



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 360 336**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**C07D 213/42** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **08780880 .4**

⑯ Fecha de presentación : **20.06.2008**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **2178511**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

⑭ Título: **Composiciones en comprimidos que contienen atazanavir.**

⑩ Prioridad: **22.06.2007 US 945706 P**

⑬ Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, New Jersey 05843-4000, US**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOP: **03.06.2011**

⑭ Inventor/es: **Koo, Otilia May Yue;  
Nikfar, Faranak y  
Diaz, Steven**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **03.06.2011**

⑬ Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 336 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

Composiciones en comprimidos que contienen atazanavir

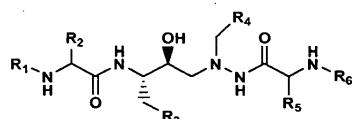
**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, procesos, y procedimientos de tratamiento.

5 **Antecedentes de la invención**

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se ha identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA), una enfermedad grave caracterizada por la destrucción del sistema inmune y la incapacidad de combatir las infecciones oportunistas que amenazan la vida.

10 Patente de Estados Unidos Nº 5.849.911, de Fässler et al., divulga una serie de inhibidores de la proteasa de VIH azapeptida (que incluye atazanavir) que tiene la estructura



en la que

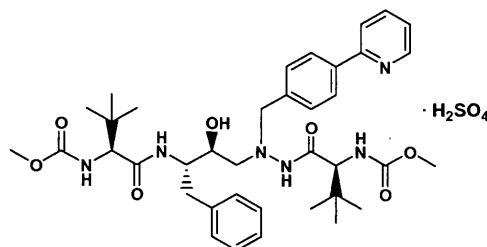
R<sub>1</sub> es alcoxycarbonyl inferior,

R<sub>2</sub> es alquilo inferior secundario o terciario o alquilitio inferior-alquilo inferior,

15 R<sub>3</sub> es fenilo que está no sustituido o sustituido uno o más radicales alcoxi inferior, o C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo,

R<sub>4</sub> es fenilo o ciclohexilo cada uno sustituido en la posición 4 por heterociclo no saturado que está unido por medio de un átomo de carbono en el anillo, tiene entre 5 y 8 átomos de anillo, contiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre, oxígeno, azufre, sulfinilo (-SO<sub>2</sub>) y sulfonilo (-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>) y está no sustituido por alquilo inferior o por fenil-alquilo inferior, R<sub>5</sub>, independientemente de R<sub>2</sub>, tiene uno de los significados mencionados para R<sub>2</sub>, y R<sub>6</sub>, independientemente de R<sub>1</sub>, es alcoxycarbonyl inferior, o su sal, siempre que al menos un grupo que forma sal está presente que incluye diversas de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

20 Patente de Estados Unidos Nº 6.087.383, de Singh et al., divulga la sal bisulfato del azapéptido inhibidor de la proteasa de VIH conocido como atazanavir que tiene la estructura



25 (mencionada en el presente documento como "bisulfato de atazanavir" o "sulfato de atazanavir").

Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, divulga procedimientos para preparar el inhibidor de la proteasa de VIH bisulfato de atazanavir y sus formas novedosas.

La combinación de raltegravir (MK-0518) y atazanavir en el tratamiento de VIH se divulga en: MK-0518. VIH Integrase Inhibitor. Drugs of the Future 2007, 32 (2): 118 - 122.

30 Atazanavir está comercialmente disponible con prescripción médica de Bristol-Myers Squibb Company, Nueva York, con el nombre comercial REYATAZ® (sulfato de atazanavir) para el tratamiento de VIH. Aprobado en 2003 por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos., REYATAZ® (sulfato de atazanavir) está actualmente disponible en forma de cápsulas de 100 miligramos ("mg"), 150 mg, 200 mg, y 300 mg. La demanda por parte de los pacientes de REYATAZ® (sulfato de atazanavir) ha sido sustancial y continúa creciendo.

Actualmente, sulfato de atazanavir no está comercialmente disponible en forma de comprimido. Aunque a menudo es deseada la distribución de medicinas en forma de cápsula, la administración en forma de comprimido puede ser ventajosa. Por ejemplo, los comprimidos pueden proporcionar: riesgo reducido a la alteración; facilidad de deglución; dosis fácilmente divisibles; y la capacidad de combinar fármacos en una combinación de dosis fija en comprimidos de una sola capa o de múltiples capas, por ejemplo, comprimidos de dos capas.

5

### Sumario de la invención

La invención abarca comprimidos que contienen raltegravir y sulfato de atazanavir, opcionalmente con otros agentes activos, por ejemplo, agentes anti-VIH. Los comprimidos comprenden gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragránular.

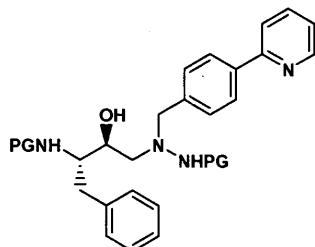
10 Por la presente invención, ahora es posible proporcionar comprimidos de atazanavir en una forma de comprimido. De acuerdo con la presente invención, se combina un lubricante con sulfato de atazanavir durante la preparación de los gránulos. De manera sorprendente, los comprimidos formados a partir de los gránulos pueden tener propiedades de disolución de comprimido deseables y propiedades de procesamiento deseables durante la fabricación.

15 **Descripción detallada de la invención**

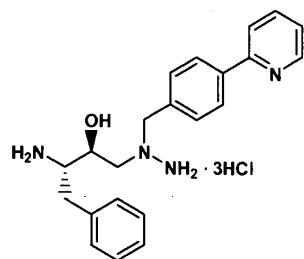
De acuerdo con la presente invención, el procedimiento en el que se prepara sulfato de atazanavir no es crítico.

Típicamente, el sulfato de atazanavir está presente como Forma A, Forma E3 o Patrón C, preferiblemente en particular en forma farmacéuticamente aceptable. A menudo, las formas cristalinas de atazanavir y sus sales están en forma sustancialmente pura. Estas formas se divultan en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº 20 US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005. El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y / o formas de dosificación que están, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuado para poner en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, y otros problemas complicaciones de problemas correspondientes a la relación beneficio riesgo. El término "sustancialmente puro" 25 significa un compuesto que tiene una pureza química de al menos aproximadamente 90 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 95 % en peso, más preferiblemente al menos aproximadamente 98 % en peso del compuesto menos de aproximadamente 10 % en peso, preferiblemente menos de aproximadamente 5 % en peso, y más preferiblemente menos de aproximadamente 2 % en peso de otros compuestos que tiene una estructura química diferente de la del compuesto.

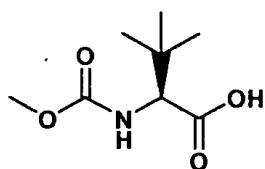
30 En un procedimiento adecuado, atazanavir en la forma de su base libre se puede preparar tratando una solución de una sal triamina protegida de la estructura



35 (en la que PG representa un grupo protector tal como t-butiloxicarbonilo (Boc) o trifluoroacetilo, preferiblemente Boc, con un ácido, preferiblemente ácido clorídrico (en la que se usa Boc), o una base (en la que se usa trifluoroacetilo) en la presencia de un disolvente orgánico tal como cloruro de metíleno, tetrahidrofurano, o metanol, dicho disolvente es preferiblemente cloruro de metíleno, a una temperatura dentro del intervalo entre 25 y aproximadamente 50°C, preferiblemente entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40°C, para formar la sal de ácido de triamina, preferiblemente la sal de cloruro de hidrógeno de la estructura

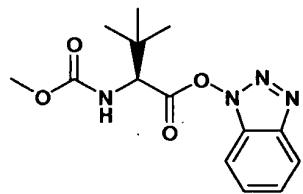


y sin aislar la sal de ácido de triamina, hacer reaccionar la sal de ácido de triamina con un éster activo de un ácido de la estructura

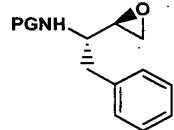


5

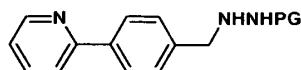
preferiblemente el éster activo de la estructura



- 10 en la presencia de una base tal como  $K_2HPO_4$ , diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, carbonato de sodio, o carbonato de potasio, preferiblemente  $K_2HPO_4$ , en la presencia de un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, una mezcla de acetato de etilo y acetato de butilo, acetonitrilo o acetato de etilo, preferiblemente cloruro de metileno, a una temperatura dentro del entre aproximadamente 25 y aproximadamente 50°C, preferiblemente entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40°C para formar base libre de atazanavir.
- 15 El material de partida de triamina protegido se puede preparar haciendo reaccionar el epóxido



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



20

en la que PG es preferiblemente Boc en la presencia de alcohol isopropílico de otro alcohol tal como etanol o butano!

