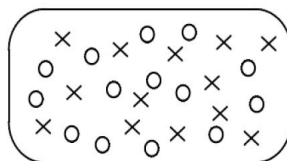


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



X = Cobicistat
O = Sulfato de Atazanavir

FIG. 1

1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
FORMULACIÓN DE ATAZANAVIR Y COBICISTAT PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:	Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen, Suiza	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - ZUG - STEINHAUSEN
Identificación:			

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

200225-

3

Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. BRISTOL-MYERS SQUIBB
HOLDINGS IRELAND EE 200225

4

Datos del Inventor

Nombre:

Otilia May Yue
KOO

**Dirección
Electrónica:**

Patentes.Bogota@bakermckenzie.com

Dirección:

1 Squibb Drive
New Brunswick,
New Jersey
08903

**Domicilio/País de
constitución:**

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA -
NEW JERSEY - NEW BRUNSWICK

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA ☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA
☐ EMPRESA
EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE ☒ No Aplica

Número:

-

5

Inventor(es)

Apellidos - Nombres

Domicilio

1. KOO Otilia May Yue ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. NIKFAR Faranak ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3. TAO Jing ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4. KOTTALA Niranjan Kumar INDIA

5.	VARIA Sailesh A.		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	NEW BRUNSWICK	1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	NEW BRUNSWICK	1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	NEW BRUNSWICK	1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903
4.	INDIA	ANDHRA PRADESH	VISAKHAPATNAM	Flat #502 PVR Grand Apt. Simon Nagar, Kurmannapalem Visakhapatnam, AP 530056
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	NEW JERSEY	NEW BRUNSWICK	1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALVARO JOSE CORREA ORDOÑEZ	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:		Av. 82 # 10-62, P. 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				

☒ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

79143366-

Presentación de Poder

Año de Radicación

Número de Radicación

8

Datos Solicitud: PCT / WO

Número Solicitud:

PCT/US2014/059310

Fecha Solicitud:

06/10/2014

Número Publicacion:

WO/2015/054133

Fecha Publicacion:

16/04/2015

9

Declaraciones de prioridad

☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/887,574	07/10/2013

10

Reivindicaciones

Número reivindicaciones:

47

Pago Reivindicaciones:

No

11

Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
- ☐ Universidades públicas o privadas
- ☐ Entidades sin ánimo de lucro

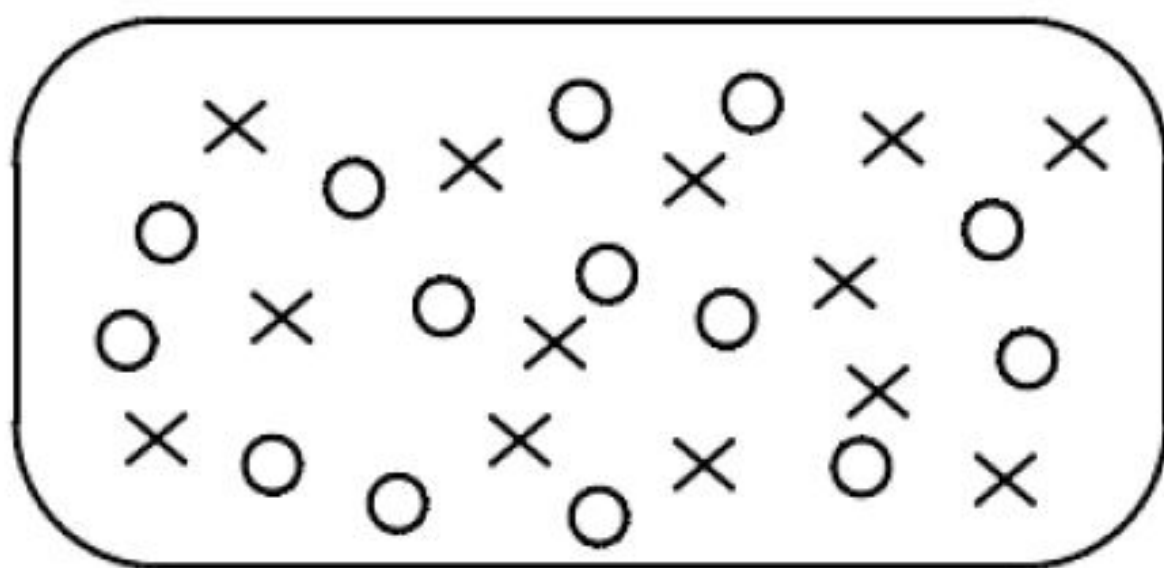
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12

Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☒ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional

- ☐ Listado de secuencias
- ☒ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos



X = Cobicistat

O = Sulfato de Atazanavir

FIG. 1

CESIÓN

Nosotros,

OTILIA MAY YUE KOO, FARANAK NIKFAR, JING TAO, NIRANJAN KUVAR
KOTTALA, SAILESH A. VARIA,

De acuerdo con obligaciones contractuales asumidas por nosotros y/o por una consideración buena y valiosa, cuya recepción y suficiencia reconocemos aquí, por el presente vendemos y cedemos a **Bristol-Myers Squibb Company**, una corporación de Delaware, con oficinas registradas en Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, sus sucesores, designados y representantes legales, todo nuestro derecho, titularidad e interés, lo que incluye el derecho a y al beneficio completo de tales prioridades que me hayan sido otorgadas o se me otorguen de aquí en adelante por las autoridades locales o por tratados, incluyendo cualquier convenio internacional para la protección de la propiedad industrial, en y para todos los países del mundo, incluyendo los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, para y de la invención titulada:

**FORMULACIÓN DE ATAZANAVIR Y COBICISTAT PARA EL
TRATAMIENTO DEL VIH**

Inventada por nosotros y descrita en la Solicitud de Patente Internacional PCT

Número de Solicitud PCT/US14/59310, presentada el 6 de octubre de 2014

Incluyendo dicha Solicitud de Patente Internacional PCT y cualquier solicitud que reclame prioridad de dicha Solicitud de Patente Internacional PCT, presentada en cualquier país, y cualesquier patentes que puedan ser otorgadas y/o hayan sido otorgadas para las mismas, y todas las divisiones, continuaciones, re-emisiones, certificados de re-examen y extensiones de la misma en todos los países, dicho interés es la propiedad completa de dicha invención y todas las dichas solicitudes, patentes (incluyendo patente de re-emisión), extensiones y certificados de re-examen, poseídas y disfrutadas por la dicha Bristol_Myers Squibb Company y sus sucesores y designados durante todos los términos para los cuales dichas patentes (incluyendo patente de re-

emisión), extensiones y certificados de re-examen puedan ser otorgados y/o emitidos, tan completa y enteramente como si la poseyéramos nosotros si esta venta, cesión y transferencia no se hubieran efectuado;

Caso No. 12190WOPCT

Y por el presente, acordamos comunicar a dicha cesionaria o a sus representantes de cualesquier hechos conocidos por nosotros con respecto a dicha invención, testificar en cualesquier procesos legales, firmar y/o perfeccionar cualesquier documentos y/o instrumentos adicionales que puedan ser necesarios, legales y apropiados en y/o para la presentación y/o trámite de todas las solicitudes, incluyendo solicitudes divisionales, de continuación y de re-emisión, extensiones, y certificados de re-examen y/o el otorgamiento y/o emisión de las mismas y/o para de otra manera asegurar la titularidad a dicha invención y todas las dichas solicitudes, patentes (incluyendo patente de re-emisión, extensiones y certificados de re-examen) a dicha cesionaria, y en general hacer todo lo posible para ayudar a dicha cesionaria, sus sucesores y designados para obtener y defender la protección apropiada para dicha invención en todos los países.

Firmado este día 12 de nov. de 2014, por (firmado)

Otilia May Yue Koo

ESTADO DE New Jersey)

)

CONDADO DE Middlesex)

En este día 12 de noviembre de 2014, ante mí se presentó (Otilia May Yue Koo), conocido por mí como la persona cuyo nombre se menciona aquí, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció haberla firmado.

(Sello)

(Firmado)

Barbara R. Green

Notario Público de New Yersey

Mi comisión expira el 02/09/2016

Caso No. 12190WOPCT

Firmado este día 11 de Diciembre. de 2014, por (firmado)

Faranak Nikfar

ESTADO DE New Yersey)

)

CONDADO DE Middlesex)

En este día 11 de diciembre de 2014, ante mí se presentó (Faranak Nikfar), conocido por mí como la persona cuyo nombre se menciona aquí, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció haberla firmado.

(Sello)

(Firmado)

Barbara R. Green

Notario Público de New Yersey

Mi comisión expira el 02/09/2016

Caso No. 12190WOPCT

Firmado este día 21 de nov. de 2014, por (firmado)

Jing Tao

ESTADO DE New Yersey)

)

CONDADO DE Middlesex)

En este día 21 de noviembre de 2014, ante mí se presentó (Jing Tao), conocido por mí como la persona cuyo nombre se menciona aquí, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció haberla firmado.

(Sello)

(Firmado)

Barbara R. Green

Notario Público de New Jersey

Mi comisión expira el 02/09/2016

Caso No. 12190WOPCT

Firmado este día 06 de noviembre de 2014, por (firmado)

Niranjan Kumar Kottala

PAIS DE INDIA)

)

CONDADO DE Visaxha patnam)

En este día 06 de noviembre de 2014, ante mí se presentó (Niranjan Kumar Kottala), conocido por mí como la persona cuyo nombre se menciona aquí, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció haberla firmado.

(Sello)

Notario Público

Mi comisión expira el _____

(Firmado)

Testigo (Firma)

Fecha 06 Nov 2014

PETLA Y NAIDU

Testigo (Nombre en imprenta)

(La firma debe ser atestiguada o notariada)

Caso No. 12190WOPCT

Firmado este día 17 de noviembre de 2014, por (firmado)

Sailesh A. Varia

ESTADO DE New Jersey)

)

CONDADO DE Middlesex)

En este día 17 de noviembre de 2014, ante mí se presentó (Sailesh A. Varia), conocido por mí como la persona cuyo nombre se menciona aquí, y quien firmó la Cesión anterior y reconoció haberla firmado.

