de 2013 e pela EMA na Europa em janeiro de 2014 como o produto farmacêutico TIVICAY™, atualmente disponível em dosagens de 50 mg, 10 mg e 5 mg (medidas em peso de equivalente de base livre de dolutegravir). Ele pode ser utilizado para tratar adultos infectados por HIV que nunca fizeram terapia para HIV (sem tratamento) e adultos infectados com HIV que já fizeram terapia para HIV (que experimentaram tratamento), incluindo aqueles que foram tratados com outros inibidores da transferência de fita de integrase.

[0017] O dolutegravir sódico é preferencialmente micronizado, por exemplo, X_{90} de 5,7 μm a 26,3 μm , embora tenha sido verificado que o grau de micronização não é crítico para a processabilidade, solubilidade, dissolução ou biodisponibilidade do dolutegravir sódico de acordo com esta invenção.

[0018] As propriedades farmacocinéticas do dolutegravir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em indivíduos adultos infectados por HIV-1. A exposição ao dolutegravir foi geralmente semelhante entre indivíduos saudáveis e indivíduos infectados por HIV-1. Existe uma exposição não linear de dolutegravir após 50 mg duas vezes ao dia em comparação com 50 mg uma vez ao dia em indivíduos infectados por HIV-1 (Tabela 2) atribuída ao uso de indutores metabó-

licos nos regimes antirretrovirais de base de indivíduos que recebem dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia em ensaios clínicos.

Tabela 2. Estimativas dos parâmetros farmacocinéticos no estado estacionário do dolutegravir em adultos infectados por HIV-1

Parâmetro	50 mg uma vez ao dia Média Geométrica ^a (%CV)	50 mg duas vezes ao dia Média Geométrica ^b (%CV)
AUC(0-24) (mcg.h / mL)	53,6 (27)	75,1 (35)
Cmax (mcg / mL)	3,67 (20)	4,15 (29)
Cmin (mcg / mL)	1,11 (46)	2,12 (47)

^a Com base em análises farmacocinéticas populacionais usando dados dos ensaios clínicos SPRING-1 e SPRING-2.

^b Com base em análises farmacocinéticas populacionais usando dados dos ensaios clínicos VIKING (ING112961) e VIKING-3.

[0019] O comprimido da invenção procura replicar os parâmetros farmacocinéticos relevantes de AUC, Cmax e Cmin do fármaco dolutegravir sódico aprovado.

[0020] A lamivudina (também conhecida como "3TC"), um análogo de nucleosídeo sintético com atividade contra HIV-1 e HBV. O nome químico da lamivudina é (2R, cis) -4-amino-1 (2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il) - (1H) -pirimidin-2-ona. A lamivudina é o enantiômero (-) de um análogo dideoxi de citidina. A lamivudina também foi chamada de (-) 2', 3'-dideoxi, 3'-tiacitidina. Ela tem uma fórmula molecular de C₈H₁₁N₃O₃S. A lamivudina é aprovada pela FDA sob o nome comercial EPIVIR™ (atualmente comercializada em uma forma de dosagem de 300 mg), indicada para uso em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infecção por HIV-1.

[0021] As informações farmacocinéticas para EPIVIR administrado a adultos 150 mg duas vezes ao dia são relatadas como uma média geométrica (95% CI) para AUC (0-12) foi de 5,53 (4,58, 6,67) mcg.h / mL e para Cmax foi de 1,40 (1,17, 1,69) mcg / mL. As propriedades

farmacocinéticas no estado estacionário do comprimido de EPIVIR de 300 mg, uma vez ao dia, durante 7 dias, em comparação com o comprimido de EPIVIR de 150 mg, duas vezes ao dia, durante 7 dias, foram avaliadas em um ensaio cruzado em 60 indivíduos saudáveis. EPIVIR 300 mg uma vez ao dia resultou em exposições à lamivudina semelhantes ao EPIVIR 150 mg duas vezes ao dia em relação à AUC_{24,ss} plasmática; no entanto, C_{max,ss} foi 66% maior e o valor mínimo foi 53% menor em comparação com o regime de 150 mg duas vezes ao dia. Assim, conforme aprovado, C_{max} e C_{min} de lamivudina podem variar dentro de uma faixa relativamente ampla, enquanto ainda são seguras e eficazes.