Un procedimiento adecuado para preparar los cristales de la Forma A de sal sulfato de atazanavir, se emplea una técnica de cristalización cúbica modificada en la que la base libre de atazanavir se disuelve en un disolvente

5 orgánico en el que la sal sulfato de atazanavir es sustancialmente insoluble e incluye acetona, una mezcla de acetona y N-metil pirrolidona, etanol, una mezcla de etanol y acetona y similares, para proporcionar una solución que tiene una concentración de base libre de atazanavir dentro del intervalo entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 9,7% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 6,9 y aproximadamente 8,1% en peso de base libre de atazanavir.

10 La solución de base libre de atazanavir se calienta a una temperatura dentro del intervalo entre aproximadamente 35 y aproximadamente 55°C, preferiblemente entre aproximadamente 40 y aproximadamente 50°C, y se hace reaccionar con una cantidad de ácido sulfúrico concentrado (que contiene entre aproximadamente 5,95 y

15 aproximadamente 100% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) que reacciona con menos de aproximadamente 15%, preferiblemente entre aproximadamente 5 hasta menos de aproximadamente 12%, más preferiblemente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10% en peso de base libre de atazanavir total. De este modo, la solución de base libre de atazanavir de partida inicialmente reaccionará con menos de aproximadamente 15%, preferiblemente entre

aproximadamente 5 y aproximadamente 12%, en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico a emplear. Durante la

reacción, la mezcla de reacción de mantiene a una temperatura dentro del intervalo entre aproximadamente 35 y

aproximadamente 55°C, preferiblemente entre aproximadamente 40 y aproximadamente 50°C.

20 La reacción se deja que continúe durante un período entre aproximadamente 12 y aproximadamente 60 minutos, preferiblemente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos.

La mezcla de reacción se siembra con cristales de sulfato de atazanavir de la Forma A que emplean una cantidad de semillas dentro del intervalo entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 80% en peso, preferiblemente entre

25 aproximadamente 3 y aproximadamente 8% en peso, en base al peso de la base libre de atazanavir que queda en la mezcla de reacción mientras que se mantiene en la mezcla de reacción a una temperatura dentro del intervalo entre aproximadamente 35 y aproximadamente 55°C, preferiblemente entre aproximadamente 40 y

aproximadamente 50°C.

La reacción se deja que continúe hasta que comienza la cristalización. Después de esto, se añade ácido sulfúrico en múltiples fases a una tasa creciente de acuerdo con la ecuación cúbica como sed ha descrito en la Publicación

30 de Patente de Estados Unidos Nº US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005, para formar sulfato de atazanavir que tras secado produce los cristales de Forma A.

El tamaño de particular de cristal y morfología de la sal de sulfato de atazanavir formada son dependientes de la velocidad de adición del ácido sulfúrico, que determina la velocidad de cristalización. Se ha encontrado que una

35 técnica de cristalización "cúbica" modificada (ácido añadido a una velocidad de creciente de acuerdo con una ecuación cúbica) proporciona relativamente mayores, cristales de sulfato de atazanavir más definidos, junto con un

intervalo de tamaño de partícula más definido y más finos, que una cristalización de velocidad constante de adición. La velocidad de ácido inicial lenta se ha mostrado que favorece del desarrollo de cristal durante la nucleación

secundaria. De este modo a medida que el área superficial aumenta con el tamaño de partícula, el lecho de la semilla es capaz de aceptar el incremento del caudal de ácido sin incluir la nucleación secundaria. La velocidad de

40 adición inicial lenta el tiempo para que los cristales se hagan más grandes, incrementando el tamaño medio. La cristalización cúbica proporciona una tarta de filtro menos comprensible, que ayuda en la eficacia de eliminación y lavado de las aguas madre, así como proporciona una más fácil eliminación del producto seco con menores grumos duros que el producto cristalizado con velocidad de adición constante.

El material del patrón C se puede preparar, por ejemplo, mediante exposición de los cristales de la Forma A a agua

45 seguido de secado: el material del patrón C también se puede formar mediante exposición de los cristales de la Forma A a alta humedad relativa de más de aproximadamente 95% de HR, preferiblemente entre aproximadamente 95 y aproximadamente 100% de HR (vapor de agua), durante al menos 24 horas, preferiblemente entre aproximadamente 24 y aproximadamente 48 horas. El material del patrón C también se puede formar mediante granulación en húmedo de la Forma A de sulfato de atazanavir para producir gránulos de sulfato

50 de atazanavir y después secando los gránulos.

La Forma E3 se puede preparar, por ejemplo, mediante suspensión de la base libre de atazanavir en etanol, tratando la suspensión con ácido sulfúrico concentrado empleando una relación molar de ácido: base libre en el

55 intervalo entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1.1:1, calentando la solución resultante a entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40°C, sembrando la solución con cristales de E3 húmedos en etanol de

de sulfato de atazanavir, tratando la mezcla con heptano (u otro disolvente tal como hexano o tolueno), filtrando, y

secando para producir la Forma E3 de sulfato de atazanavir (solvato de trietanol). La etapa de siembra empleará

una cantidad de semillas para efectuar la formación de cristales de E3, por ejemplo una relación molar de semillas de sulfato de atazanavir E-3: base libre dentro del intervalo entre aproximadamente 0,02:1 y aproximadamente 0,04:1.

5 Los detalles adicionales que conciernen a la preparación del sulfato de atazanavir adecuada para uso de acuerdo con la presente invención se divultan en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

10 La presente invención contempla el uso de cualesquiera ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, lubricantes, disgregantes, ligandos, cargas (también llamados "ayudantes de compresión"), tensioactivos, revestimientos de película, y disolventes. Los ejemplos de algunos de estos ingredientes se establecen más adelante y se divultan en más detalle en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, Segunda Edición, Ed. A. Wade y P. J. Weller, 1999, The Pharmaceutical Press, London, Inglaterra. La selección y cantidades de tales ingredientes a usar de acuerdo con la presente invención no son críticas y se pueden determinar por los expertos en la técnica.

15 Ejemplos de lubricantes adecuados para uso de acuerdo con la invención, pero no se limitan a, estearato de magnesio estearato, estearato de cinc, estearato de calcio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearil fumarato de sodio, benzoato de sodio, lauril sulfato sódico, monoestearato de glicerilo, palmito estearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, cera de carnauba, y polietilen glicol. De acuerdo con la invención, ingredientes también denominados "deslizantes" se pretende que se incluyan dentro del ámbito de lubricantes. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio, silicato de calcio, fosfato de calcio y talco.

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

25 Ejemplos de ligandos adecuados para uso de acuerdo con la invención, pero no se limitan a, goma arábiga, carbómero, dextrina, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, glucosa, lactosa, silicato de aluminio y potasio, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, polivinil pirrolidona, almidón de maíz, almidón pregelatizado, ácido algínico, alginato de sodio, zeína, cera de carnauba, parafina, 30 espermaceti, polietilenos y cera microcristalina.

Ejemplos de cargas adecuados para uso de acuerdo con la invención, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, almidón, almidón pregelatizado, dextrosa, dextrina, manitol, fructosa, xilitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, sales inorgánicas tales como carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato cálcico tribásico, 35 sulfato de calcio, dextrina/dextratos, maltodextrina, azúcares compresibles, azúcar de pastelero, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, caolín, maltodextrina, polimetacrilatos, cloruro de potasio, cloruro de sodio, sacarosa, esferas de azúcar y talco.

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

Un aspecto de la invención proporciona un gránulo que comprende sulfato de atazanavir y un lubricante intragranular, teniendo dicho gránulo una sección interior y una superficie exterior y en la que al menos una parte del lubricante intragranular está presente en la sección interior del gránulo, es decir, dentro del gránulo. La sección interior del gránulo se define por un espacio que tiene un volumen dentro del gránulo. Típicamente, el volumen del espacio es al menos 10% del volumen total del gránulo, más típicamente al menos 50% del volumen total del gránulo, e incluso más típicamente al menos 80% del volumen total del gránulo. Para propósitos de clarificación, el espacio ocupado por la sección interna del gránulo no se debe confundir con el espacio vacío. Se ocupa por el sulfato de atazanavir, lubricante intragranular, y opcionalmente otros ingredientes.

50 Típicamente, el gránulo comprende entre aproximadamente 0,1 y 15% del lubricante intragranular, más típicamente entre aproximadamente 1 a 5% del lubricante intragranular en base al peso total del gránulo.

Típicamente el gránulo comprende entre aproximadamente 10 y 99,9% del sulfato de atazanavir, más típicamente entre aproximadamente 30 y 90% del sulfato de atazanavir en base al peso total del gránulo.

El gránulo puede además comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 1 y 20%, en base al peso total del gránulo, de disgregante.