(Sello)

(Firmado)

Barbara R. Green

Notario Público de New Jersey

Mi comisión expira el 02/09/2016

(51) International Patent Classification:
A61K 9/24 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2014/059310(22) International Filing Date:
6 October 2014 (06.10.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/887,574 7 October 2013 (07.10.2013) US(71) Applicant: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
[US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543 (US).(72) Inventors: **KOO, Otilia May Yue**; c/o Bristol-Myers
Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New
Jersey 08903 (US). **NIKFAR, Faranak**; c/o Bristol-Myers
Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New
Jersey 08903 (US). **TAO, Jing**; c/o Bristol-Myers Squibb
Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey
08903 (US). **KOTTALA, Niranjana Kumar**; Flat #502
PVR Grand Apt. Simon Nagar, Kurmannapalem, Vi-
sakhapatnam, AP 530056 (IN). **VARIA, Sailesh A.**; c/o
Bristol-Myers Squibb Company, 1 Squibb Drive, New
Brunswick, New Jersey 08903 (US).(74) Agents: **LEVIS, John F.** et al.; Bristol-Myers Squibb
Company, Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**Declarations under Rule 4.17:**

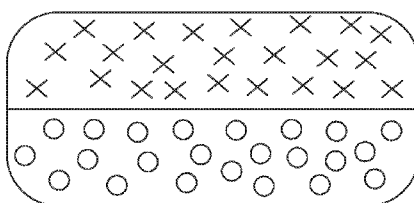
— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: HIV TREATMENT FORMULATION OF ATAZANAVIR AND COBICISTAT

Bilayer Tablet

**FIG. 5**

× = Cobicistat

○ = Atazanavir Sulfate

(57) Abstract: Formulations of the HIV compounds atazanavir and cobicistat, and methods of treatment utilizing these formulations, are set forth.



HIV TREATMENT FORMULATION OF ATAZANAVIR AND COBICISTAT

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application claims the priority of U.S. Provisional Application Serial
5 No. 61/887,574 filed October 7, 2013 which is herein incorporated by reference in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

The invention is directed to formulations useful against HIV containing a two-
10 drug combination of antiretroviral compounds. In particular, the invention is directed to a bilayer combination formulation of atazanavir and cobicistat. In addition, the invention is directed to a fixed dose combination tablet of atazanavir and cobicistat having good physical properties and low degradant levels, as well as efficacious delivery of the two active drug components. The invention is also directed to methods of administering these
15 formulations to patients in need of treatment.

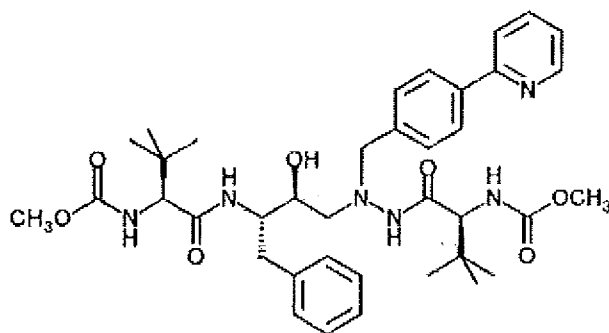
BACKGROUND OF THE INVENTION

HIV-1 (human immunodeficiency virus -1) infection remains a major medical problem, with tens of millions of people still infected worldwide at the end of 2013. The
20 number of cases of HIV and AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) has risen rapidly. In 2005, approximately 5.0 million new infections were reported, and 3.1 million people died from AIDS. Currently available drugs for the treatment of HIV include nucleoside reverse transcriptase (RT) inhibitors or approved single pill combinations: zidovudine (or AZT or RETROVIR[®]), didanosine (or VIDEX[®]), stavudine (or ZERIT[®]),
25 lamivudine (or 3TC or EPIVIR[®]), zalcitabine (or DDC or HIVID[®]), abacavir succinate (or ZIAGEN[®]), Tenofovir disoproxil fumarate salt (or VIREAD[®]), emtricitabine (or FTC - EMTRIVA[®]), COMBIVIR[®] (contains -3TC plus AZT), TRIZIVIR[®] (contains abacavir, lamivudine, and zidovudine), EPZICOM[®] (contains abacavir and lamivudine), TRUVADA[®] (contains VIREAD[®] and EMTRIVA[®]); non-nucleoside reverse
30 transcriptase inhibitors: nevirapine (or VIRAMUNE[®]), delavirdine (or RESCRIPTOR[®]) and efavirenz (or SUSTIVA[®]), ATRIPLA[®] (TRUVADA[®] + SUSTIVA[®]), and etravirine, and peptidomimetic protease inhibitors or approved formulations: saquinavir, indinavir,

ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA[®] (lopinavir and Ritonavir),
darunavir, atazanavir (REYATAZ[®]) and tipranavir (APTIVUS[®]) and cobicistat, and
integrase inhibitors such as raltegravir (ISENTRESS[®]) and dolutegravir (not yet
approved), and entry inhibitors such as enfuvirtide (T-20) (FUZEON[®]) and maraviroc
5 (SELZENTRY[®]).

Each of these drugs can only transiently restrain viral replication if used alone.
However, when used in combination, these drugs have a profound effect on viremia and
disease progression. In fact, significant reductions in death rates among AIDS patients
10 have been recently documented as a consequence of the widespread application of
combination therapy. However, despite these impressive results, 30 to 50% of patients
may ultimately fail combination drug therapies. Insufficient drug potency, non-
compliance, restricted tissue penetration and drug-specific limitations within certain cell
types (e.g. most nucleoside analogs cannot be phosphorylated in resting cells) may
15 account for the incomplete suppression of sensitive viruses. Furthermore, the high
replication rate and rapid turnover of HIV-1 combined with the frequent incorporation of
mutations, leads to the appearance of drug-resistant variants and treatment failures when
sub-optimal drug concentrations are present. Therefore, novel anti-HIV agents exhibiting
distinct resistance patterns, and favorable pharmacokinetic as well as safety profiles are
20 needed to provide more treatment options.

One of the aforementioned drugs, atazanavir, has now established itself as a first-
line antiretroviral in the treatment of HIV. It has the chemical formula $C_{38}H_{52}N_6O_7$, and
the IUPAC name methyl *N*-[(1*S*)-1-{[(2*S*,3*S*)-3-hydroxy-4-[(2*S*)-2-
25 [(methoxycarbonyl)amino]-3,3-dimethyl-*N'*-{[4-(pyridin-2-yl)phenyl]methyl}
butanehydrazido]-1-phenylbutan-2-yl]carbamoyl}-2,2-dimethylpropyl]carbamate. Its
structural formula is set forth below:



The compound is set forth and claimed in U.S. Patent No. 5,849,911, incorporated herein by reference. Atazanavir is distinguished from most other PIs in that it can be given once-daily (rather than requiring multiple doses per day) and has lesser effects on the patient's lipid profile (the amounts of cholesterol and other fatty substances in the blood). Like other protease inhibitors, it is used only in combination with other HIV medications.

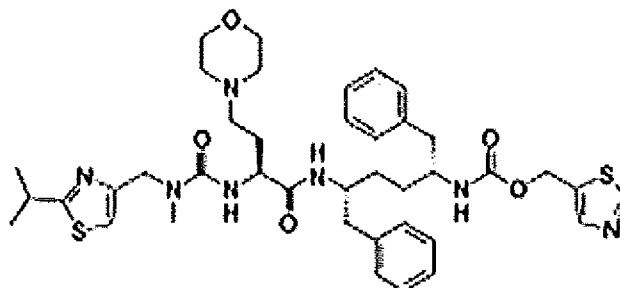
Atazanavir is available from Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey, as REYATAZ® (atazanavir sulfate). As used herein the terms "atazanavir" and "ATV" are synonymous and are intended to refer to atazanavir. As used herein the term "atazanavir sulfate" is intended to refer to atazanavir sulfate. The chemical name for atazanavir sulfate is (3S,8S,9S,12S)-3,12-Bis(1,1-dimethylethyl)-8-hydroxy-4,11-dioxo-9-(phenylmethyl)-6-[[4-(2-pyridinyl)phenyl]methyl]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanedioic acid dimethyl ester, sulfate (1:1). Its molecular formula is $C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$, which corresponds to a molecular weight of 802.9 (sulfuric acid salt).

REYATAZ® is currently approved for use in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection. It is offered in capsule form in strengths of 100 mg (milligram), 150 mg, 200 mg, and 300 mg. In both the US and the European Union (EU), the approved ATV dose is 300 mg in combination with ritonavir ("RTV") 100 mg once daily with food for both treatment-naïve and treatment-experienced patients with HIV infection. (see the REYATAZ® (atazanavir sulfate) Capsules - Reyataz Package Insert http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf).

Atazanavir is rapidly absorbed (T_{max} ~2.5 hours) and demonstrates nonlinear pharmacokinetics (PK), with greater than dose-proportional increases in AUC (defined

hereinafter) and C_{max} (defined hereinafter) values over the dose range of 200 to 800 mg once daily (QD). Steady state is reached between 4 and 8 days, with an accumulation of approximately 2- to 3-fold. Atazanavir is given with food because it enhances bioavailability and reduces PK variability. The mean elimination half-life of ATV administered with a light meal in healthy subjects and HIV-infected adult subjects is approximately 7 hours at steady-state dose of 400 mg daily.

Also of significance is the drug known as cobicistat (also referred to herein as "COBI"). It is useful in the treatment of HIV, but does not specifically kill the virus. Rather, it has significant ability to inhibit liver enzymes that metabolize other medications used to treat HIV. Cobicistat is a potent inhibitor of cytochrome P450 3A enzymes, including the important CYP3A4 subtype. It also inhibits intestinal transport proteins, increasing the overall absorption of several HIV medications, including atazanavir. Cobicistat has the chemical formula C₄₀H₅₃N₇O₅S₂, and the structural formula:



The compound is set forth and claimed in U.S. Patent No. 8,148,374, incorporated herein by reference.