[0022] O comprimido da invenção procura replicar os parâmetros farmacocinéticos relevantes de AUC, C_{max} e C_{min} do fármaco lamivudina aprovado.

[0023] Nota-se que a lamivudina é altamente solúvel em condições fisiológicas padrão, pelo fato de que a dissolução de lamivudina ou do comprimido multicomponente da porção de lamivudina não é motivo de grande preocupação.

[0024] "Enchimento" e "Diluyente" são usados aqui de forma intercambiável (e coletivamente chamados de enchimentos aceitos como mais particularmente descritos abaixo) para descrever materiais que aumentam o volume da composição de modo que o produto final tenha um tamanho ou volume prático, por exemplo, um comprimento de tamanho prático para a compressão adequada. Qualquer enchimento adequado que seja compatível com o ingrediente ativo e com boas propriedades de fluxo e dissolução pode ser utilizado. Os enchimentos exemplificativos incluem, entre outros, lactose, sacarose ou açúcar em pó, manitol, sorbitol, xilitol, inositol, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, amido seco, celulose, incluindo celulose microcristalina ou celulose microcristalina silicificada e similares, e combina-

ções dos mesmos.

[0025] De preferência, a celulose microcristalina é utilizada como enchimento na camada de lamivudina da invenção. A celulose microcristalina está preferencialmente presente na camada de lamivudina em uma quantidade de 249,5 a 305,3 mg por núcleo de comprimido não revestido. Alternativamente, a celulose microcristalina, de preferência na camada de lamivudina, na faixa de 27,7 a 33,9% em % em peso do núcleo de comprimido não revestido.

[0026] De preferência, a celulose microcristalina e o D-manitol são utilizados como diluentes na camada de dolutegravir. A celulose microcristalina está preferencialmente presente na camada de dolutegravir em uma quantidade de 47,3 a 57,9 mg por núcleo de comprimido não revestido. Alternativamente, a celulose microcristalina, de preferência na camada de dolutegravir, na faixa de 5,3 a 6,4% em % em peso do núcleo de comprimido não revestido. O D-manitol está preferencialmente presente na camada de dolutegravir em uma quantidade de 161,6 a 159,9 mg por núcleo de comprimido não revestido. Alternativamente, o D-manitol preferencialmente na camada de dolutegravir na faixa de 18,0 a 17,8% em % em peso do núcleo de comprimido não revestido.

[0027] "Desintegrante", Como usado aqui, funciona para garantir ou facilitar a ruptura ou desintegração da composição após a administração, facilitando desse modo a dissolução da substância ativa. Qualquer desintegrante adequado que seja compatível com o ingrediente ativo e com boas propriedades de fluxo e dissolução pode ser utilizado. Desintegrantes exemplificativos incluem, entre outros, amido, celulose e derivados de celulose, tal como metil celulose, hidroxilpropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, etil celulose e carboximetil celulose de sódio reticulada, polivinil pirrolidona reticulada, amido glicolato de sódio, ágar, bentonita, goma xantana, e misturas dos mesmos. De pre-

ferência, o desintegrante da invenção é amido glicolato de sódio. O desintegrante está preferencialmente presente na faixa de 35,1 a 42,9 mg por núcleo de comprimido não revestido. Alternativamente, o desintegrante está preferencialmente na faixa de 3,9 a 4,8% em % em peso do núcleo de comprimido não revestido.

[0028] "Lubrificante", Como usado aqui, é usado para impedir a adesão do material à superfície de moldes e perfurações na formação de comprimidos, reduzir o atrito entre partículas, facilitar a ejeção de comprimidos da cavidade da matriz, e pode melhorar as características de fluxo de um pó ou grânulos. Qualquer lubrificante adequado que seja compatível com o ingrediente ativo e com boas propriedades de fluxo e perfil de dissolução pode ser utilizado. Os lubrificantes exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearil fumarato de sódio, ácido esteárico, gliceril behenato, óleos vegetais hidrogenados, polietileno glicol, e misturas dos mesmos. De preferência, o estearato de magnésio é utilizado como um lubrificante na camada de lamivudina do comprimido. De preferência, o estearil fumarato de sódio é utilizado como excipiente extragranular lubrificante na formulação em comprimido. De acordo com uma modalidade da invenção, o estearato de magnésio é estearato de magnésio de grau farmacêutico que é entendido como incluindo quantidades apreciáveis de palmitato de magnésio e outras impurezas. De acordo com outra modalidade, o estearato de magnésio é estearato de magnésio propriamente dito.