El gránulo puede opcionalmente además comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 0 y 20%, en base al peso total del gránulo, de un ligando.

El gránulo puede además comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 1 y 20%, en base al peso total del gránulo, de una carga.

5 La presente invención además abarca una composición que comprende una diversidad de gránulos. Tal composición puede existir en recipientes, por ejemplo, cuando los gránulos se preparan en un lugar de fabricación y se comprimen en otro lugar.

10 En un aspecto de la invención, se proporciona un comprimido que comprende gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragránular, teniendo dichos gránulos una sección interior y una superficie exterior y en la al menos una parte del lubricante intragránular está presente en la sección interior de los gránulos.

Típicamente, el comprimido comprende entre aproximadamente 0,1 y 10% del lubricante intragránular, más típicamente entre aproximadamente 0,5 y 8% del lubricante intragránular, en base al peso total del comprimido.

Típicamente, el comprimido comprende entre aproximadamente 10 y 99,9% del sulfato de atazanavir, más típicamente entre aproximadamente 30 y 90% del sulfato de atazanavir, en base al peso total del comprimido.

15 El comprimido comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de atazanavir, presente en forma de sulfato de atazanavir. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo que es suficiente para mostrar un beneficio al paciente significativo, por ejemplo, una reducción sostenida en la carga viral. En general, los objetivos de tratamiento son la supresión de carga viral, restablecimiento y conservación de la función inmunológica, calidad de vida mejorada, y reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada con VIH.

20 Cuando se aplica a un individuo el ingrediente activo, administrado solo, el término se refiere al ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, si se administra en combinación, en serie o simultáneamente. El término "paciente" incluye tanto seres humanos como otros mamíferos. La dosis típica de atazanavir a administrar a pacientes, por ejemplo seres humanos de aproximadamente 70 kilogramos ("kg") de peso corporal, está entre

25 aproximadamente 3 miligramos ("mg") y aproximadamente 1,5 gramos ("g"), preferiblemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1,25 g, por ejemplo entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 600 mg por persona al día, dividida preferiblemente en 1 a 4 dosis individuales que pueden, por ejemplo, ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis de adulto. La presente invención también abarca el tratamiento de infección por VIH en un paciente, que comprende la administración al paciente de

30 una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido de la invención.

Típicamente, el comprimido comprende entre aproximadamente 1 y 20%, más típicamente entre aproximadamente 2 y 12%, en base al peso total del comprimido, de un disgregante.

Típicamente, el comprimido comprende entre aproximadamente 0 y 10%, más típicamente entre aproximadamente 0,2 y 6%, en base al peso total del comprimido, de un ligando.

35 Típicamente, el comprimido comprende entre aproximadamente 5 y 90%, más típicamente entre aproximadamente 15 y 40%, en base al peso total del comprimido, de una carga.

Típicamente, el comprimido comprende entre aproximadamente 0,1 y 3%, más típicamente entre aproximadamente 0,2 y 1.5%, en base al peso total del comprimido, de un lubricante extragránular.

40 Ejemplos del lubricante intragránular en este aspecto se seleccionan entre ácido esteárico, dióxido de silicio y sus mezclas. Un ejemplo del lubricante extragránular es estearato de magnesio.

Los comprimidos de la presente invención también pueden estar revestidos de película. La concentración de revestimiento de película puede variar hasta aproximadamente 10% para complementar la cantidad de fármaco, y preferiblemente aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3,5%. Las suspensiones de revestimiento típicas incluyen combinaciones de uno, dos o tres de los siguientes componentes: carboximetilcelulosa de sodio, cera de carnauba, celulosa acetato ftalato, alcohol cetílico, azúcar de pastelero, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, metilcelulosa, cera microscristalina, Opadry y Opadry II, polimetacrilatos, poli alcohol vinílico, goma laca, sacarosa, talco, dióxido de titanio, y zeína.

50 En otro aspecto de la invención, uno o más otros agentes que tienen actividad anti-VIH se incluyen en el comprimido. Como se usa en el presente documento, el término "actividad anti-VIH" significa que el agente tiene la eficacia contra en virus de VIH. Se pueden seleccionar otros agentes, por ejemplo, entre el grupo que consta de inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH de nucleósido, inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH no nucleósido, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la fusión de VIH, inhibidores de la unión de VIH,

inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, inhibidores de crecimiento o maduración de VIH, e inhibidores de la integrasa de VIH.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en la que es otro agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa de VIH de nucleósido seleccionado entre el grupo que consta de abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina,

5 estavudina, tenofovir, zalcitabina, y zidovudina, o su sal farmacéuticamente aceptable. Una combinación preferida con atazanavir es en la que los otros agentes son tenofovir fumarato de disoproxilo y emtricitabina. Una dosificación típica para el fármaco Truvada™ (emtricitabina - disoproxilo fumarato de tenofovir) es emtricitabina 200 mg más tenofovir 300 mg un comprimido una vez al día. Una dosificación típica para el fármaco Epzicor™ (abacavir-lamivudina) es 600 mg de sulfato de abacavir y 300 mg de lamivudina. Las dosificaciones adecuadas para la

10 terapia de combinación con atazanavir se puede determinar por los expertos en la técnica.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en la que el otro agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa de VIH no nucleósido seleccionado entre el grupo que consta de delavirdina, efavirenz, nevirapina y UK 453061 o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en la que el otro agente es un inhibidor de la proteasa de VIH

15 seleccionado entre el grupo que consta de amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir, o su sal a farmacéuticamente aceptable. Ritonavir es un fármaco preferido a usar en combinación con sulfato de atazanavir como otro agente que tiene actividad anti-VIH. Sin embargo, ritonavir se usa más comúnmente como un agente de refuerzo para otro fármaco, por ejemplo, atazanavir. Cuando se proporciona como

20 un refuerzo de inhibidor de proteasa, la dosificación típicamente varía entre 100 - 400 mg dos veces al día o, si se usa como una parte de un régimen una vez al día, 100 - 200 mg una vez al día.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en la que el otro agente es un inhibidor de fusión de VIH seleccionado entre enfuvirtida o T-1249, o su sal a farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el comprimido en la que el otro agente es un inhibidor CCR5 seleccionado entre el

25 grupo que consta de maraviroc, Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140, PF-232798 y UK-427,857, o su sal farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la invención, el comprimido incluye el inhibidor de integrasa raltegravir, o su sal a farmacéuticamente aceptable. El nombre químico de la sal de potasio es sal monopotásica de N-[(4-fluorofenil)metyl]-1,6-dihidro-5-hidroxi-1- metil-2-[1-metil-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino]etil]-6-oxo-4-pirimidinacarboxamida. Raltegravir se divulga, por ejemplo, en el documento WO 2003/035077 publicado el 1 de mayo de 2003 y Drugs of the Future 2007, 32(2): 118 - 122, Y Wang., et al. Las dosificaciones típicas para raltegravir en monoterapia son 100, 200, 400, y 600 mg proporcionadas dos veces al día. Las dosificaciones adecuadas para terapia de combinación con atazanavir se pueden determinar por los expertos en la técnica.

La Tabla I incluye algunos agentes útiles en el tratamiento de SIDA e infección de VIH que pueden ser adecuados para uso de acuerdo con esta invención como los otros agentes que tienen actividad anti-VIH, así como otros

35 fármacos que se pueden administrar conjuntamente.

Tabla 1.

ANTIVIRALES		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
097 (inhibidor de la transcriptasa inversa de VIH no nucleósido)	Hoechst/Bayer	Infección de VIH, SIDA, ARC
Amprenavir 141 W94 GW 141 (inhibidor de proteasa)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC
Abacavir (1592U89) GW 1592 (inhibidor de TA)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección de VIH, SIDA, ARC

(CONT)		
AD-519	Tanox Biosystems	Infección de VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles CA)	Infección de VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA
VIH de Interferón alfa en combinación p/Retrovir	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Karposi
Ansamycin LM 427	Laboratorios Adria (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa lábil al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección de VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'1 Cancer Institute	Enfermedades asociadas a SIDA
BMS-232623 (CGP-73547) (Inhibidor de la proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61755) (inhibidor de proteasa)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección de VIH, SIDA, ARC
CI-1012	Warner-Lambert	Infección de VIH
Cidofovir	Gilead Science	CMV retinitis, herpes, papilomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma Estados Unidos	Infección de VIH
Globina immune a Citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citoveno	Syntex	Amenazador de la visión
Ganciclovir		CMV periférico, retinitis CMV
Delaviridina (inhibidor de RT)	Pharmacia - Upjohn	Infección de VIH, SIDA, ARC
Sulfato de Dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Dideoxycytidina	Hoffman La Roche	Infección de VIH, SIDA, ARC
ddC Dideoxycytidina	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450 (inhibidor de proteasa)	AVID (Camden, NJ)	Infección de VIH, SIDA, ARC
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-Cloro- 4- (S)-ciclopropiletilenil-4-(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE(inhibidor de la RT no nucleósido)	DuPont Merck	Infección de VIH, SIDA, ARC
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	infección de VIH
Emtricitabina (Emtriva®) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infección de VIH, SIDA