Cobicistat has been approved for marketing by the US FDA as part of the fixed dose combination STRIBILD™ (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate) to treat HIV infection.

The European Commission has also granted marketing authorization for once-daily TYBOST™ (cobicistat 150 mg tablets), a pharmacokinetic enhancer that boosts blood levels of certain HIV medicines. TYBOST™ is indicated as a boosting agent for the HIV protease inhibitors atazanavir 300 mg once daily and darunavir 800 mg once daily as part of antiretroviral combination therapy in adults with HIV-1 infection. Further information can be found at <http://www.ema.europa.eu/ema>.

One additional issue associated with administration of HIV medications, including both atazanavir and cobicistat, is patient compliance. Because all HIV drugs must be taken as part of a combination regimen, there must be new and better ways to ensure that the patient actually takes each medication as prescribed. If there are too many separate
5 pills to swallow, at too many time intervals, then dosing becomes inconvenient, and adherence to treatment is less likely. Similarly, if the pills or other dosage units themselves are difficult to swallow, then patient compliance could also be severely compromised.

10 Thus, what is now needed in the art are new, easily administered combination formulations containing potent antiretroviral drugs which are useful in the treatment against HIV. These new two drug formulations should be convenient and easy to administer, as well as be physically stable and have low degradant levels, and thereby provide efficacious dosing of important HIV medications.

15 In particular, stable, easily administered fixed dose combinations (FDCs) containing atazanavir and cobicistat are desired.

SUMMARY OF THE INVENTION

20 By the present invention it is now possible to to reduce pill burden which has been associated with improved patient adherence in HIV therapy. In accordance with the present invention, a new FDC tablet, comprised of 300 mg ATV and 150 mg COBI is provided. The FDC is a bilayer tablet manufactured from ATV sulfate granulation for tablets which is preferably manufactured by a wet granulation process and COBI
25 granulation preferably manufactured by a dry granulation process.

In a first embodiment, the invention is directed to a two-drug formulation of antiretroviral drugs useful against HIV, comprising the protease inhibitor atazanavir, and cobicistat.

30

The invention is further directed to a two drug combination of atazanavir and cobicistat in bilayer tablet form which is highly stable with a very favorable release profile, and having minimal degradant impurities and no visible cracking.

5 The invention is also directed to one or more methods of treatment for patients infected with HIV using a formulation containing both atazanavir and cobicistat that is simple and convenient to administer.

In a further embodiment, the invention is also directed to one or more methods of
10 making the formulations hereinafter set forth, as well as to the formulations so made.

These and other objects of the invention will become apparent in the ensuing description and the appended claims.

15 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a cutaway side view of a comparative monolithic (single layer) tablet containing atazanavir sulfate and cobicistat.

Figure 2 is a graph showing cobicistat impurity after 8 weeks at 40°C and 75% relative humidity for a monolithic tablet (comparative), bilayer tablet of the invention, trilayer tablet (comparative), and cobicistat single agent tablet (comparative).

Figure 3 is a schematic illustration of the oxidative degradation of cobicistat.

25 Figure 4 is a cutaway side view of a comparative trilayer tablet containing atazanavir sulfate and cobicistat layers, with an inert excipient layer interposed between the two layers.

Figure 5 is a cutaway side view of the bilayer tablet containing atazanavir sulfate
30 and cobicistat layers according to the invention.

Figure 6 is a graph of total cobicistat impurities for the atazanavir/cobicistat tablet under longer term conditions (12 months).

DETAILED DESCRIPTION OF THE EMBODIMENTS

As part of the two drug formulation of the invention, the first active component is atazanavir. It may be utilized in its basic chemical form, but also as a salt or prodrug. In particular, atazanavir sulfate is preferred for use in the combination formulation herein.

The second active component is cobicistat, and may be utilized in any of its forms available to the skilled artisan.

The formulations of the present invention, according to all the various embodiments herein described, may be administered orally in dosage unit formulations containing non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, excipients and diluents available to the skilled artisan. One or more adjuvants may also be included.

The pharmaceutical formulations of the invention are preferably in the form of orally administrable tablets. Pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents may be utilized in forming the tablets, and are those utilized in the art of pharmaceutical preparations.

As tablets, these formulations may contain, by way of non-limiting examples, microcrystalline cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), crospovidone, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate and/or other available excipient polymers, as well as dicalcium phosphate, starch, stearic acid, magnesium stearate and lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents, and lubricants available to the artisan. In certain embodiments, micronized crystalline HCl salt may also be suitable.

In particular, the excipients microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, crospovidone, hydroxypropyl cellulose, and croscarmellose sodium, as well as stearic acid and magnesium stearate, are preferred for use herein.

To make the formulation of the invention, it is preferred to first separately prepare granulations of atazanavir and cobicistat, prior to forming the final atazanavir-cobicistat tablets. To make the atazanavir granulation, the active is first mixed with one or more of the aforementioned excipients in a suitable blender to blend the materials. Preferably, 5 atazanavir (as atazanavir sulfate), is admixed with a first amount of microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, and crospovidone, as well as hydroxypropyl cellulose, and stearic acid. This mixture is wet granulated with water, then wet-milled, and the granules are then dried. Thereafter, a second amount of microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate and crospovidone are added to the granules and further blended. 10 Magnesium stearate is then added to the blend, and the final atazanavir granulation is collected in a suitable container.

Preferably, in one embodiment, the amount of atazanavir utilized will be such so as to deliver about 300 mg. of the drug (as the free base) in the final tablet formulation. 15

To prepare the cobicistat granulation as part of the atazanavir-cobicistat tablets, the cobicistat is preferably utilized with a suitable carrier, such as silicon dioxide. The cobicistat (on silicon dioxide) is then blended with a first amount of microcrystalline cellulose, as well as croscarmellose sodium. A first amount of magnesium stearate is then 20 added, and the materials are blended. This mixture is then rolled, compacted, and screened to produce granules. A second amount of microcrystalline cellulose is then blended in, and finally a second amount of magnesium stearate. The final cobicistat granulation is then collected in a suitable container.

Preferably, in one embodiment, the amount of cobicistat utilized will be such so as to deliver about 150 mg. of the drug in the final tablet formulation. 25

To prepare the final tablets containing both atazanavir and cobicistat, both the atazanavir granulation mixture and the cobicistat granulation mixture are compressed into 30 bilayer tablets using equipment available in the art. Preferably, a bilayer tooling process is utilized to make the tablets herein. Alternatively, a trilayer tooling process may be utilized (with two layers set up) to make the bilayer tablets herein. It is also preferred that the tablets of the invention are not monolithic.

It is further preferred that the tablets of the invention do not show visible (with the unaided eye) cracking at room temperature conditions (~ 25° C and 1 atm.) within 24 hours of being released from the tablet press.

5 The tablets of the invention will have a hardness value within the range of about 28 – 39 SCUs.

It is further preferred that the tablets of the invention will have total cobicistat impurities (as hereinafter defined) of less than about 3.5%, when measured at about 8
10 weeks and 40°C and 75% relative humidity (RH). Even more preferably, the tablets will have total cobicistat impurities of less than about 3% under these conditions. Even more preferably, the tablets will have total cobicistat impurities of less than about 2.5% under these conditions.

15 In another embodiment, it is also preferred that the tablets of the invention will have total cobicistat impurities of less than about 2%, when measured at about 12 months and 5°C, and also when measured at about 12 months and 25° C and either 60% or 75% RH, and also when measured at about 12 months and 30° C and either 60% or 75% RH. Even more preferably, the tablets will have total cobicistat impurities of less than about
20 1.4% under the foregoing conditions. Even more preferably, the tablets will have total cobicistat impurities of less than about 1.2% under these conditions.

In another embodiment, it is further preferred that the tablets of the invention will have specifications as follows: total cobicistat impurities of less than or equal to about
25 4.0%, and individual degradant levels as follows: BMT-115982 of less than or equal to about 0.2%; and BMT-0089290 of less than or equal to about 0.2%.

Once the compressed tablets are collected, an optional coating suspension may be preferably prepared. The core tablets may then be film-coated using this coating
30 suspension. The final tablets will preferably contain about 20-45% (w/w) of atazanavir, based on the total weight of the formulation, and about 15-40% (w/w) of cobicistat (with carrier), based on the total weight of the formulation. It is also preferred that the

atazanavir and cobicistat together comprise about 35-85% (w/w), based on the total weight of the final formulation.

Each of the two-component formulations herein set forth as part of the invention, can be administered orally to humans in a dosage range of about 1 to 100 mg/kg body weight one or more times daily, usually over an extended period, such as days, weeks, months, or even years. One preferred dosage range is about 1 to 10 mg/kg body weight orally per dose. Another preferred dosage range is about 1 to 20 mg/kg body weight orally per dose. Preferably, the formulations herein are compounded into once daily, once weekly or even once monthly or longer dosage forms, containing the 2 drug combinations of atazanavir and cobicistat herein set forth. More preferably, the final tablet formulation herein set forth will deliver about 300 mg. of atazanavir, and about 150 mg. of cobicistat.

It will be understood, however, that the specific dose level and frequency of dosage for any particular patient may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the particular condition, and the host undergoing therapy, as well as other possible factors.

In accordance with the present invention, there is further provided a method of treatment, for treating viral infections such as HIV infection and AIDS. The treatment involves administering to a patient in need of such treatment one or more of the pharmaceutical formulations herein set forth, which contain an antiviral effective amount of the two antiretroviral compounds atazanavir and cobicistat, together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents. As used herein, the term "antiviral effective amount" means the total amount of each active component of the composition and method that is sufficient to show a meaningful patient benefit, i.e., inhibiting, ameliorating, or healing of acute conditions characterized by inhibition of the HIV infection. When applied to the two-drug combination, the term refers to the combined amounts of the active ingredients that result in the therapeutic effect. The terms "treat, treating, treatment" as used herein and in the claims means preventing,

ameliorating or healing HIV and/or diseases and conditions associated with HIV infection.