[0029] O "ligante", Como usado aqui, é usado para conferir qualidades de coesão aos materiais em pó, de modo que os comprimidos ou grânulos formados permaneçam juntos e não se separem. Qualquer ligante adequado que seja compatível com o ingrediente ativo e com boas propriedades de fluxo e dissolução pode ser utilizado. Ligan-tes exemplificativos incluem, entre outros, gelatina, amido, celulose,

derivados de celulose tal como metil celulose, hidroxilpropil celulose, hidroxipropil metil celulose, etil celulose e carboximetil celulose, sacarose, polivinil pirrolidona (ou seja, povidona), açúcares naturais, tal como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tal como acácia, tragacanto ou alginato de sódio, polietileno glicol, ceras e similares. O ligante preferencial da invenção é povidona. A povidona (ex. Povidona K29/32) é preferencialmente utilizada na camada de dolutegravir do comprimido em aproximadamente 1,7% em peso do comprimido não revestido.

[0030] Como usado aqui, "AUC" (área sob a curva) é a integral definitiva em um gráfico de concentração de fármaco no plasma sanguíneo versus tempo. Na prática, a concentração de fármaco é medida em certos pontos discretos no tempo e a regra trapezoidal é usada para estimar a AUC. A AUC pode ser expressa com um componente no tempo de 0 a t, em que t é um certo tempo, ou como 0 até o infinito, onde o valor da AUC é extrapolado para o infinito com base em medições em determinados intervalos de tempo.

[0031] Como usado aqui, "bicamadas" significa uma forma de dosagem unitária tendo bicamadas distintas, com cada camada tendo uma composição distinta de fármaco e excipiente uma em relação à outra. Um comprimido em bicamadas pode ter uma camada intermediária (que não contém nenhum componente de fármaco substancial). De preferência, as bicamadas contendo fármaco estão em contato direto entre si.

[0032] Como usado aqui, "Cmax" é a concentração sérica máxima (ou de pico) que um fármaco atinge em um compartimento especificado ou área de teste do corpo após a administração do fármaco e antes da administração de uma segunda dose.

[0033] Como usado aqui, o termo "coadministrar" refere-se à administração de dois ou mais agentes dentro de um período de 24 ho-

ras um do outro, por exemplo, como parte de um regime de tratamento clínico. Em outras modalidades, "coadministrar" refere-se à administração de dois ou mais agentes dentro de 2 horas um do outro. Em outras modalidades, "coadministrar" refere-se à administração de dois ou mais agentes dentro de 30 minutos um do outro. Em outras modalidades, "coadministrar" refere-se à administração de dois ou mais agentes dentro de 15 minutos um do outro. Em outras modalidades, "coadministrar" refere-se à administração ao mesmo tempo, como parte de uma única formulação ou como múltiplas formulações que são administradas pela mesma via ou por diferentes vias.

[0034] Como usado aqui, "em jejum" descreve circunstâncias em que um indivíduo é doseado e monitorado em uma condição não alimentada. O objetivo disso é negar o efeito, se houver, de gordura ou outro conteúdo gastrointestinal que possa ter na farmacocinética medida dos fármacos em teste. Em geral, o jejum é o estado de não ter ingerido nada além de água por 12 horas antes do início do teste, isto é, a primeira dose. Por outro lado, "alimentado" descreve circunstâncias em que um indivíduo consumiu uma refeição de moderada a alta em gorduras antes da primeira dosagem, tipicamente dentro de 4 a 6 horas antes.

[0035] "Substancialmente a mesma AUC" descreve o estado de ser bioequivalente a um produto de referência. Nessa circunstância, as diretrizes regulatórias geralmente fornecem uma hipótese de bioequivalência para um parâmetro farmacocinético na faixa de 80% a 125% ao do produto de referência. Por exemplo, como testado, um produto de teste seria considerado como tendo substancialmente a mesma AUC que um produto de referência se a AUC de teste medida cair dentro de 80% a 125% da AUC de referência medida.