## (CONT)

Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
FTC (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Universidad de Emory	Infección de VIH, SIDA, ARC
GS 840 (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infección de VIH, SIDA
HBY097 (inhibidor de la RT no nucleósido)	Hoechst Marion Roussel	Infección de VIH, SIDA, ARC
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección de VIH, SIDA, ARC
Interferón Beta recombinante humano	Triton Biosciences (Almeda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa- n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección de VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI 272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas a VIH
Lamivudine, 3TC (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Glaxo Wellcome	Infección de VIH, SIDA, ARC, también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	infección de CMV
Nelfinavir (inhibidor de proteasa)	Agouron Pharmaceuticals	Infección de VIH, SIDA, ARC
Nevirapina (inhibidor de RT)	Boehringer Ingelheim	Infección de VIH, SIDA, ARC
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia de octapéptidos del péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección de VIH, otras infecciones de CMV
PNU 140690 (inhibidor de la proteasa)	Pharmacia Upjohn	Infección de VIH, SIDA, ARC
Probucol	Vyrex	Infección de VIH, SIDA
RBC- CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección de VIH, SIDA, ARC
Ritonavir (inhibidor de la proteasa)	Abbott	Infección de VIH, SIDA, ARC
Saquinavir (inhibidor de la proteasa)	Hoffmann - LaRoche	Infección de VIH, SIDA, ARC
Stavudina; d4T Didehidrodeoxitimidina	Bristol-Myers Squibb	Infección de VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	HSV Genital e infecciones de CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección de VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann -LaRoche	Infección de VIH, SIDA, ARC, con AZT

(CONT)		
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infeción de VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Karposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxil, sal fumarato (Viread®) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	Gilead	Infeción de VIH, SIDA
Combivir® (inhibidor de la transcriptasa inversa)	GSK	Infeción de VIH, SIDA
abacavir succinato (o Ziagen®) (inhibidor de la transcriptasa inversa)	GSK	Infeción de VIH, SIDA
Fuzeon (Enfuvirtide, T-20)	Roche/Trimeris	Infeción de VIH, SIDA, inhibidor de la fusión viral
Trizivir®		Infeción de VIH, SIDA
Kaletra®	Abbot	Infeción de VIH, SIDA, ARC

INMUNOMODULADORES		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth -Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Karposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infeción de VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloqueo de fusión de VIH con células CD4+
Interferón Gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulador de la colonia de Granulocitos Macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulador de la colonia de Granulocitos Macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulador de la colonia de Granulocitos Macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulador de partículas del núcleo de VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 interleuquina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 interleuquina-2	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA, ARC, VIH en combinación con AZT
IL-2 interleuquina-2 (aldesluquina)	Chiron	SIDA, incremento en los recuentos de células CD4
Globulina Inmune Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT

(CONT)		
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, Sarcoma de Karposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, Sarcoma de Karposi, ARC, PGL
Carbamato de Imutiol Dietil Ditio	Instituto Merieux	SIDA, ARC
Interferón alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Karposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido Factor estimulador de la colonia de Granulocitos	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Sarcoma de Karposi, SIDA, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	inmunoterapéutico
rCD4 CD4 Humano Soluble Recombinante	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 Humano Soluble Recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón alfa-2a	Hoffman-La Roche en combination con AZT	Sarcoma de Karposi, SIDA, ARC
SK&F 106528 Soluble T4	Smith Kline	Infección de VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección de VIH
Factor de necrosis tumoral, TNF	Genentech	ARC, en combinación con interferón gamma

ANTIINFECCIOSOS		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Ornidyl Eflornithine	MerrellDow	PCP
Isetionato de Pentamidina (1M & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de Pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Epiramicina	Rhone-Poulenc	Cryptosporidial

(CONT)		
Intraconazole-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner -Lambert	PCP
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Karposi
Eritropoetina Recombinante Humana	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada a terapia por AZT
Hormona de crecimiento humana recombinante	Serono	Debilitación relacionada con el SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada a SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Debilitación relacionado con el SIDA
Nutrición entérica total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y mala absorción relacionada con SIDA

El raltegravir se puede incluir dentro de la misma fase como el sulfato de atazanavir o su formulación, es decir, como un comprimido monolítico, o se puede incluir dentro de otra fase, es decir, un comprimido de capas múltiples. Cuando se incluye en un comprimido monolítico, el raltegravir se puede mezclar de manera intragrangular con el

5 sulfato de atazanavir o su formulación o añadirse de manera extragrangular. Cuando se incluye un comprimido de capas múltiples, el sulfato de atazanavir está en una capa y el raltegravir está en otra capa, por ejemplo, bicapa. De manera alternativa, cuando más que tiene actividad anti-VIH se combina con sulfato de atazanavir, por ejemplo, ritonavir, emtricitabina y tenofovir, en un comprimido de capas múltiples, puede ser deseable para separar ciertos agentes mediante incorporación en capas separadas.

10 Los gránulos se pueden preparar mediante un procedimiento para preparar gránulos que comprende:

(a) mezclar sulfato de atazanavir y un lubricante intragrangular para una primera mezcla;

(b) granular (por ejemplo, mediante granulación en húmedo) la primera mezcla en la presencia de un fluido (por ejemplo, agua, etanol, solución de hidroxipropil celulosa, espuma de hidroxipropil celulosa, solución de povidona) para formar gránulos húmedos;

15 (c) retirar al menos una parte del líquido de los gránulos húmedos para formar gránulos secos. Típicamente, el procedimiento además comprende el ajuste de tamaño (por ejemplo, molienda) el granulado en seco para formar gránulos con ajuste de tamaño, comprimir los gránulos con ajuste de tamaño en un comprimido y revestir el comprimido con un revestimiento de película para formar un comprimido revestido.

20 La granulación en húmedo se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando mezcladores de granulación, tal como un mezclador de granulación de alta cizalla Fielder 10 I, un granulador de baja cizalla de tambor o cubeta, y un granulador de lecho fluido. Granulación también se puede llevar a cabo mediante granulación en seco (sin fluido) usando un procedimiento de granulación por rodillo. Una técnica preferida para llevar a cabo la etapa de granulación de acuerdo con la presente invención es utilizar una espuma con aire acuosa como se divulga en la Patente de Estados Unidos Nº 7.011.702 emitida el 14 de marzo de 2006. La etapa de secado se puede llevar a

25 cabo, por ejemplo, usando un secador de lecho fluido Glatt WSG-15 o un secador de bandeja. La reducción de la etapa de reducción de tamaño (por ejemplo, molienda) se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando molinos tal como un molino Comil o Fitz. Las etapas de mezcla se pueden llevar a cabo en un mezclador en V o un mezclador de bandas. La etapa de compresión para formar el comprimido se puede realizar, por ejemplo, usando una diversidad de prensas incluyendo una prensa beta, prensa F de una sola estación o una Korsch de 6 estaciones.

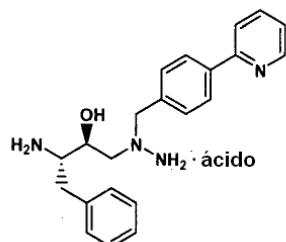
30 El revestimiento de película se puede realizar, por ejemplo, en un revestidor de Columna Glatt o un revestidor Hi más pequeño (cubeta de 9" (22,86 cm) 12" (30,86 cm)).

Los siguientes ejemplos son ejemplos de referencia.

**Ejemplo de referencia 1**

**1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[N-(metoxicarbonil)-L-terc-leucinil]amino}-4-(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano, Sal sulfato (Forma A) (Sulfato de atazanavir - Forma A)**

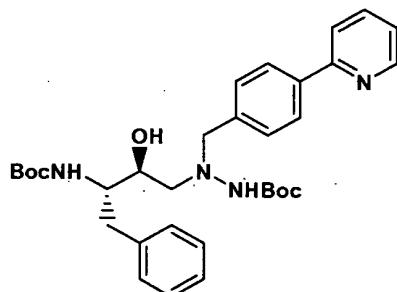
A.