The following examples illustrate various aspects and embodiments of the invention, but should not be construed as limiting the scope thereof:

EXAMPLE 1 – Manufacturing Process

Manufacture of the atazanavir (ATV) granulation

10

The following is a description of the process for the manufacture of the ATV granulation for the ATV/COBI film-coated tablets. Materials may be prescreened, if necessary.

15 1. Add microcrystalline cellulose (intragranular portion), atazanavir sulfate, stearic acid, sodium starch glycolate (intragranular portion), crospovidone (intragranular portion), and hydroxypropyl cellulose to a suitable blender and blend the materials.

2. Wet granulate the preblend from Step 1 with water.

20

3. Wet mill the granules from Step 2 using a suitable Comil.

4. Dry the granules from Step 3 in a suitable fluid bed dryer.

25 5. Size the dry granules from Step 4 using a suitable Comil.

6. Add microcrystalline cellulose (extragranular portion), sodium starch glycolate (extragranular portion), and crospovidone (extragranular portion) to the granules from Step 5 and blend in a suitable blender.

30

7. Add magnesium stearate (extragranular portion) to the blend from Step 6 and blend in a suitable blender. Collect the ATV granulation into a suitable container.

Manufacture of the cobicistat (COBI) Granulation

The following is the description of the process for the manufacture the cobicistat (COBI) granulation for ATV/COBI film-coated tablets. Materials may be prescreened, if
5 necessary.

1. Add cobicistat on silicon dioxide, microcrystalline cellulose (intragranular portion), and croscarmellose sodium to a suitable blender and blend the materials.
- 10 2. Add magnesium stearate (intragranular portion) to a suitable blender that contains the preblend 1 from Step 1. Blend the materials.
3. Roller compact the preblend 2 mixture from Step 2. Mill the compacted material with a suitable size screen to produce granules.
- 15 4. Add microcrystalline cellulose (extragranular portion) to the granules from Step 3 and blend in a suitable blender.
5. Add magnesium stearate (extragranular portion) to the blend from Step 4 and
20 blend in a suitable blender. Collect the COBI granulation into a suitable container.

Manufacture of ATV/COBI Film-Coated Tablets

The following is the description of the process for the manufacture the ATV/COBI film-coated tablets from the ATV granulation and the COBI granulation.
25

1. Compress the ATV granulation and COBI granulation mixture into tablets. Collect the core tablets into bulk containers.
- 30 2. Prepare coating suspension by mixing Opadry Pink coating material in water.
3. Film coat the core tablets from Step 1 using coating suspension prepared in Step 2.

4. Package the film-coated tables into appropriate containers.

EXAMPLE 2 Batch Size and Formula

5

The representative batch size and formula for the ATV/COBI film coated tablet are provided in Tables 1 and 2, respectively.

Table 1: Representative Batch Size for ATV/COBI Film-Coated Tablet

Strength	Batch Size (kg)	Theoretical Number of Tablets
300 mg (as the free base) Atazanavir sulfate / 150 mg Cobicistat	140	133,333
Batch size is for the uncoated tablets		

15

Table 2: Representative Batch Formula for ATV/COBI Film-Coated Tablet

Component	Amount per Batch	
	Kg	% w/w
CORE TABLET		
ATV Granulation		
<u>Intragranular</u>		
Atazanavir sulfate	45.56	56.95
Stearic acid	2.24	2.80
Microcrystalline cellulose	5.32	6.65
Sodium starch glycolate	1.12	1.40
Crospovidone	1.12	1.40
Hydroxypropyl cellulose	1.12	1.40
Water for injection	q.s.	NA
<u>Extragranular</u>		
Microcrystalline cellulose	18.92	23.65
Sodium starch glycolate	2.40	3.00
Crospovidone	1.60	2.00
Magnesium stearate	0.60	0.75
ATV Granulation Batch Size	80.00	100.00

Table 2 (continued): Representative Batch Formula for ATV/COBI Film-Coated Tablet

Component	Amount per Batch	
	Kg	% w/w
<u>COBI Granulation</u>		
<u>Intragranular</u>		
Cobicistat on silicon dioxide	39.22	65.36
Microcrystalline cellulose	10.88	18.14
Croscarmellose sodium	3.00	5.00
Magnesium stearate	0.30	0.50
<u>Extragranular</u>		
Microcrystalline cellulose	6.00	10.00
Magnesium stearate	0.600	1.00
5		
COBI Granulation Batch Size	60.00	100.00
Total Core Tablet Batch Size (Final blend)	140.00	
<u>FILM-COATING SUSPENSION</u>		
Opadry	4.20	3.00
Water for injection	q.s.	NA
10		
Total Tablet Batch Size (Film-coated tablets)	144.20	

Note: The amount of atazanavir (as the free base) is theoretically equivalent to 87.8% of atazanavir sulfate salt.

The amount shown is equivalent to 150 mg cobicistat (without silicon dioxide). The quantity of cobicistat on silicon dioxide is adjusted based on the drug content factor (DCF) for cobicistat on silicon dioxide with a concomitant adjustment in microcrystalline cellulose.

q.s. = quantity sufficient; NA = Not applicable

EXAMPLE 3 – Composition of ATV/COBI Film-Coated Tablet with 300 mg. (as the free base) atazanavir sulfate/ 150 mg. cobicistat is set forth below in Table 3:

Table 3: Composition of ATV/COBI Film-Coated Tablet

Component	Quality Standard	Function	Quantity per Tablet (mg)	
			mg	% w/w
Atazanavir Sulfate Layer				
Atazanavir Sulfate	In-house	Active	341.70	56.95
Stearic Acid	NF, Ph.Eur.	Lubricant	16.80	2.80
Microcrystalline Cellulose	NF, Ph.Eur.	Filler	181.80	30.30
Sodium Starch Glycolate	NF, Ph.Eur.	Disintegrant	26.40	4.40
Crospovidone	NF, Ph.Eur.	Disintegrant	20.40	3.40
Hydroxypropyl Cellulose	NF, Ph.Eur.	Binder	8.40	1.40
Magnesium Stearate	NF, Ph.Eur.	Lubricant	4.50	0.75
Water for Injection	USP	Granulating Liquid	NA	-
Weight of Atazanavir Layer			600.00	100.00
Cobicistat Layer				
Cobicistat on silicon dioxide	In-house	Active	294.12	65.36
Microcrystalline Cellulose	NF, Ph.Eur.	Filler	126.63	28.14
Croscarmellose Sodium	NF, Ph.Eur.	Disintegrant	22.50	5.00
Magnesium Stearate	NF, Ph.Eur.	Lubricant	6.75	1.50
Weight of Cobicistat Layer			450.00	100.00

5

Table 3 (continued): Coating Composition of ATV/COBI Film-Coated Tablet

Component	Quality Standard	Function	Quantity per Tablet (mg)	
			mg	% w/w
Opadry	NC	Coating agent	31.5	-
Water for Injection	USP	Vehicle for coating suspension	NA	-
Total Tablet Weight (film-coated tablets)			1081.50	

10

The amount of atazanavir (as the free base) is theoretically equivalent to 87.8% of atazanavir sulfate salt. The quantity is based on the theoretical assay "as is" of 87.8%; 341.7 mg of atazanavir sulfate is equivalent to 300 mg of atazanavir.

Adjustments may be made based on the actual assay "as is" of the drug substance

15

batch that will be used for drug product manufacture.

Cobicistat drug substance is cobicistat on silicon dioxide. The amount shown is equivalent to 150 mg cobicistat (without silicon dioxide). The quantity of cobicistat on silicon dioxide is adjusted based on the drug content factor (DCF) for cobicistat on silicon dioxide with a concomitant adjustment in microcrystalline cellulose.

5

(NC = Non-compendial NF = National Formulary Ph.Eur. = European Pharmacopoeia
USP = United States Pharmacopeia)

EXAMPLES 3A/3B - Proposed Specifications for ATV/COBI Fixed-Dose Combination

10 Film-Coated Tablet (FCT) are set forth below in Table 3A:

The identity and quality of each batch of ATV/COBI FCT are assessed and confirmed according to the proposed specifications provided in Table 3A below.

15 Designations "G" and "S" that follow the analytical method numbers on the specifications are abbreviations for the general and specific methods, respectively.

20 The specification includes all the quality attributes of the drug product (appearance, assay, content uniformity, impurities/degradants, and dissolution) that affect the manufacturing and quality of the drug product. The microbial limits are also part of the specification.

25 All methods were validated to demonstrate that they are suitable for their intended use to monitor the quality of ATV/COBI FCT. Analytical methods were validated for specificity, linearity, accuracy, precision, and robustness, according to current guidelines. The tests for uniformity of dosage unit reflect the harmonized pharmacopeial general chapters.

30 Summary of the batch analyses data of investigational and registrational stability (including clinical trials (BE study)) studies and commercial-scale batches for ATV/COBI FCT is provided in Table 3B. These batches are considered representative of the proposed commercial process.

The batch analysis data summarized in Table 3B along with the stability data were used to justify the proposed specifications. The justification of the proposed specifications and analytical method are provided below.