[0036] "Quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" refere-se à quantidade do composto a ser administrado que im-

pedirá uma condição ou aliviará até certo ponto um ou mais dos sintomas do distúrbio a ser tratado. As composições farmacêuticas adequadas para uso aqui incluem composições em que os ingredientes ativos estão contidos em uma quantidade suficiente para atingir o objetivo pretendido. A determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz está bem dentro da capacidade dos versados na técnica, especialmente face à descrição detalhada fornecida aqui.

[0037] Como usado aqui, o termo "tratamento" ou "tratar" no contexto de métodos terapêuticos, refere-se a aliviar a condição especificada, eliminar ou reduzir os sintomas da condição, retardar ou eliminar a progressão, invasão ou disseminação da condição e reduzir ou atrasar a recorrência da condição em um indivíduo previamente afetado. A presente invenção fornece ainda o uso dos compostos da invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento de várias condições em um mamífero (por exemplo, ser humano) em necessidade de tratamento.

[0038] Como usado aqui, o termo "prevenção" ou "prevenir" no contexto de métodos terapêuticos, refere-se a impedir a condição ou sintomas especificados da condição, ou na ocorrência de infecção anterior, impedir a recorrência da condição. A presente invenção fornece ainda o uso dos compostos da invenção para a preparação de um medicamento para a prevenção de várias condições em um mamífero (por exemplo, ser humano) em necessidade de tratamento.

[0039] Conforme mencionado, as formas de dosagem aqui contidas podem ser usadas para tratar ou, alternativamente, prevenir HIV que, a menos que seja esclarecido, pretende significar HIV-1. Como uma modalidade alternativa, a combinação da invenção também pode ser eficaz contra HIV-2, ou contra pacientes com infecção dupla por HIV-1 / HIV-2.

EXEMPLOS

Exemplo 1A: Composição de Comprimido em bicamadas

[0040] De acordo com uma modalidade da invenção, é fornecida a composição de comprimido em bicamadas exemplificativa da Tabela 3.

Tabela 3. "Comprimido em bicamada1"

Componente	Quantidade mg / compri- mido	Função
Camada 1		
Lamivudina	300,0	Ativa
Celulose Microcristalina	277,5	Enchimento
Amido Glicolato de Sódio	18,0	Desintegrante
Estearato de Magnésio	4,5	Lubrificante
Camada 1 total peso por comprimido	600	-
Camada 2		
Excipientes Intragranulares (Camada 2)		
Dolutegravir Sódico ¹	52,6	Ativa
D-Manitol ²	145,4	Diluyente
Celulose Microcristalina	60,0	Diluyente
Povidona	15,0	Ligante
Amido Glicolato de Sódio	15,0	Desintegrante
Água purificada ³	q.s.	Veículo
Quantidade total de grânulos na ca- mada 2	288	-
Excipientes Extragranulares (Camada 2)		
Amido Glicolato de Sódio	6,0	Desintegrante
Estearil Fumarato de Sódio	6,0	Lubrificante
Camada 2 total peso por comprimido	300	-
Dose unitária de núcleo (mg)	900	-
Revestimento de filme Aquarius Branco (BP18237) ⁴	18,0	Revestimento de filme
Água purificada ³	q.s.	Veículo
Dose unitária total	918	-

Notas:

1. Equivalente a 50 mg de ácido livre de dolutegravir (GSK1349572B)
2. A quantidade de D-manitol pode ser ajustada para manter o peso do núcleo do comprimido, com base no fator de pureza e teor de água para cada lote de substância de fármaco.
3. A água purificada é removida durante o processamento.
4. O revestimento de filme para comprimidos é aplicado como uma suspensão a 12% em peso do revestimento de filme Aquarius em água purificada.
- 5.

Exemplo 1B: Processo de fabricação para comprimidos em bicamadas

[0041] O fluxograma do processo de fabricação dos comprimidos em bicamadas é apresentado na Figura 2.

[0042] Para criar a blenda de compressão da camada de lamivudina, a lamivudina foi blendada com celulose microcristalina e amido glicolato de sódio em um liquidificador. Estearato de magnésio foi então adicionado à blenda.