5

**(1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis[terc-butiloxicarbonil]amino)-4(5)- hidroxi-6-fenil-2-azahexano. 3HCl (Sal 3HCl de Triamina)**

A un matraz de fondo redondo de 1000 ml de 3 bocas equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno y sonda de temperatura se añade la triamina protegida 1-[4-(piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis[terc- butiloxicarbonil]amino]-4(S)-hidroxi-6- fenil-2-azahexano

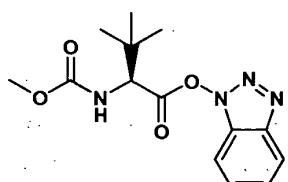


(100 g, 0,178 mol), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml; 5 ml/g de entrada de triamina protegida) (preparada como se divulga en Z. Xu et al., Process Research and Development for an Efficient Synthesis of the VIH Protease inhibitor BMS-232,632, Organic Process Research and Development, 6, 323 - 328 (2002)) y la suspensión resultante se agita mientras se mantiene la temperatura a entre aproximadamente 5 y aproximadamente 22°C.

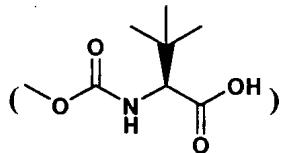
Se añade ácido clorhídrico concentrado (68 ml, 0,82 moles, 4,6 eq.) a la mezcla de reacción a una tasa tal que la temperatura de la mezcla de reacción permanezca entre 5 y 30°C. La mezcla de reacción se calienta hasta 30 a 40°C y se agita hasta que la reacción se juzga completa mediante ensayo de HPLC.

Se añade agua (70 - 210 ml, 0,7 - 2,1 ml/g entrada de triamina protegida) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y las fases se dejaron separar. El producto superior, aceite acuoso rico en (sal de triamina.3HCl) se transfiere a un embudo de decantación.

B.



**(Éster activo de N-metoxicarbonil-L-terc-leucina**



A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 3000 ml equipado con agitador mecánico, embudo de decantación, entrada de nitrógeno, y sonda de temperatura se añade N-metoxicarbonil-L-terc-Leucina (77,2 g, 0,408 mol, 2,30 eq.), 1- hidroxibenzotriazol (HOBT) (60,8 g, 0,450 mol, 2,53 eq.), y N-ethyl N'-dimetilaminopropil carbodiimida (EDAC) (82,0 g, 0,430 mol, 2,42 eq.), seguido de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (880 ml; 8,8 ml/g de entrada de triamina protegida) y la mezcla se agita a temperatura ambiente (18 - 25°C) hasta que la formación del éster activo se completa, como se juzga por HPLC.

5 **C. 1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis-{[N-(metoxicarbonil)-L-ter-leucinil]amino}-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano (base libre de atazanavir)**

10 Fosfato potásico dibásico anhídrico ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ; 226 g, 1,30 mol, 7,30 eq. de triamina protegida) se disuelve en 1130 ml de agua (11.3 ml/g de amina protegida; 5 ml/g de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ).

La solución de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  se añade a la solución de éster activo preparada en la Parte B. A la mezcla agitada de éster activo/  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  acuoso se añade una solución de la sal de cloruro de hidrógeno de la Parte A durante un período de 1,5 a 2,0 h mientras se mantiene la agitación y una temperatura entre 5 y 20°C.

15 Después que la adición de la solución de la sal de cloruro de hidrógeno de la Parte A está completa, la mezcla de reacción (reacción de acoplamiento) se calienta hasta 30 - 40°C y se agita hasta que reacción de acoplamiento se juzga completa por ensayo de HPLC.

La mezcla de acoplamiento se enfriá hasta 15 a 20°C y la fase inferior, orgánica rica en producto se separa de la fase superior, acuosa separada.

20 La fase orgánica rica en producto se lava con 1M de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (880 ml; pH = 1,5; 8,8 ml/g de entrada de triamina protegida; 5 moles eq. de triamina protegida), se deja que se separen las fases, y se retira la fase acuosa usada.

La fase orgánica rica en producto lavada se agita con 0,5 N NaOH (800 ml; 8 ml/g de entrada de triamina protegida) hasta que el ensayo de HPLC de la fase orgánica rica muestra que los ésteres activos están por debajo de 0.31.1. cada una. Se deja que las fases se separen y se retira la fase acuosa usada.

25 La fase orgánica rica se lava con 5% de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (450 ml, 4,5 ml/g de entrada de triamina protegida; pH = 4,3), se deja que se separen las fases y se retira la fase acuosa usada.

La fase orgánica rica se lava con 10 % p/v de NaCl (475 ml, 4,75 ml/g de entrada de triamina protegida) y se retira la fase acuosa usada.

30 La concentración de la solución de base libre de título es 120 a 150 mg/ml con un rendimiento calculado en curso de 95 - 100 mol%.

#### **D. Cambio de disolvente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ en Acetona/N-Metilpirrolidona**

A la solución de la base libre de la Parte C rica en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3000 ml, 3equipado con agitador mecánico, sonda de temperatura, y condensador de destilación, se añade N-metilpirrolidona (148 ml; 1,25 ml/g de la base libre de la Parte C en un ensato de cuantificación en curso). La solución se concentra hasta

35 aproximadamente 360 ml (2,5 - 3,5 ml/g de la base libre de la Parte C) usando una temperatura de la camisa de 70°C o menos; 500 ml de acetona (4 - 5 ml/g de la base libre de la Parte C) se añade a la solución concentrada y la mezcla se destila hasta un volumen de aproximadamente 400 ml o menos.

La adición y destilación de acetona se repitieron hasta que el ensayo en curso indicó que el nivel de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  había alcanzado el punto final diana. En el volumen de cristalización, el contenido de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en la solución orgánica rica

40 es 0,77 v/v %. Se añade acetona a la solución de base libre concentrada hasta que alcance una solución total de 16 ml/g de base libre. La temperatura del baño se mantiene a 40 - 50°C para evitar la cristalización de la base libre. La solución se filtra finamente a través de un filtro de 10 micrómetros o filtro más fino mientras se mantiene la temperatura a 40 a 50°C. El filtro fino se enjuaga con acetona (125 ml, 1,0 ml/g de base libre) y el enjuague se añade a la solución rica de acetona de base libre /N-metilpirrolidona que se usa en la siguiente etapa.

**E. Sal sulfato de 1-[4-(Piridin-2-il)fenil]-5(S)-2,5-bis{[-(metoxicarbonil)-L-terc-leucinil]amino}-4(S)-hidroxi-6-fenil-2-azahexano**

Aproximadamente 10% (2 g) de la carga total de ácido sulfúrico concentrado (19 g, 1,10 eq.) se añade a la solución de acetona de base libre / N-metilpirrolidona de la Parte D, mientras se mantiene la temperatura a 40 - 50°C, mediante la adición por debajo de la superficie.

La mezcla de reacción se siembra con 5,0 % en peso (de base libre en solución calculada) de sal sulfato. La mezcla sembrada se agita a 40 - 50°C durante al menos 30 minutos tiempo durante el cual la sal sulfato comenzó a cristalizar como se evidencia mediante incremento de la mezcla en opacidad durante este tiempo.

El ácido sulfúrico remanente (17,8 g) se añade durante aproximadamente 5 h en las cinco fases de acuerdo con el siguiente protocolo, definido por una ecuación cúbica, mientras se mantiene la temperatura a 40 - 50°C. La velocidad de cada fase de adición se determina de acuerdo con la ecuación cúbica descrita en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005

Después que la adición de  $H_2SO_4$  está completa, la suspensión se enfriá hasta 20 - 25°C durante al menos 1 h con agitación. La suspensión se agita a 20 - 25°C durante al menos 1 h. La sal sulfato se filtra y se recicla las aguas madre según se necesite para efectuar la transferencia completa. La torta del filtro se lava con acetona (5 - 10 ml/g de base libre; 1200 ml de acetona). La sal sulfato se seca a NMT 55°C a vacío hasta que LOD <1% para producir un material cristalino.

Detalles adicionales en la preparación y caracterización de este compuesto se divulga en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

**20 Ejemplo de referencia 2**

**Sulfato de atazanavir - Material de Patrón C**

**Procedimiento A:**

Los cristales de la Forma A de sulfato de atazanavir (preparada como se divulga en el Ejemplo 1) (25,33 g) se suspendieron en 200 ml de agua y la mezcla se agita mecánicamente para producir un gel espeso que se seca.

**25 La mezcla seca se muele con una espátula para producir el material del Patrón C.**

Detalles adicionales de la preparación y caracterización del compuesto se divulgán en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

**Procedimiento B:**

30 Cristales de la Forma A de sulfato de atazanavir se granula en húmedo usando una cantidad suficiente de agua (aproximadamente 40% p/p) en un mezclador-granulador adecuado. La mezcla húmeda se seca en un horno. El producto se clasifica por tamaño usando un tamiz adecuado.