Table 3A: Proposed Specifications for ATV/COBI FCT

Test	Method Number (Description)	Acceptance Criterion
Description	Not Applicable	An oval, biconvex, pink film coated tablet debossed with 3641 on one side and a plain face on the other side.
Identification HPLC	95015164 (S)	The retention time of the two major peaks in the sample chromatogram correspond to those of the standard chromatogram. The spectra of sample conforms to the reference spectra.
IR - ATR	95015471 (S)	
Uniformity of Dosage Units		
Atazanavir	95015164 (S) HPLC 356X (G)	Complies with harmonized compendial requirements (USP/EP/JP/ChP)
Cobicistat	95015164 (S) HPLC 356X (G)	
Assay (% of Label Claim)		
Atazanavir	95015164 (S) HPLC	90.0% - 110.0%
Cobicistat	95015164 (S) HPLC	90.0% - 110.0%
Impurities/Degradants	95015319 (S) HPLC	
GS-9612		≤0.8%
GS-465430		≤1.2%
GS-9398		≤0.5%
GS-445739		≤0.5%
GS-9454		≤0.4%
GS-344433		≤0.4%
BMT-111068 & BMT-111069		≤1.5%
BMT-115982		≤0.2%
BMT-089290		≤0.2%
Individual Unspecified Degradant		≤0.2%
Total Cobicistat impurities/degradants		≤4.0%
Total Atazanavir impurities/degradants		≤1.0%
Dissolution		
Atazanavir	0311 (G), 95015163 (S)	≥75(Q) in 30 minutes
Cobicistat	0311 (G), 95015163 (S)	≥80(Q) in 15 minutes

Microbial Limits		
Total Aerobic Microbial Count	5450A(G), 95015304(S)	≤ 1000 CFU/gram
Total Yeasts and Molds Count	5450A(G), 95015304(S)	≤ 100 CFU/gram
E.coli	5450A(G), 95015304(S)	Absent in 1 gram

Table 3B: Batch Analyses Summary for ATV/COBI FCT Batches

Test	Range of Results (n = 13) ^a
Appearance (Description)	An oval, biconvex, pink film-coated tablet debossed with BMS on one side and 468 on the other side ^b . An oval, biconvex, pink film-coated tablet debossed with 3641 on one side and a plain face on the other side ^c .
Identification HPLC	The results for all batches were 'complies'
Assay (% of label claim)	
ATV	97.3-101.7
COBI	98.7-103.6
Uniformity of Dosage Unit	
<u>ATV</u>	
Content Uniformity	Complies
Acceptance Value	1.8-8.6
%RSD	1.0-3.6
<u>COBI</u>	
Content Uniformity	Complies
Acceptance Value	2.0-10.8
%RSD	0.8-3.8
Impurities/Degradants (%)	
GS-9612	<0.05-0.10
GS-465430	<0.05-0.11
GS-9398	<0.05
GS-445739	<0.05
GS-9454	<0.05-0.05
GS-344433	<0.05
BMT-111068 & BMT-111069	<0.05-0.16
BMT-115982	<0.05
BMT-089290	<0.05
Individual Unspecified ^d (%)	<0.1
Total ATV impurities/degradants ^e (%)	<0.05
Total COBI impurities/degradants ^f (%)	0.78-1.38
Dissolution	
ATV (Average % dissolved in 30 min)	≥84
COBI (Average % dissolved in 15 min)	≥96

Microbial Limits	
Total Aerobic Microbial Count	NT - <100
Total Yeasts and Molds Count	NT - <100
E.coli	NT - Absent

^aThree investigational stability, three registrational stability, and seven commercial-scale batches. Justification of specification was proposed based on 10 batches-three investigational stability, three registrational stability, and four commercial-scale batches.

5 All batches meet the proposed acceptance criteria.

^bAppearance/description for the investigational and registrational stability batches.

^cAppearance/description for the commercial product.

^dAny individual unspecified impurity of unknown origin will be reported against the COBI peak.

10 ^eSum of ATV process impurities and ATV degradants; Drug substance process related impurities are not specified individually however, they are captured under "Total ATV impurities/degradants".

^fSum of COBI process impurities and COBI degradants; Drug substance process related impurities are not specified individually however, they are captured under "Total ATV
15 impurities/degradants".

Characterization of Impurities

No ATV related impurities/degradants are observed in ATV/COBI FCT. GS-465430, GS-9612, GS-445739, GS-9398, GS-344433, GS-9454 are cobicistat drug substance related
20 impurities, which are also drug product degradants. BMT-111068, BMT-111069, BMT-115982, and BMT-089290 are additional cobicistat related drug product degradants.

Justification of Specification

25 The justifications for the proposed specifications (presented in Table 3A) are supported by the following:

- A total of 10 batches, which includes 3 investigational stability, 3 registrational stability (including the batch used in the bioequivalence study, 2J73499), and 4
30 commercial-scale batches (batch # MTXX, MTXY, MYVB, and MYVC),

manufactured using the proposed commercial formulation and process and packaged in the proposed commercial packaging (HDPE bottle), were used to support the proposed specifications for ATV/COBI FCT. A summary of the batch analysis data is presented in Table 3B.

5

- Nine month stability data from 3 registrational stability batches, 15-month stability data from 2 investigational stability batches and 12-month stability data from one investigational stability batch at 30°C/75%RH were used to support the proposed specifications for ATV/COBI FCT. *Stability.* The available data show that the
10 ATV/COBI FCT drug product packaged in HDPE bottle, is stable at the long-term (5°C, 25°C/60%RH and 30°C/75%RH) as well as accelerated (40°C/75%RH) storage conditions used in the study.

During the formulation process it was unexpectedly discovered that the bilayer
15 formulation was highly suitable in terms of stability, manufacturability and projected ease of administration. The formulation route itself was not straightforward, nor was it simple. It was the result of significant concerted effort.

The first attempt involved formulation of a monolithic (single layer) tablet
20 wherein both the actives and the excipients were fairly evenly dispersed throughout the entire tablet (not including the tablet coating). This is conceptually illustrated in Figure 1. This project presented theoretical challenges. . Atazanavir sulfate is acidic, while cobicistat is susceptible to acidic degradation pathways. However, it was unknown the extent of the influence of atazanavir sulfate on cobicistat in the matrix of monolithic
25 formulation with excipients. Despite this, it was fully expected that the two APIs atazanavir and cobicistat, in conjunction with the microcrystalline cellulose and the other listed excipients, could be formulated into a stable monolithic tablet.

Several monolithic blends were tested that were largely equivalent, and which all
30 yielded the desired dose ratio of atazanavir active to cobicistat of approximately 300 mg/150 mg. However, the final monolithic tablet formulations proved to be considerably worse in cobicistat stability than expected, despite the presence of the excipients. As the

graph in Figure 2 illustrates, when total cobicistat impurity percentage was measured against time, it was discovered that total impurity % reached approximately 3.50% after 8 weeks in closed bottles at 40 °C/75% relative humidity. This was deemed to be unacceptable, since this level was more than 2-3 fold higher than the cobicistat single agent tablet (also shown in Figure 2) used as a reference. The large upward slope to the impurity line in Figure 2 indicates that the trend itself is also unfavorable, when projected to what happens when the formulation is stored under normal room storage conditions. This result indicated that monolithic tablets would not be utilized as a final formulation. (Cobicistat impurity was measured as impurity/degradation peaks above a threshold level of 0.05% either identified as cobicistat impurities or degradation products through a reference standard, or any other peaks (unknown) not identified as atazanavir impurity peaks. For example, Figure 3 illustrates how the reference degradation products are formed from cobicistat.)

The problem thus remained as to how to form a dosage form with acceptable cobicistat stability. It was also proposed to separate the two layers of drugs by having an inert third layer imposed between the two respective layers of active compounds. This is conceptually illustrated in Figure 4. Thus, a trilayer formulation was developed in which about 250 mg. of inert excipient material was spaced as a middle or second layer between the layers of atazanavir sulfate formulation (600 mg.) and cobicistat (on SiO₂) formulation (450 mg.). Various compositions of the middle layer such as lubricated microcrystalline cellulose (MCC), and MCC with SYLOID® silica excipients in amounts up to 20% by weight respectively (silica weight was relative to the middle layer), were tried. Another middle layer formulation was made up of mixture of approximately equal portions of lubricated microcrystalline cellulose and lactose monohydrate. A small amount (about 0.5 – 1 weight %) of magnesium stearate was also included to lubricate the inert middle layer formulations. Overall, the inert layer would function to separate and thereby significantly minimize or eliminate interactions between the two main compounds.

Tablets were then formed using standard trilayer tooling and methodology. As can be seen in Figure 2, the trilayer tablets had a significantly enhanced cobicistat stability and reduced degradation profile in that there were only about 2% cobicistat

impurities measured after 8 weeks in closed bottles at 40 °C/75% relative humidity. This was very comparable to the cobicistat single agent tablet, and was a greatly improved result compared to the monolithic atazanavir/cobicistat fixed-dose combination tablets, which had cobicistat impurity levels of approximately 3.50% after 8 weeks.

5

However, there was an unexpected problematic issue with the trilayer tablets. Despite utilizing accepted methodology and protocol, significant cracks were often observed between the atazanavir layer and the middle inert layer for many of the inert layer formulations. These typically developed upon ejection from the tablet press. The cracks were often immediately visible to the unaided eye. What was most problematic, however, was that the appearance of the cracks, as well as their size and the total number of cracks per tablet, was very unpredictable from one trilayer batch to the next.

Larger surface area tooling was then employed, and this method typically generated trilayer tablets without cracks under similar compression forces. This was possibly due to larger cup area and/or lower cup depth. But this presented an additional problem. Larger surface area tablets were wider, and so there was significant concern that these would pose a greater swallowing risk, even though the total trilayer tablet weight was the same. Many people who are taking HIV medications are not only immune compromised, but may also be physically frail and debilitated as well. Furthermore, this therapy is meant to be long-term (up to several years). It could be too much of an effort, and thereby too much of a risk, to have these patients attempt to swallow these trilayer tablets with wider surfaces. If the patients could not remain compliant, then the medication would not serve its purpose.

25

Thus, after attempting to form a suitable trilayer formulation, it was determined that the various approaches were not going to yield an acceptable dosage form.

Ultimately, the bilayer tablets formed in accordance with the procedures hereinabove set forth as the invention, were surprisingly found to be highly efficacious and were pursued herein. The bilayer tablet (uncoated version) is conceptually illustrated in Figure 5. Even though there was physical contact between the two chemically incompatible compounds atazanavir sulfate and cobicistat at the layer interface within the

tablet, the results indicated that the degradation profile was very similar to that of the trilayer tablets. As Figure 2 indicates, the bilayer formulation's degradation profile was very close to that of the trilayer formulation after 8 weeks. The bilayer tablet's profile was also much better than that of the monolithic atazanavir/cobicistat tablet and

5 comparable to the cobicistat single agent tablet. This also indicated that within the established formulation matrix with the selected excipients, atazanavir and cobicistat were very compatible. Importantly as well, there was no cracking observed with the bilayer tablets, unlike with the trilayer tablets. Just as importantly, as Example 4 below further illustrates, this bilayer formulation also provided bioequivalent atazanavir and

10 cobicistat exposures when compared to co-administration of the single agent atazanavir capsule and cobicistat tablet. Thus, the bilayer tablet was unexpectedly the formulation which proved to be the most viable and suitable for development herein. As Figure 6 also illustrates, the tablets of the invention were highly stable over the long term with total cobicistat impurities at 12 months of less than about 2% (and lower) when measured

15 at varying temperature and relative humidity conditions shown with the graph.