[0043] Para criar a blenda de compressão da camada de dolutegravir, o grânulo de dolutegravir foi feito primeiro carregando e misturando o dolutegravir sódico micronizado, manitol, celulose microcristalina, povidona K29/32 e amido glicolato de sódio na tigela de um granulador de alto cisalhamento. A mistura foi granulada adicionando água purificada. Os grânulos úmidos foram desaglomerados passando os grânulos úmidos através de um moinho impulsor. Em seguida, os grânulos foram secos em um secador de leito fluido. Os grânulos secos foram então moídos em um moinho impulsor.

[0044] Os grânulos secos foram então blendados com amido glicolato de sódio e estearil fumarato de sódio em um liquidificador.

[0045] As camadas 1 e 2 das blendas de compressão foram compactadas usando uma prensa rotativa para comprimidos em bicamadas. As profundidades de enchimento das camadas 1 e 2 foram ajustadas para atingir pesos médios de camada de 600 mg e 300 mg, respectivamente, para fornecer um peso total das bicamadas de 900 mg.

A força de compressão foi ajustada para obter uma adesão adequada de camadas.

[0046] Os núcleos dos comprimidos em bicamadas compactados foram então revestidos com película. Uma suspensão aquosa de revestimento de filme foi preparada dispersando um revestimento de filme em água purificada em um recipiente. Os núcleos dos comprimidos preaquecidos foram colocados em um tambor, e o tambor rotacionou continuamente à medida que os núcleos dos comprimidos eram pulverizados com a suspensão de revestimento até que o ganho de peso desejado fosse alcançado.

Exemplo 2: Composição do Comprimido em Monocamada

[0047] De acordo com uma modalidade, uma composição de comprimido em monocamada para uso em comparação com a presente invenção é fornecida na Tabela 4.

Tabela 4. "Comprimido1 em monocamada"

Componente	Quantidade mg / compri- mido	Função
Excipientes Intragranulares		
Dolutegravir Sódico ¹	52,6	Ativa
D-Manitol ²	145,4	Diluyente
Celulose Microcristalina	60,0	Diluyente
Povidona	15,0	Ligante
Amido Glicolato de Sódio	15,0	Desintegrante
Água Purificada ³	q.s.	Veículo
Quantidade de grânulos total por comprimido	288,0	-
Excipientes Extragranulares		
Lamivudina	300,0	Ativo
Celulose Microcristalina	188,0	Enchimento
Amido Glicolato de Sódio	24,0	Desintegrante
Estearil Fumarato de Sódio	20,0	Lubrificante

Componente	Quantidade mg / compri- mido	Função
Dose unitária de núcleo	820,0	-
Revestimento de filme Aquarius Branco (BP18237) ⁴	24,6	Revestimento de filme
Água purificada ³	q.s.	Veículo
Dose unitária total	844,6	-

Notas:

5. Equivalente a 50 mg de ácido livre de dolutegravir (GSK1349572B)
6. A quantidade de D-manitol pode ser ajustada para manter o peso do núcleo do comprimido, com base no fator de pureza e teor de água para cada lote de substância de fármaco.
7. A água purificada é removida durante o processamento.
8. O revestimento de filme para comprimidos é aplicado como uma suspensão a 12% em peso do revestimento de filme Aquarius em água purificada.

Exemplo 3: Teste de Dissolução

[0048] A Tabela 5 resume o método e as condições para análise de comprimidos como aqui formulado.

Tabela 5. Condições do Método de Dissolução

Parâmetros de Dissolução	Valor
Aparelho	USP <711> Aparelho II
Meio de dissolução	Fluido gástrico simulado (SgF) pH 1,6
Volume	500 mL
Temperatura	37,0 ±0,5°C
Tempos de amostragem	5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 minutos
Velocidade da pá	65 rpm
Detecção	HPLC

[0049] O método de dissolução proposto foi utilizado para avaliar a quantidade e taxa de dolutegravir liberado a partir de várias formulações - comprimido em monocamada do Exemplo 2, comprimido em bicamadas do Exemplo 1, um comprimido Tivicay™ de 50 mg de grau comercial, e um comprimido Epivir comercial. O método não foi proje-

tado para discriminar a lamivudina, pois ela se comporta de forma consistente como um comprimido de dissolução muito rápida.