Detalles adicionales de la preparación y caracterización de este compuesto se divulgán en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

**Ejemplo de referencia 3**

**35 Sulfato de atazanavir - Forma E3 (Solvato de Trietanol)**

Base libre de atazanavir (preparada como se divulga en el Ejemplo 1, Parte C) (3.0 g, 4,26 mmol) se suspende en, 200 de etanol de prueba seco (20,25 ml, 6.75 ml/g de base libre) in a, matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura, y un embudo de decantación de líquido ecualizador de presión.

40  $H_2SO_4$  concentrado (0,25 ml, 0,46 g, 4,69 mmol, 1,1 eq.) se añade a la suspensión de base libre de atazanavir que se mantiene a 20 - 25°C. La solución resultante (KF de 0,2 a 1,0% de agua) se filtra finamente (papel Whatman nº 1), el filtro se enjuaga con 2,25 ml de etanol absoluto y el enjuague añadido a la solución filtrada. La solución se calienta hasta 37°C y se siembra con 10 mg de sulfato de atazanavir amorfó derivado de los cristales de la Forma E3 (mediante exposición de los cristales de la Forma E3 a temperatura ambiente), y la mezcla se agita durante 15 min. Se añade heptano (380 ml, 8,25 ml/g de base libre) durante 1 hora. La mezcla de cristalización resultante se agita durante 8 h a 15 - 25°C. El sulfato de atazanavir cristalizado se filtra sobre un embudo Büchner. The product cake is washed with 184 ml (4 ml/g de base libre) de 1:1 de etanol: heptano. La torta del producto se lava con 46 ml

(1 ml/g de base libre) de heptano. El producto resultante se seca a vacío a 40 - 50°C hasta que tenía un valor de LOD = 0,97%.

Detalles adicionales de la preparación y caracterización de este compuesto se divultan en la Publicación de Patente de Estados Unidos Nº US20050256202A1, publicada el 17 de noviembre de 2005.

5 **Ejemplo de referencia 4**

**Comprimidos de Sulfato de atazanavir**

Para uso en los ejemplos restantes, sulfato de atazanavir se preparó siguiendo los procedimientos sustancialmente como se divultan en los Ejemplos 1 - 3.

Se preparó un comprimido que tiene una dosis de 300 mg (como base libre) que tiene la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal sulfato)	Intragrangular	56,9
Ácido esteárico		2,8
Celulosa microscristalina		7,4
Almidón glicolato de sodio		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,7
Celulosa microscristalina	Extragranular	23,65
Almidón glicolato de sodio		3
Crospovidona		2
Estearato de magnesio		0,75
Revestimiento: Opadry II, basado en un 3% de revestimiento		

10 La preparación de los comprimidos de sulfato de atazanavir se comenzó mezclando los ingredientes intragranaulares en un mezclador de tipo volteador, por ejemplo, mezclador en V, en un proceso de 3 etapas. En primer lugar, una parte de sulfato de atazanavir (12% del peso total de sulfato de atazanavir) y ácido esteárico se mezcló durante 125 revoluciones. En segundo lugar, el sulfato de atazanavir remanente se añadió y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar, celulosa microscristalina, almidón glicolato de sodio y crospovidona se añadieron y la mezcla se agitó adicionalmente durante 250 revoluciones.

15 La mezcla intragrangular se transfirió a un mezclador de alta cizalla, por ejemplo, 65 l de Diosna o Glatt-Fuji. Una solución de hidroxipropil celulosa ("HPC") se preparó y se transfirió a un generador de espuma (Dow Chemical Company) para preparar espuma de HPC. La calidad de espuma (expresado como: (solución de volumen de aire - volumen de HPC)/(volumen de aire) X 100) era mayor que 70%. El peso de HPC variaba entre 0,5 - 3 %p/p de peso seco de mezcla intragrangular, agua para preparar la solución de HPC variaba entre 30 - 38% p/p de peso seco de mezcla intragrangular. Granulación del polvo intragrangular con espuma de HPC se llevó a cabo a las siguientes velocidades de mezcla: velocidad de impulsión 90 - 200 RPM (dependiendo del tamaño de lote y tipo de mezclador de alta cizalla), 1300 - 1770 RPM de velocidad de corte. Despues de la finalización de la adición de la cantidad de solución HPC calculada como espuma, se llevó a cabo el amasado en húmedo sin la detención del mezclador de alta cizalla. En tiempo de amasado en húmedo variaba entre 0,5 - 2 min.

20 La granulación en húmedo se transfirió a un secador de lecho fluido y se secó hasta un nivel en el que la pérdida en el secado no era más de 4,5% p/p.

25 La granulación en seco se clasificó por tamaño través de un tamiz de 1 milímetro ("mm").

30 La granulación molida se mezcló con celulosa microscristalina y calculada, almidón glicolato de sodio y crospovidona en un mezclador de tipo volteo durante 250 revoluciones. Despues se añadió estearato de magnesio a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

La mezcla final resultante se comprimió después para obtener un peso de comprimido y dureza deseado (típico de acuerdo con los capítulos generales de la USP: <1216> Fiabilidad de Comprimido). La mezcla final también se puede usar para fabricar cualquier otra forma de dosificación tal como cápsulas, polvos en gránulo o gránulos.

5 Una suspensión de revestimiento de Opadry II (18% p/p de sólidos) se preparó para revestir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el proceso de revestimiento. Un revestidor (Glatt, Thomas Engineering, o Vector) se usó para revestir los comprimidos hasta una ganancia de peso de comprimido de 2 - 3.5 % p/p, que era suficiente.

10 Los comprimidos revestidos de película de sulfato de atazanavir tenían un excelente perfil de liberación, aproximadamente 95% después de 45 minutos, que es similar a cápsulas de Reyataz (sulfato de atazanavir), de acuerdo con los capítulos generales de la USP: <1092> EL PROCEDIMIENTO DE DISOLUCIÓN: DESARROLLO Y VALIDACIÓN, perfiles de disolución in vitro de productos de liberación inmediata típicamente muestran un incremento gradual que alcanza 85% a 100% a aproximadamente 30 a 45 minutos.

15 Los procedimientos alternativos para preparar los comprimidos incluyen, por ejemplo:

A) Procedimiento de mezcla de ingredientes intragrangular:

20 15. 1. Un procedimiento de mezcla de 2 etapas en un mezclador de tipo volteo. En primer lugar, una parte de sulfato de atazanavir (50% de peso total de sulfato de atazanavir) y ácido esteárico se mezcló durante 5 - 15 min. En segundo lugar, todo el sulfato de atazanavir remanente, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio y crospovidona se añadieron a la mezcla de sulfato de atazanavir/ácido esteárico y se mezclaron durante 10 min.

25 20. 2. Un procedimiento de mezcla de alta cizalla. En primer lugar, una parte de sulfato de atazanavir se mezcló con ácido esteárico en un mezclador de alta cizalla de tamaño adecuado (50 - 350 RPM de velocidad de impulsión). Despues, todo el sulfato de atazanavir remanente, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio y crospovidona se añadieron a la mezcla de sulfato de atazanavir/ácido esteárico y se mezclaron. De manera alternativa, se añadieron todos los ingredientes y se mezclaron en el mezclador de alta cizalla en la etapa 1.

30 B) Incorporación de HPC

25. 1. HPC se añadió en forma de un polvo seco y se mezcló con otros ingredientes en la mezcla intragrangular. Agua, en lugar de espuma de HPC, se añadió durante la granulación.

2. HPC se disolvió en agua, y solución de HPC se añadió durante la granulación.

C) La granulación también se secó usando un horno de bandejas.

#### **Ejemplo de referencia 5**

#### **30 Comprimidos de Sulfato de atazanavir**

Un comprimido que tiene una dosis de 300 mg (como base libre) se preparó teniendo la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal sulfato)	Intragrangular	57,0
Ácido esteárico		2,8
Celulosa microcristalina		7,3
Almidón glicolato de sodio		1,4
Crospovidona		2,1
Povidona		0,2
Celulosa microcristalina		25,2
Crospovidona	Extragranular	3,0
Estearato de magnesio		1,0
Revestimiento: Opadry II, basado en un 3% de revestimiento		

- 5 La preparación de comprimidos de atazanavir se comenzó mezclando los ingredientes intragranaulares en un mezclador de tipo volteo, por ejemplo, Mezclador en V, en un procedimiento de 3 etapas. En primer lugar, una parte de sulfato de atazanavir (12% de peso total de sulfato de atazanavir) y ácido esteárico se mezcló durante 125 revoluciones. En segundo lugar, el sulfato de atazanavir remanente se añadió y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, crospovidona y povidona se añadieron y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.
- 10 La mezcla intragranaular se transfirió a un mezclador de alta cizalla, por ejemplo, Diosna o Glatt-Fuji de 65 l. Granulación del polvo intragranaular con agua se llevó a cabo a las siguientes velocidades de mezcla: 90 - 200 RPM de velocidad de impulsión (dependiendo del tamaño de lote y mezclador de tipo de alta cizalla), 1300 - 1770 RPM de velocidad de corte. Despues de la finalización de la adición de la cantidad de agua calculada, amasado en húmedo se llevó a cabo sin detener el mezclador de alta cizalla. El tiempo de amasado en húmedo variaba entre 0,5 - 2 min.
- 15 La granulación en húmedo se transfirió a secador de lecho fluido y se secó hasta un nivel donde la pérdida en el secado no era más de 4,5 % p/p.
- 20 La granulación en seco se clasificó por tamaño a través de un tamiz de tamaño de 1 mm.
- 25 Una suspensión de revestimiento de Opadry II (18% p/p de sólidos) se preparó para revestir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de revestimiento. Un revestidor (Glatt, Thomas Engineering, o Vector) se usó para revestir los comprimidos hasta una ganancia de peso de comprimido de 2 - 3,5 % p/p, que era suficiente.