EXAMPLE 4 - Atazanavir/Cobicistat Fixed-Dose Combination Bioequivalency Study

A study was conducted to demonstrate the bioequivalence of ATV in a FDC of

20 ATV/COBI (300/150 mg) as compared to a 300 mg ATV capsule co-administered with a 150 mg COBI tablet when administered with a light meal.

The study was conducted as an open-label, single-dose, 5-period, 5-treatment, randomized crossover study in healthy subjects. Subjects were equally randomized to

25 one of eight treatment sequences (ABCDE, ABDCE, BACDE, BADCE, ABCD, ABDC, BACD or BADC). Subjects underwent screening evaluations to determine eligibility within 21 days prior to randomization. Subjects were admitted to the clinical facility 1 day prior to dosing on Day 1. Subjects received a 300 mg ATV capsule co-administered with a 150 mg COBI tablet or FDC tablet of ATV/COBI (300/150 mg) following a light

30 meal (Treatment A or B, respectively) according to the assigned treatment sequences on Day 1 and Day 8. On Day 15 and Day 22, subjects received a 300 mg ATV capsule co-administered with a 150 mg COBI tablet or FDC tablet of ATV/COBI (300/150 mg) under fasted conditions (Treatment C or D, respectively) according to the assigned

treatment sequences. On Day 29, some subjects, according to the assigned sequences, received a FDC tablet of ATV/COBI (300/150 mg) following a high fat meal (Treatment E). There was a 7-day washout period between each treatment.

- 5 Blood samples for pharmacokinetic (PK) analysis were collected at scheduled times throughout the study. Subjects were monitored for safety via physical examinations (PEs), electrocardiograms (ECGs), physical measurements, vital signs measurements, clinical laboratory testing and adverse event (AE) reporting, and some subjects, according to assigned sequences, were discharged from the study at the end of
- 10 Period 4 (Day 24) and the remaining subjects continued to Period 5 and were discharged at the end of Period 5 (Day 31). Subjects remained confined in the clinical pharmacology unit (CPU) from Day -1 until discharged from the study.

The study design schematic is presented below.

Study Design Schematic

Days -21 to -1	Period 1 and Period 2 ^a			Wash-out up to Day 14	Periods 3 and 4 ^b			Wash-out up to Day 28	Period 5 ^c	
	Day 1	Wash-out up to Day 7	Day 8		Day 15	Wash-out up to Day 21	Day 22		Day 29	Day 31
S & E ^d	Treatment A or B		Treatment B or A		Treatment C or D		Treatment D or C		Treatment E	Discharge

^aSubjects randomized prior to Day 1 dosing

^bSubjects discharged at the end of Period 4 (Day 24) based on the assigned treatment sequence

^cSubjects discharged at the end of Period 5 (Day 31) based on the assigned treatment sequence

^d Screening & Enrollment

Treatment A : Atazanavir 300 mg (Capsule) + 150 mg Cobicistat (Tablet) co-administered following a light meal

Treatment B: Atazanavir 300 mg/150 mg Cobicistat - FDC (Tablet) administered
5 following a light meal

Treatment C Atazanavir 300 mg (Capsule) + 150 mg Cobicistat (Tablet) co-administered under fasted conditions

Treatment D: Atazanavir 300 mg/150 mg Cobicistat - FDC (Tablet) administered under fasted conditions

10 Treatment E: Atazanavir 300 mg/150 mg Cobicistat - FDC (Tablet) administered following a high fat meal

In this study, the atazanavir 300 capsule (Treatment A and C) was administered as Reyataz (atazanavir sulfate) obtained from Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ
15 and the 150 mg cobicistat tablet (Treatment A and C) was administered as cobicistat on silicon dioxide obtained from Gilead Sciences, Foster City, CA. The FDC tablets (Treatments B, D and E) were prepared as described in Examples 1-3 above.

This Phase III trial compared the efficacy and safety of ATV 300 mg + COBI 150
20 mg relative to ATV 300 mg + RTV (ritonavir) 100 mg (85% vs. 87% virologic suppression, respectively). The bioequivalence of ATV and relative bioavailability of COBI in an FDC vs. ATV and COBI coadministered individually after a light meal was assessed.

25 This randomized, open-label, cross-over study in 64 healthy subjects assessed 48-hour ATV and COBI plasma concentration-time profiles after single doses of an FDC of ATV 300 mg/COBI 150 mg or ATV 300 mg and COBI 150 mg co-administered as individual agents. Treatments were administered after a light meal and followed by a 7-day washout between each period. Pharmacokinetic (PK) parameters assessed were C_{max} ,
30 maximum plasma concentration; AUC(INF), area under the concentration-time curve to infinity; and AUC(0-T), area under the curve from zero to the last time point with measurable concentration. Bioequivalence for ATV was established if the 90%

confidence intervals (CIs) for the FDC vs. individual administration geometric mean ratios (GMRs) fell within the predefined limits of 0.80–1.25 for all PK parameters.

Representative light meals and heavy meals were as follows in Tables 4a and 4b.

5

Table 4a: Representative Light Meal

Food Item	Calories (kcal)	Fat (g)	Carbohydrates (g)	Protein (g)
2 slices of white bread	129	1.8	24.0	4.0
1 teaspoonful low fat margarine	24	2.8	trace	trace
1 tablespoon jam	56	trace	13.8	trace
5 oz apple juice	73	0.2	18.1	0.1
5 oz skim (non-fat) milk	54	0.3	7.4	5.2
Total Grams (g)	--	5.1	63.3	9.3
Total Calories (kcal)	336	46	253	37
% of Total Calories	100	14	75	11

Source: US Department of Agriculture Nutrient Database for Standard Reference, Release 25 (2012)

Table 4b: Representative High Fat and Calorie Meal

Food Item	Calories (kcal)	^a Fat	Carbohydrate (g)	^a Protein (g)
2 eggs fried	180	14.1	0.8	12.5
2 slices of white bread toasted	129	1.8	24.0	4.0
1 tablespoon butter	102	11.5	Trace	0.1
1 tablespoon jam	56	Trace	13.8	Trace
3 strips of bacon fried	126	9.6	0.4	9.1
4 ounces of hash brown potatoes	299	14.1	39.7	3.4
8 fluid ounces (237 mL) of whole milk	146	7.9	11.0	7.9
Total (g)	-	59.0	89.7	37.0
Total Calories (kcal)	1038	531	359	148
% of Total Calories	100	51	35	14

^aSource: US Department of Agriculture Nutrient Database for Standard Reference, Release 25 (2012)

10

The treatment administration was as follows in Table 5.

Table 5: Treatment Administration

Treatment	Total Daily Dose	Capsule/Tablet Strength	Number of Capsules/Tablets
A and C	300 mg ATV capsule	300 mg	1 capsule
	150 mg cobicistat tablet	150 mg	1 tablet
B, D and E	300 mg ATV/150 mg cobicistat tablet	300 mg/150 mg	1 tablet

The pharmacokinetics of ATV and COBI were derived from plasma concentration versus time data. The pharmacokinetic parameters to be assessed included:

C _{max}	Maximum observed plasma concentration
T _{max}	Time of maximum observed plasma concentration
AUC(0-T)	Area under the plasma concentration-time curve from time zero time of last quantifiable concentration
AUC(INF)	Area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time
C ₂₄	Observed concentration at 24 hour post-dose (for ATV only)
T-HALF	Apparent terminal half-life

- 5 Individual subject pharmacokinetic parameter values were derived by non compartmental methods by a validated pharmacokinetic analysis program. Actual times were used for the analyses.

Table 6 lists the sampling schedule followed for the assessment of pharmacokinetics.

Table 6: Pharmacokinetic Sampling Schedule

Study Day	Time (Event) Hour	Time (Relative To Dosing) Hour: Min	PK Blood Sample For ATV	PK Blood Sample For COBI
1, 8, 15, 22 and 29	0 (predose)	00:00	X	X
	1	01:00	X	X
	2	02:00	X	X
	2.5	02:30	X	X
	3	03:00	X	X
	4	04:00	X	X
	5	05:00	X	X
	6	06:00	X	X
	8	08:00	X	X
	12	12:00	X	X
	16	16:00	X	X

Table 6: Pharmacokinetic Sampling Schedule

Study Day	Time (Event) Hour	Time (Relative To Dosing) Hour: Min	PK Blood Sample For ATV	PK Blood Sample For COBI
2, 9, 16, 23, and 30	24	24:00	X	X
	30	30:00	X	
	36	36:00	X	
3, 10, 17, 24 and 31	48	48:00	X	

The plasma samples were analyzed for ATV and COBI by validated LC-MS/MS assays, the details of which are known to those skilled in the art.

5

To demonstrate bioequivalence for ATV between the test (Treatment B) and reference formulations (Treatment A), a linear mixed effects model were applied to the natural logarithms of ATV C_{max}, AUC(0-T), and AUC(INF) with treatment, period and sequence as fixed effects and subject(sequence) as a random effect. Point estimates and 90% confidence intervals for differences on the log scale were exponentiated to obtain estimates for ratios of geometric means on the original scale. Bioequivalence was concluded if the 90% confidence intervals for the ratios of geometric means of the test formulation (FDC tablet of 300/150 mg ATV/COBI) to the reference formulation (300

mg ATV capsule co-administered with 150 mg COBI) were contained within 0.80 to 1.25 for ATV C_{max}, AUC(0-T), and AUC(INF).