[0050] O teste de dissolução consistiu em $n = 2$ para cada tipo de formulação. Neste experimento, as formulações monocamada versus bicamadas foram comparadas com o comprimido Tivicay™ de entidade única. Para simular o que acontece na clínica onde o comprimido Tivicay™ é administrado com o comprimido Epivir™, os dois componentes de entidade única foram colocados no vaso de dissolução. Os perfis de dissolução dos componentes de dolutegravir de acordo com este método podem ser vistos abaixo na Figura 1. Pode ser visto que o comprimido em bicamadas fornece vantajosamente dissolução semelhante a dolutegravir em 60 minutos como os comprimidos de entidade única, isto é, 35 a 40% de dissolução.

Exemplo 4: Teste farmacocinético do comprimido 1 monocamada e comprimido 1 em bicamadas

[0051] A farmacocinética do Comprimido 1 em monocamada e do Comprimido 1 em bicamadas foi comparada à coadministração dos agentes separados (atualmente os comprimidos de agente único aprovados pela U.S. FDA) em condições de jejum, e para avaliar o efeito de uma refeição rica em gordura na biodisponibilidade dos FDCs.

[0052] Este foi um estudo de duas partes, em aberto, de dose única e centro único. A Parte 1 ($N = 78$) e a Parte 2 ($N = 76$) foram projetadas de forma idêntica com 3 períodos, com um mínimo de 7 dias de eliminação entre os períodos. Os indivíduos foram randomizados para receber ou FDC de referência ou o FDC de teste (em jejum) de forma cruzada nos dois primeiros períodos. Os primeiros 16 indivíduos que completaram os dois primeiros períodos e consentiram em continuar, receberam o FDC de teste administrado com uma refeição rica em gorduras no terceiro período. Foram coletadas amostras farmacocinéticas seriais desde a pré-dose até 72 horas após a dose. As concen-

trações plasmáticas de DTG e 3TC foram avaliadas usando métodos validados de LC / MS / MS e os parâmetros farmacocinéticos foram estimados usando métodos não compartimentados. A razão média de mínimos quadrados geométricos de teste / referência (GLS) e os intervalos de confiança (CI) de 90% associados dos principais parâmetros farmacocinéticos (ln-transformados) foram determinados usando um modelo de efeitos mistos para DTG e DTG.

[0053] Na Parte 1, 73 indivíduos completaram ambos os períodos para a formulação em uma camada do Exemplo 2. As razões médias de GLS (90% CI) para AUC (0-inf), AUC (0-t) e Cmax foram calculadas. Na Parte 2, 74 indivíduos completaram ambos os períodos para a formulação em bicamadas do Exemplo 1. As razões médias de GLS (90% CI) para AUC (0-inf), AUC (0-t) e Cmax foram calculadas. Os resultados são mostrados na Tabela 6. Todos os tratamentos foram geralmente bem tolerados.

Tabela 6

	Exemplo 1 (Bicamada 1)	Exemplo 2 (Monocamada 1)
Condições em jejum		
DTG	1,1550 (1,0699, 1,2468)	1,2710 (1,1894, 1,3582)
AUC(0-inf)	1,1578 (1,0718, 1,2507)	1,2756 (1,1919, 1,3651)
AUC(0-t)	1,1410 (1,0533, 1,2361),	1,2805 (1,1890, 1,3790)
Cmax		
Condições em jejum		
3TC	1,0638 (1,0416, 1,0865)	1,0341 (1,0097, 1,0591)
AUC(0-inf)	1,0635 (1,0413, 1,0861)	1,0372 (1,0116, 1,0634)
AUC(0-t)	1,3175 (1,2616, 1,3760)	1,1956 (1,1437, 1,2498)
Cmax		
Refeição com alto teor de gorduras		
DTG		
AUC(0-inf)	~32% de aumento	~15% de aumento
AUC(0-t)	~32% de aumento	~15% de aumento
Cmax	Sem alteração	Sem alteração

	Exemplo 1 (Bicamada 1)	Exemplo 2 (Monocamada 1)
Refeição com alto teor de gorduras		
3TC		
AUC(0-inf)	Sem alteração	Sem alteração
AUC(0-t)	Sem alteração	Sem alteração
Cmax	~30% de redução	~30% de redução

$t = t_{last}$. T_{last} médio de aproximadamente 72 h para todos os tratamentos.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de comprimido em bicamadas, caracterizada pelo fato de compreender:

- (i) uma primeira camada compreendendo lamivudina, e
- (ii) uma segunda camada compreendendo dolutegravir só-dico.

2. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a primeira camada compreende cerca de 300 mg de lamivudina e pelo menos um excipiente adicional, e a segunda camada compreende cerca de 50 mg de dolutegravir e pelo menos um excipiente adicional.

3. Comprimido, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a primeira camada compreende cerca de 300 mg de lamivudina, um enchimento, um desintegrante, e um lubrificante.

4. Comprimido, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a primeira camada compreende cerca de 300 mg de lamivudina, cerca de 277,5 mg de celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, e estearato de magnésio.

5. Comprimido, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a segunda camada compreende cerca de 50 mg de dolutegravir, um ou mais diluentes, um ligante, e um desintegrante.

6. Comprimido, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a segunda camada compreende cerca de 50 mg de dolutegravir, D-manitol, celulose microcristalina, povidona, e amido glicolato de sódio.

7. Comprimido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente um revestimento de filme.

8. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-

zado pelo fato de que o comprimido fornece a um paciente mediante administração oral substancialmente a mesma $AUC_{(0-\infty)}$ de dolutegravir que o produto TIVICAY de 50 mg aprovado pela FDA.

9. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o comprimido fornece a um paciente mediante administração oral substancialmente a mesma $AUC_{(0-\infty)}$ de lamivudina que o produto EPIVIR de 300 mg aprovado pela FDA.

10. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o comprimido fornece a um paciente em jejum mediante administração oral uma $AUC_{(0-\infty)}$ entre 13,3 e 13,9 mcgh / mL de lamivudina.

11. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o comprimido fornece a um paciente em jejum mediante administração oral uma $AUC_{(0-\infty)}$ e entre 50,5 e 58,9 mcgh / mL de dolutegravir.

12. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a primeira camada compreende cerca de 300 mg de lamivudina, e a segunda camada compreende cerca de 50 mg de dolutegravir, e em que cerca de 35% a 40% do dolutegravir são liberados em cerca de 60 minutos após o contato com fluido gástrico simulado em pH 1,6 conforme medido com o USP Aparelho II.

13. Comprimido, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a liberação do dolutegravir é medida em 500 mL de fluido gástrico simulado, a $37,0 \pm 0,5^\circ$ C e velocidade de pá de 65 rpm.