#### Ejemplo de referencia 6

##### **Comprimidos de Sulfato de atazanavir**

Un comprimido que tiene una dosis de 300 mg (como base libre) se preparó teniendo la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	Intragranaular	48,8
Ácido esteárico		2,4
Celulosa microcristalina		6,4
Almidón glicolato de sodio		1,2
Crospovidona		1,2
HPC		0,6
Celulosa microcristalina	Extragranular	33,65
Almidón glicolato de sodio		3
Crospovidona		2
Estarato de magnesio		0,75
Revestimiento: Opadry II, basado en un 3% de revestimiento		

- 30 La preparación de comprimidos de atazanavir se comenzó mezclando los ingredientes intragranaulares en un mezclador de tipo volteo, por ejemplo, Mezclador en V, en un procedimiento de 3 etapas. En primer lugar, una parte

de sulfato de atazanavir (12% de peso total de sulfato de atazanavir) and ácido esteárico se mezcló durante 125 revoluciones. En segundo lugar, el sulfato de atazanavir remanente se añadió y se mezcló durante otras 250 revoluciones. En tercer lugar, celulosa microscristalina, almidón glicolato de sodio y crospovidona se añadieron y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.

- 5 La mezcla intragrangular se transfirió a un mezclador de alta cizalla, por ejemplo, Diosna o Glatt-Fuji de 65 l. una solución de HPC se preparó y se transfirió a un generador de espuma (Dow Chemical Company) para preparar espuma de HPC. La calidad de la espuma (expresada como: (solución de volumen de aire- volumen de HPC)/(volumen de aire) X100) era mayor que 70%. El peso de HPC variaba entre 0,5 - 3 % p/p de peso seco de mezcla intragrangular, agua para preparar la solución de HPC variaba entre 30 - 38% p/p de peso seco de mezcla intragrangular. Granulación del polvo intragrangular con espuma de HPC se llevó a cabo a las siguientes velocidades de mezcla: 90 - 200 RPM de velocidad de impulsión (dependiendo del tamaño de lote y tipo de mezclador de alta cizalla), 1300 - 1770 RPM de velocidad de corte. Despues de la finalización de la adición de la cantidad calculada de solución de HPC en forma de una espuma, amasado en húmedo se llevó a cabo sin detener el mezclador de alta cizalla. El tiempo de amasado en húmedo variaba entre 0,5 - 2 min.
- 10 15 La granulación en húmedo se transfirió a secador de lecho fluido y se secó hasta un nivel donde la pérdida en el secado no era más de 4,5% p/p.

La granulación en seco se clasificó por tamaño a través de un tamiz de 1 mm.

- 20 La granulación molida se mezcló con celulosa microscristalina extragrangular calculada, almidón glicolato de sodio y crospovidona en un mezclador de tipo volteo durante 250 revoluciones. Estearato de magnesio se añadió después a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

25 La mezcla final resultante después se comprimió para obtener el peso y dureza de comprimido deseado (típico de acuerdo con los capítulos generales de la USP: <1216> Fiabilidad de comprimido).

Una suspensión de revestimiento de Opadry II (12-18% p/p de sólidos) se preparó para revestir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de revestimiento. Un revestidor adecuado se usó para revestir los comprimidos hasta una ganancia de peso de comprimido de 2 - 3,5 %p/p, que era suficiente.

#### Ejemplo de referencia 7

##### **Comprimidos de Sulfato de atazanavir**

Un comprimido que tiene una dosis de 300 mg (como base libre) se preparó teniendo la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	Intragrangular	68,3
Ácido esteárico		3,4
Celulosa microscristalina		8,7
Almidón glicolato de sodio		1,7
Crospovidona		2,5
Povidona		0,2
Celulosa microscristalina	Extragrangular	11,2
Crospovidona		3,0
Estearato de magnesio		1,0
Revestimiento: Opadry II, basado en un 3% de revestimiento		

- 30 La preparación de comprimidos de atazanavir se comenzó mezclando los ingredientes intragrulares en un mezclador de tipo volteo, por ejemplo, Mezclador en V, en un procedimiento de 3 etapas. En primer lugar, una parte de sulfato de atazanavir (12% de peso total de sulfato de atazanavir) and ácido esteárico se mezcló durante 125 revoluciones. En segundo lugar, el sulfato de atazanavir remanente se añadió y se mezcló durante otras 250

revoluciones. En tercer lugar, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, crospovidona and povidona se añadieron y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 250 revoluciones.

La mezcla intragrangular se transfirió a un mezclador de alta cizalla, por ejemplo, Diosona or Glatt-Fuji. de 65 l. Granulación del polvo intragrangular con agua se llevó a cabo a las siguientes velocidades de mezcla: 90 - 200 RPM

5 de velocidad de impulsión (dependiendo del tamaño de lote y tipo de mezclador de alta cizalla), 1300 - 1770 RPM de velocidad de corte. Después de la finalización de la adición de la cantidad de agua calculada, amasado en húmedo se llevó a cabo sin detener el mezclador de alta cizalla. El tiempo de amasado en húmedo variaba entre 0,5 - 2 min.

10 La granulación en húmedo se transfirió a secador de lecho fluido y se secó hasta un nivel donde la pérdida en el secado no era más de 4,5% p/p.

La granulación en seco se clasificó por tamaño a través de un tamiz de 1 mm.

La granulación molida se mezcló con celulosa microcristalina extragrangular calculada y crospovidona en un mezclador de tipo volteo, por ejemplo, mezclador en V, durante 250 revoluciones. Estearato de magnesio se añadió después a la mezcla y se mezcló durante 75 revoluciones.

15 La mezcla final resultante después se comprimió para obtener el peso y dureza de comprimido deseado (típico de acuerdo con los capítulos generales de la USP: <1216> Fiabilidad de comprimido).

Una suspensión de revestimiento de Opadry II (18% p/p de sólidos) se preparó para revestir los comprimidos. La suspensión se agitó continuamente durante el procedimiento de revestimiento. Un revestidor adecuado se usó para revestir los comprimidos hasta una ganancia de peso de comprimido de 2 - 3.5 %p/p, que era suficiente.

## 20 **Ejemplo de referencia 8**

### **Comprimidos de Sulfato de atazanavir**

Un comprimido que tiene una dosis de 300 mg (como base libre) se preparó teniendo la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	Intragrangular	56,9
Dióxido de silicio		1,8
Celulosa microcristalina		8,8
Almidón glicolato de sodio		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,4
Celulosa microcristalina	Extragranular	23,3
Almidón glicolato de sodio		3
Crospovidona		2
Estearato de magnesio		1

25 La preparación de comprimidos de atazanavir se comenzó mezclando los ingredientes intragranaulares. En primer lugar, una parte de sulfato de atazanavir (34% de peso total de sulfato de atazanavir) y dióxido de silicio se mezcló en un mezclador de tipo volteo, por ejemplo, mezclador en V, durante 2 minutos. La mezcla se transfirió a un mezclador de alta cizalla, por ejemplo, Diosona or GlattFuji de 65 l, y se añadió la cantidad remanente de API, y se mezcló durante 1 min (paleta de impulsor a 600 RPM, cortador a 1300 1 RPM). Celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, crospovidona y HPC se añadió, y además se mezcló durante 2 minutos (paleta de impulsor a 600 RPM, cortador a 1300 RPM).

30 Granulación del polvo intragrangular con agua se llevó a cabo a las siguientes velocidades de mezcla: 400 RPM de velocidad de impulsión, 1300 RPM de velocidad de corte. Después de la finalización de la adición den agua, amasado en húmedo se llevó a cabo durante 2,5 minutos sin detener el mezclador de alta cizalla.