5 A similar linear mixed effect model was used to assess the relative bioavailability of ATV under fasted conditions (Treatment D versus Treatment C). Point estimates and 90% confidence intervals for ratios of geometric means were derived from the linear mixed effect model for C_{max}, AUC(0-T), and AUC(INF).

10 In addition, a simplified linear mixed effect model with treatment as fixed effects and subject as a random effect was used to estimate the effect of a high fat meal and a light meal on the exposure of ATV when given as an FDC. Separate models were used for comparing the exposure when the FDC is given with a high fat meal versus fasted (Treatment E versus Treatment D), with a high fat meal versus with a light meal (Treatment E versus Treatment B), and with a light meal versus fasted (Treatment B
15 versus Treatment D).

Similarly, a linear mixed effects model was applied to the natural logarithms of COBI C_{max}, AUC(0-T), and AUC(INF) to compare Treatment B with Treatment A and to compare Treatment D with Treatment C. Point estimates and 90% confidence intervals
20 for ratios of geometric means were provided for C_{max}, AUC(0-T) and AUC(INF). The effect of a high fat meal and a light meal on the exposure of COBI were estimated in the similar way as described above for ATV exposure.

The results of the study demonstrated that all ATV PK parameter GMR 90% CIs
25 fell within the predefined limits indicating bioequivalence of the FDC to ATV 300 mg and COBI 150 mg coadministered individually (Table 7 below). Although not prespecified, COBI in the FDC also met the criteria for bioequivalence to coadministration of the individual agents. Five subjects treated according to the protocol had total bilirubin elevations ($1.2\text{--}2.1 \times \text{ULN}$), which were all improving or had resolved
30 by study discharge.

A single dose of ATV 300 mg and COBI 150 mg was safe and well tolerated when administered either as the FDC or as individual agents.

Table 7

Pharmacokinetic parameters	Adjusted geometric mean*		GMR (90% CI)* [B vs. A]
	ATV + COBI (Treatment A)	ATV/COBI FDC (Treatment B)	
ATV, n	63 [†]	62 ^{†‡}	
C _{max} (ng/mL) (nanograms per milliliter)	3822	4101	1.073 (1.012, 1.137)
AUC(INF) (ng.h/mL) (Hours times nanograms per milliliter)	33475	35623	1.064 (1.011, 1.120)
AUC(0-T) (ng.h/mL)	32723	34848	1.065 (1.012, 1.120)
COBI, n	63 [†]	62 ^{†‡}	
C _{max} (ng/mL)	1320	1351	1.023 (0.991, 1.057)
AUC(INF) (ng.h/mL)	9053	9225	1.019 (0.982, 1.058)
AUC(0-T) (ng.h/mL)	8745	8912	1.019 (0.983, 1.057)

*Based on a linear mixed effects model with natural logarithms of ATV or COBI as response and with treatment, period and sequence as fixed effects and subject (sequence) as a random effect. Point estimates and 90% confidence intervals (CI) for differences on the log scale were exponentiated to obtain estimates of geometric mean ratio (GMR) on the original scale. Bioequivalence was concluded if the B vs. A GMR 90% CIs fell within 0.80 to 1.25 for PK parameters. [†]One subject excluded as accidentally given both treatments A and B. [‡]One subject excluded as having vomited shortly after receiving treatment B.

Thus, in one aspect of the invention, there is provided a tableted composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of atazanavir as measured by AUC(INF), that is from about 80% to 125% of 35623 ng.h/mL. In another aspect of the

invention, there is provided tableted composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of atazanavir as measured by AUC(0-T) that is from about 80% to 125% of 34848 ng.h/mL. In another aspect of the invention, there is provided a tableted
5 composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of atazanavir as measured by Cmax that is from about 80% to 125% of 4101 ng/mL.

In one aspect of the invention, there is provided a tableted composition
10 comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of cobicistat as measured by AUC(INF) that is from about 80% to 125% of 9225 ng.h/mL. In another aspect of the invention, there is provided a tableted composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood
15 concentration profile of cobicistat as measured by AUC(0-T) that is from about 80% to 125% of 8912 ng.h/mL. In another aspect of the invention, there is provided tableted composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of cobicistat as measured by Cmax that is from about 80% to 125% of 1351 ng/mL.

20

In one aspect of the invention, there are provided methods of treating HIV infection in a patient, which comprise administering to said patient a composition having the blood concentration profiles as described above.

25 The foregoing description is merely illustrative and should not be understood to limit the scope or underlying principles of the invention in any way. Indeed, various modifications of the invention, in addition to those shown and described herein, will become apparent to those skilled in the art from the following examples and the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended
30 claims.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A formulation of antiretroviral drugs useful against HIV, comprising:
 - a) atazanavir; and
 - b) cobicistat.
2. The formulation of claim 1, wherein said atazanavir is in the form of atazanavir sulfate.
3. The formulation of claim 2, wherein said formulation is in the form of a tablet, wherein said tablet is not a monolithic tablet or a trilayer tablet, said trilayer tablet having an inert excipient layer as the middle layer.
4. The formulation of claim 3, wherein said tablet is a bilayer tablet which does not show visible cracking.
5. The formulation of claim 4, wherein said bilayer tablet delivers about 300 mg as the free base of atazanavir sulfate, and about 150 mg. of cobicistat.
6. The formulation of claim 5, further comprising at least one excipient.
7. The formulation of claim 6, further comprising at least two excipients.
8. The formulation of claim 7, comprising at least three excipients.
9. The formulation of claim 8, wherein said excipients are selected from the group of stearic acid, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, crospovidone, hydroxypropyl cellulose, and croscarmellose sodium.
10. The formulation of claim 6, wherein said excipient is microcrystalline cellulose.

11. The formulation of claim 1, wherein said atazanavir comprises about 20-45% (w/w) of said formulation.
12. The formulation of claim 1, wherein said cobicistat comprises about 15-40% (w/w) of said formulation.
13. The formulation of claim 1, wherein said atazanavir and said cobicistat together comprise about 35-85% (w/w) of said formulation.
14. A method of treating HIV infection in a patient, which comprises administering to said patient the formulation as claimed in claim 1.
15. A method of treating HIV infection in a patient, which comprises administering to said patient the formulation as claimed in claim 4.
16. A method of treating HIV infection in a patient, which comprises administering to said patient the formulation as claimed in claim 5.
17. A method of treating HIV infection in a patient, which comprises administering to said patient the formulation as claimed in claim 10.
18. A method of making an atazanavir/cobicistat tablet formulation, which comprises:
 - a) separately admixing atazanavir together with one or more excipients, wherein at least one of said excipients is microcrystalline cellulose, wherein said atazanavir is first admixed with a first portion of said one or more excipients to produce a first atazanavir admixture, and further wherein said first admixture is then wet granulated with water and then wet milled, sized and dried, and wherein a second portion of said excipients is then admixed with said dried first admixture to produce a second atazanavir admixture;
 - b) separately admixing cobicistat together with one or more excipients, wherein at least one of said excipients is microcrystalline cellulose, wherein said cobicistat is first admixed with a first portion of said one or more excipients to produce a first cobicistat admixture, wherein said first admixture is then roller compacted and milled into granules,

and wherein a second portion of said excipients is then admixed with said granulated first admixture to produce a second cobicistat admixture; and

c) compressing said second atazanavir admixture and said second cobicistat admixture into a bilayer tablet.

19. The method of claim 18, wherein said formulation delivers about 300 mg as the free base of atazanavir sulfate, and about 150 mg. of cobicistat.

20. The method of claim 18, wherein in step a) said first portion of said excipients are intragranular excipients, and said second portion of said excipients are extragranular excipients; and further wherein in step b) said first portion of said excipients are intragranular excipients, and said second portion of said excipients are extragranular excipients.

21. The bilayer tablet which is produced according to the method of claim 18.

22. The bilayer tablet of claim 21, wherein said tablet has less than about 3% total cobicistat impurities after 8 weeks at 40 degrees C and 75% relative humidity.

23. The bilayer tablet of claim 22, wherein said tablet has less than about 2.5% total cobicistat impurities after 8 weeks at 40 degrees C and 75% relative humidity, and further wherein said tablet does not show visible cracking.

24. A tableted composition comprising atazanavir, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of atazanavir as measured by AUC(INF), that is from about 80% to 125% of 35623 ng.h/mL.

25. A tableted composition comprising atazanavir, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of atazanavir as measured by AUC(0-T) that is from about 80% to 125% of 34848 ng.h/mL.

26. A composition comprising atazanavir, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition comprising less than or equal to about 4.0% of total cobicistat impurities.
27. A composition as claimed in claim 26, wherein said composition comprises less than about 2% total cobicistat impurities at about 12 months.
28. A composition as claimed in claim 27, wherein said composition comprises less than about 1.4% total cobicistat impurities.
29. A composition as claimed in claim 28, wherein said composition does not crack upon release from a tablet press.
30. A composition comprising atazanavir, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition comprising less than or equal to about 0.2% of degradant BMT-115982 or BMT-089290.
31. A composition as claimed in claim 30, wherein said composition comprises less than or equal to about 4.0% total cobicistat impurities.
32. A composition as claimed in claim 31, wherein said composition has less than about 2% total cobicistat impurities at about 12 months.
33. A composition as claimed in claim 32, wherein said composition has less than about 1.4% cobicistat impurities at about 12 months.
34. A composition as claimed in claim 33, wherein said composition does not crack upon release from a tablet press.
35. A method of treating HIV infection in a patient, which comprises administering to said patient the composition as claimed in claim 34.

36. A tablet comprising atazanavir and cobicistat, said tablet comprising having less than about 3% total cobicistat impurities after 8 weeks at 40 ° C and 75% relative humidity.

37. The tablet as claimed in claim 36, wherein said tablet does not crack under room temperature conditions within 24 hours of being released from a tablet press.

38. The tablet as claimed in claim 36, wherein said tablet has a hardness value within the range of about 28-39 SCUs.

39. The tablet as claimed in claim 38, wherein said tablet is a bilayer tablet.

40. The tablet as claimed in claim 39, wherein said tablet has less than about 2.5% total cobicistat impurities.

41. A pharmaceutical composition comprising pharmaceutically effective amounts of atazanavir and cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the composition has less than about 4% by weight cobicistat impurities.