FIG. 1

Dissolução de dolutegravir

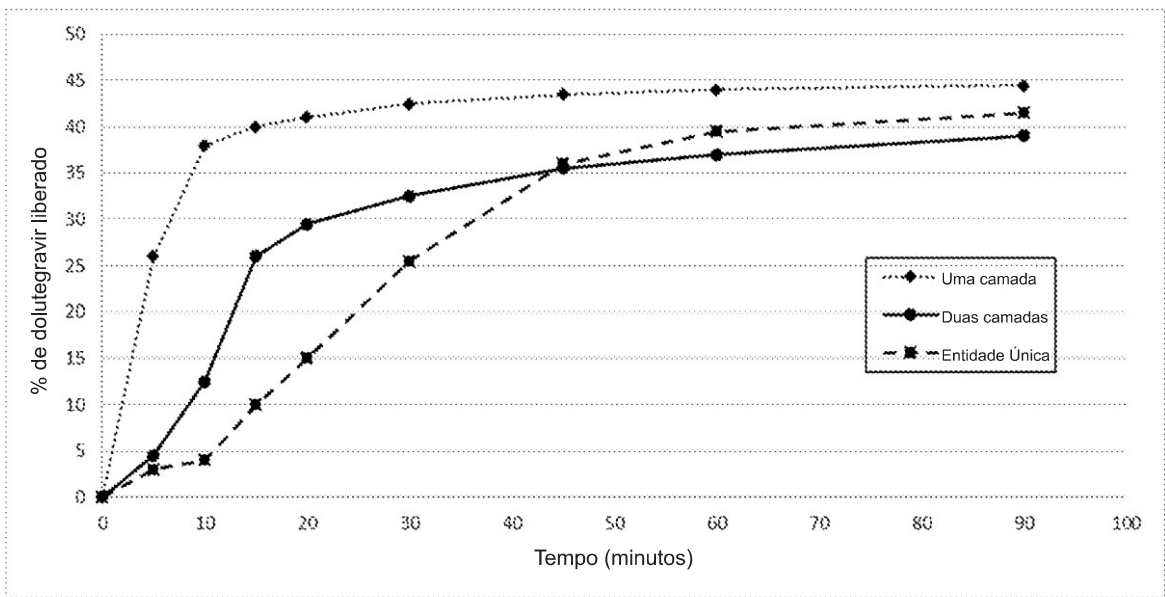
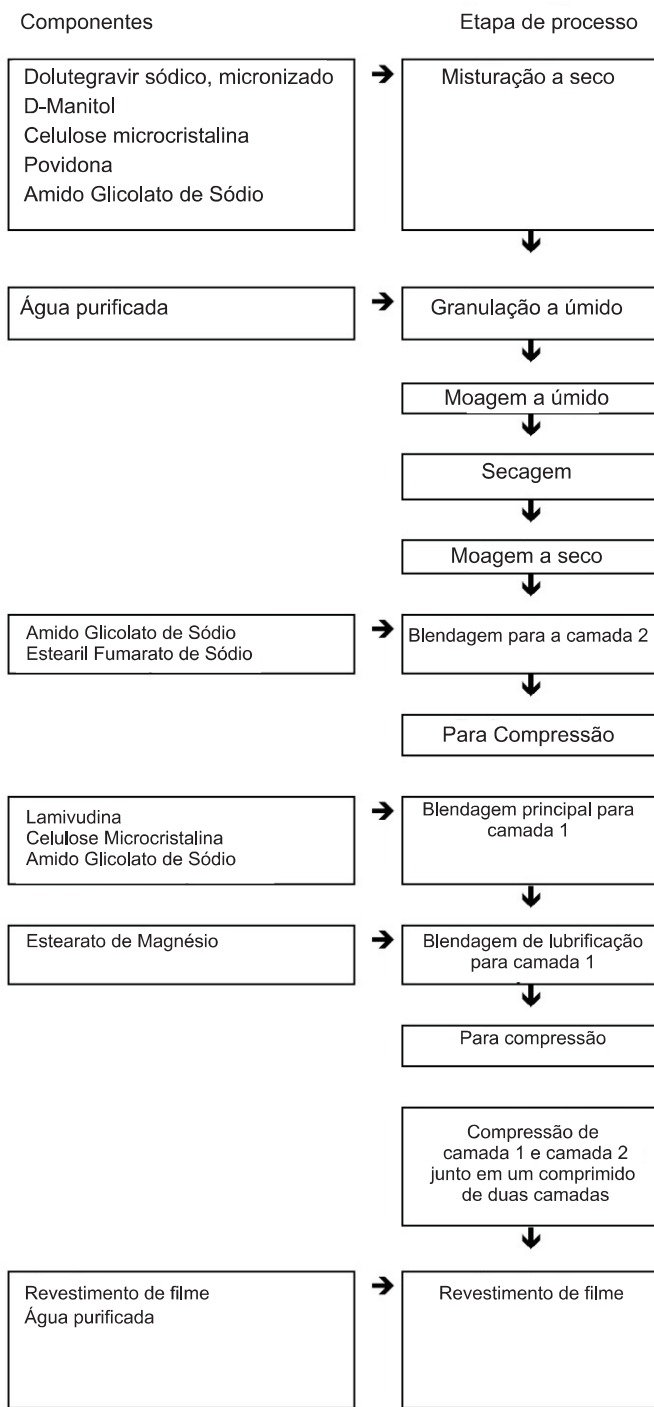


FIG. 2

Fluxograma do processo de fabricação para comprimidos de duas camadas



RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDO EM BICAMADAS"**.

A presente invenção refere-se a uma formulação em comprimido em bicamadas compreendendo o inibidor da transferência de fita da HIV integrase dolutegravir, com o inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo lamivudina.