La granulación en húmedo se secó hasta un nivel donde la pérdida en el secado no era más de 3% p/p.

La granulación en seco se clasificó por tamaño a través de un tamiz de 1 mm.

La granulación molida se mezcló con celulosa microcristalina extragránular calculada, almidón glicolato de sodio y crospovidona en un mezclador de tipo volteo durante 420 revoluciones. Estearato de magnesio se añadió después a la mezcla y se mezcló durante 126 revoluciones.

5 La mezcla final resultante después se comprimió para obtener el peso y dureza de comprimido deseado (típico de acuerdo con los capítulos generales de la USP: <1216> Fiabilidad de comprimido).

#### **Ejemplo de referencia 9**

##### **Comprimidos de Sulfato de atazanavir**

10 Un comprimido que tiene una dosis de 300 mg (como base libre) se preparó teniendo la siguiente composición.

Ingrediente		% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	Intragránular	56,9
Celulosa microcristalina		10,6
Almidón glicolato de sodio		1,4
Crospovidona		1,4
HPC		0,4
Celulosa microcristalina		23,3
Almidón glicolato de sodio	Extragránular	3
Crospovidona		2
Esterato de magnesio		1

La preparación de comprimidos de atazanavir se comenzó mezclando los ingredientes intragránulares. Los ingredientes intragránulares se añadieron a un mezclador de alta cizalla, por ejemplo, Diosona o Glatt-Fuji de 65 l, en el orden de la tabla y se mezclaron durante 2 minutos (paleta de impulsor a 600 RPM, cortador a 1200 RPM).

15 Granulación del polvo intragránular con agua se llevó a cabo a las siguientes velocidades de mezcla: 300 RPM de velocidad de impulsión, 1200 RPM de velocidad de corte. Después de la finalización de la adición de agua, amasado en húmedo se llevó a cabo durante 0,5 minutos sin parar el mezclador de alta cizalla.

La granulación en húmedo se secó hasta un nivel donde la pérdida en el secado no era más de 3% p/p.

La granulación en seco se clasificó por tamaño a través de un tamiz de 1 mm.

20 La granulación molida se mezcló con celulosa microcristalina extragránular calculada, almidón glicolato de sodio y crospovidona en un mezclador de tipo volteo, por ejemplo, mezclador en V, durante 420 revoluciones. Esterato de magnesio se añadió después a la mezcla y se mezcló durante 126 revoluciones.

La mezcla final resultante después se comprimió para obtener el peso y dureza de comprimido deseado (típico de acuerdo con los capítulos generales de la USP: <1216> Fiabilidad de comprimido).

25 **Ejemplo de referencia 10**

##### **Propiedades de Disolución**

Los comprimidos de los Ejemplos 4 y 9 se ensayaron para evaluar las propiedades de disolución. El medio de disolución era tampón citrato 50 milimolar ("mM"), pH 2,8, 1000 ml; las condiciones de disolución son velocidad de paleta 50 RPM, 37°C.

La disolución se expresó como % de la reivindicación de la etiqueta disuelto, que es un término común usado en la técnica para definir el porcentaje de la dosis, por ejemplo, 300 mg, que se disuelve en un tiempo dado, por ejemplo, 60 min.

Tiempo, min	Ejemplo comparativo 9 % de la reivindicación de la etiqueta disuelta	Ejemplo 1 % de la reivindicación de la etiqueta disuelta
0	0	0
5	64	59
10	78	76
15	84	83
20	87	88
30	90	93
45	91	96
60	91	97

5 De manera sorprendente, se encontró que mediante la incorporación de un lubricante de forma intergranular que potencia las propiedades de disolución se observaron como el tiempo de disolución progresado. Por ejemplo, a tiempos de disolución de hasta aproximadamente 20 minutos, la velocidad de disolución era esencialmente equivalente, mientras que a tiempo de disolución más largos, por ejemplo, 45 y 60 minutos, la velocidad de disolución del comprimido de acuerdo con la invención era significativamente mayor, por ejemplo, 6,6% mayor a 60 minutos. Además, se encontró que la preparación de los gránulos de acuerdo con la presente invención era sustancialmente más eficaz cuando se incluyó el lubricante intragranular. Se observó de manera significativa menos adherencia del material sobre el equipo de cizalla.

#### Ejemplo de referencia 11

#### 15 Comprimidos de combinación de sulfato de atazanavir

Un comprimido bicapa que tiene una dosis de atazanavir (sulfato de atazanavir) 300 mg (como base libre) en una capa con emtricitabina/tenofovir DF (200 mg/300mg) en otra capa se preparó teniendo la siguiente composición.

Ingrediente	% (p/p) de la capa de atazanavir	% (p/p) de la composición final
Atazanavir (como sal)	56,9	27,3
Ácido esteárico	2,8	1,3
Celulosa microcristalina	31,05	14,9
Almidón glicolato de sodio	4,4	2,1
Crospovidona	3,4	1,6
HPC	0,7	0,3
Esterato de magnesio	0,75	0,4
Formulación DF de Emtricitabina/tenofovir	-	52,1

20 Un procedimiento sustancialmente como se divulga en el Ejemplo 4 se siguió para preparar el comprimido. La formulación de sulfato de atazanavir se comprimió como una capa en un comprimido bi-capa con

emtricitabina/tenofovir DF en otra capa para obtener el peso y dureza de comprimido deseado (típico de acuerdo con los capítulos generales de la USP: <1216> Fiabilidad de comprimido).

Un comprimido monolítico con una dosis de atazanavir (sulfato de atazanavir) 300 mg (como base libre) con emtricitabina/tenofovir DF (200 mg/300mg) se preparó teniendo la composición anterior. Un procedimiento

5 sustancialmente como se divulga en el Ejemplo 4 se siguió para preparar el comprimido donde la emtricitabina/tenofovir DF se combinó con atazanavir en la etapa de mezcla inicial.

La formulación de sulfato de atazanavir/ emtricitabina/tenofovir DF se comprimió como un comprimido de una sola capa para obtener el peso y dureza de comprimido deseado (típico de acuerdo con los capítulos generales de la USP: <1216> Fiabilidad de comprimido)

10 Además, aunque los gránulos de la invención se divultan en el contexto de comprimidos, son posibles otras formas de administración. Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener mediante combinación del ingrediente activo, por ejemplo, sulfato de atazanavir, con vehículos sólidos, granulación de la mezcla resultante, y procesamiento de la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en comprimidos, núcleos de grageas, cápsulas o polvos para uso oral.

15

20

**REIVINDICACIONES**

- 1.** Un comprimido que comprende raltegravir y gránulos que contienen sulfato de atazanavir y un lubricante intragránular, teniendo dichos gránulos una sección interior y una superficie exterior y en el que al menos una parte del lubricante intragránular está presente en la sección interior de los gránulos.
- 5      **2.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende entre 0,1 y 10% del lubricante intragránular en base al peso total del comprimido.
- 10     **3.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende entre 0,5 y 8% del lubricante intragránular en base al peso total del comprimido.
- 15     **4.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el lubricante intragránular se selecciona entre el grupo que consta de estearato de magnesio, estearato de cinc, estearato de calcio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearil fumarato de sodio, benzoato de sodio, lauril sulfato sódico, monoestearato de glicerilo, palmito estearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, cera de carnauba, polietilen glicol y mezclas de los mismos.
- 20     **5.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además entre 1 y 20%, en base al peso total del comprimido, de un disgregante.
- 25     **6.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además entre 0,1 y 10%, en base al peso total del comprimido, de un aglutinante.
- 30     **7.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además entre 5 y 90%, en base al peso total del comprimido, de una carga.
- 35     **8.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además entre 0,1 y 3%, en base al peso total del comprimido, de un lubricante extragránular.
- 40     **9.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende raltegravir, sulfato de atazanavir, un lubricante intragránular, y un lubricante extragránular, en el que dicho comprimido se prepara mediante granulación en húmedo en el que el sulfato de atazanavir y el lubricante intragránular se mezclan intragránularmente y el lubricante extragránular se añade extragránularmente
- 45     **10.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 en la forma de un comprimido multicapa en el que el sulfato de atazanavir está en una capa y el raltegravir está en otra capa.
- 50     **11.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 en la forma de un comprimido monolítico en el que el sulfato de atazanavir y el raltegravir están en la misma capa.
- 55     **12.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho comprimido se prepara mediante granulación en húmedo en el que el raltegravir, sulfato de atazanavir y el lubricante intragránular se mezclan intragránularmente.
- 60     **13.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho comprimido se prepara mediante granulación en húmedo en el que sulfato de atazanavir y el lubricante intragránular se mezclan intragránularmente y el raltegravir se añade extragránularmente.
- 65     **14.** Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en tratamiento de una infección por VIH en un paciente.