42. A composition of claim 41 wherein said composition is a tablet.

43. A composition of claim 42, wherein said composition has less than about 2% cobicistat impurities at about 12 months when stored at room temperature.

44. A composition of claim 42, wherein said composition has less than about 2% cobicistat impurities at about 12 months when stored at 30°C/75%RH.

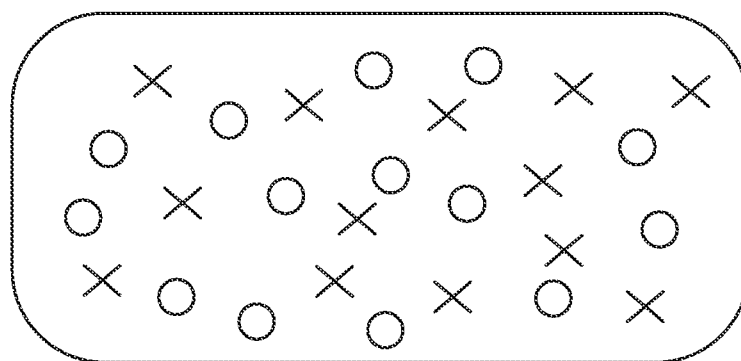
45. A composition of claim 42, wherein said composition has less than about 2% cobicistat impurities at about 12 months when stored at 25°C/60%RH.

46. A composition of claim 42, wherein said composition has less than about 2% cobicistat impurities at about 12 months when stored at 5°C.

47. A composition of claim 42, wherein said composition has less than about 3.5% cobicistat impurities at about 8 months when stored at 40° C and 75% RH.

1/6

Comparative Monolithic (Single Layer)
Tablet

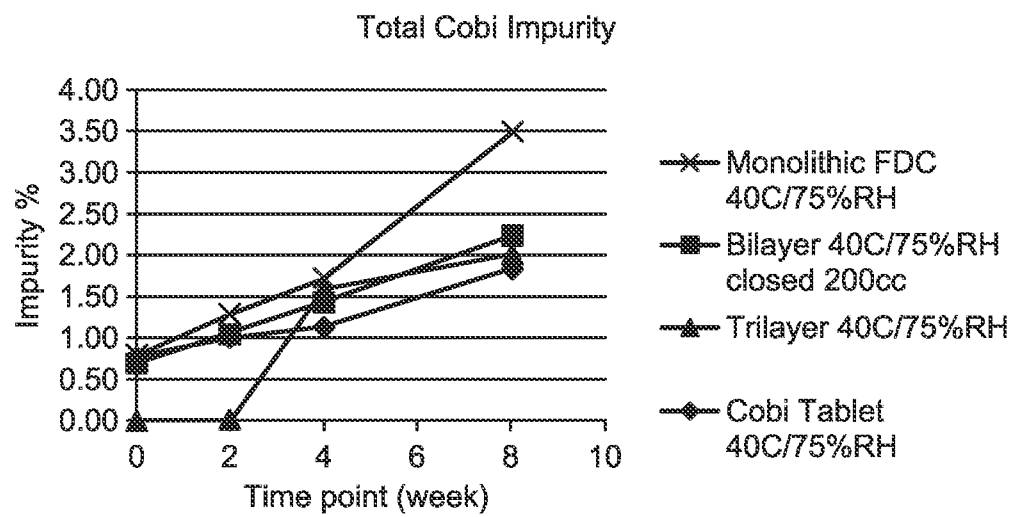


X = Cobicistat

O = Atazanavir Sulfate

FIG. 1

2/6

**FIG. 2**

3/6

Oxidative and Hydrolytic Degradation Pathways of COBI

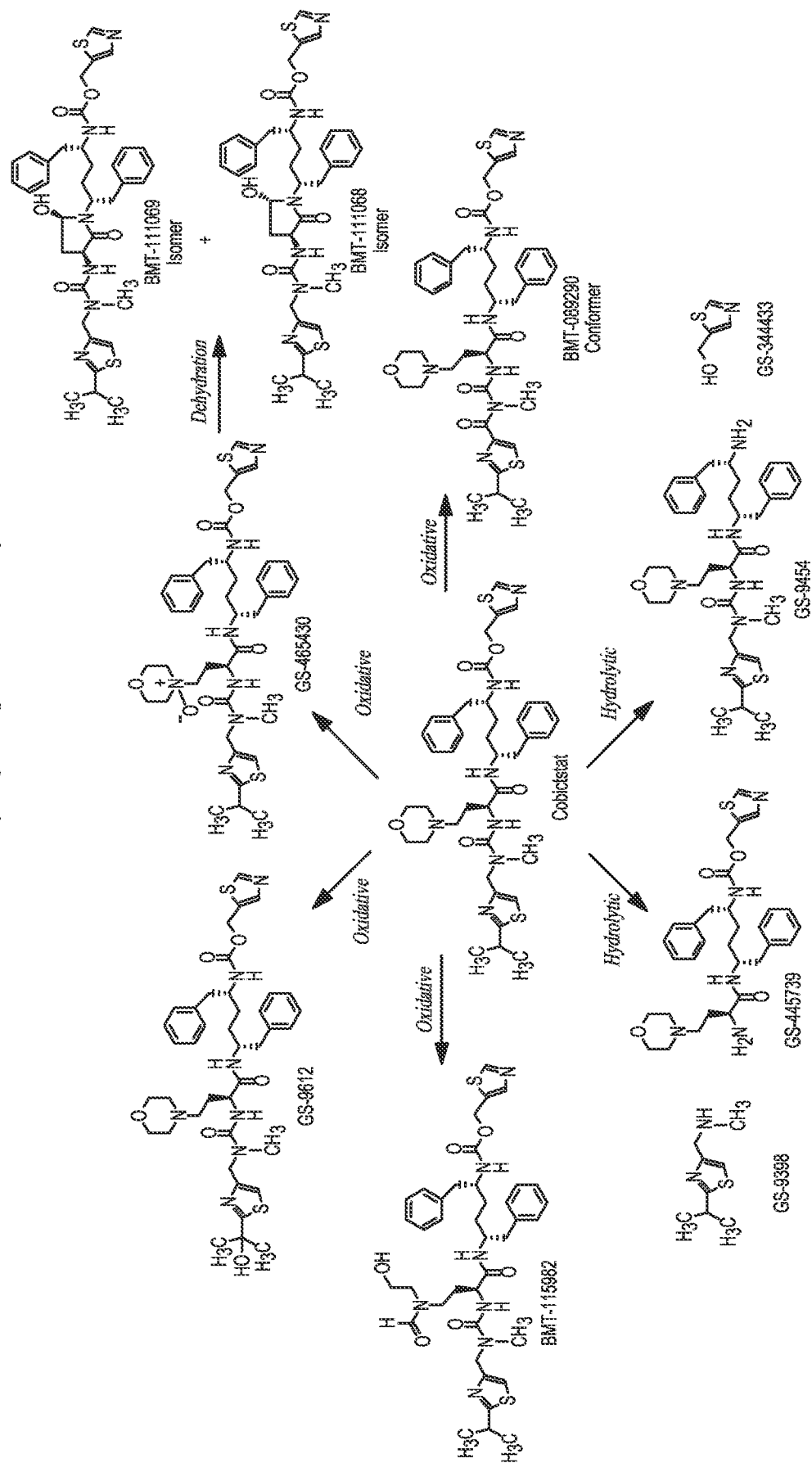
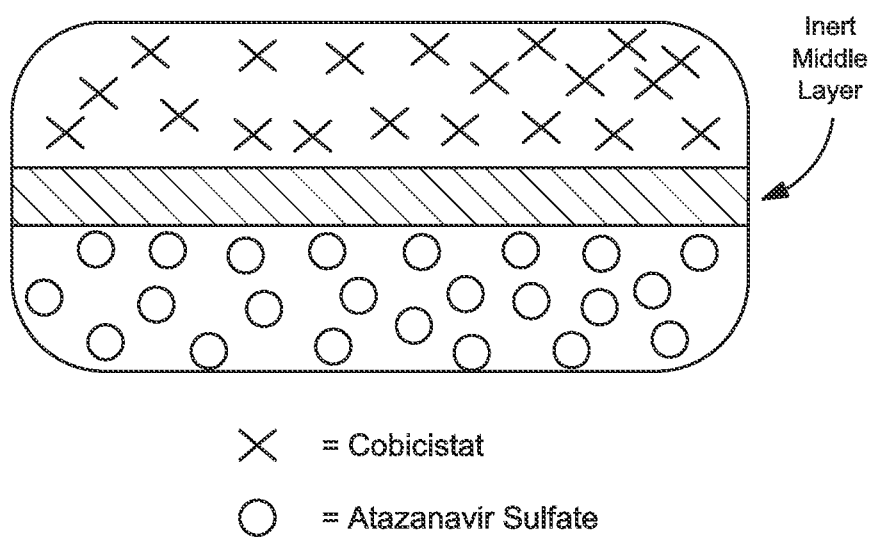


FIG. 3

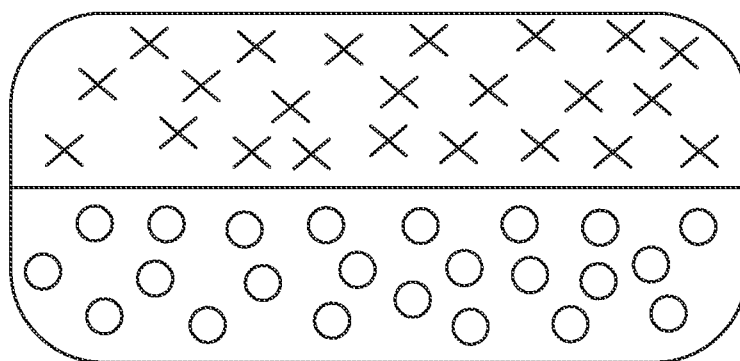
4/6

Comparative Trilayer Tablet

**FIG. 4**

5/6

Bilayer Tablet

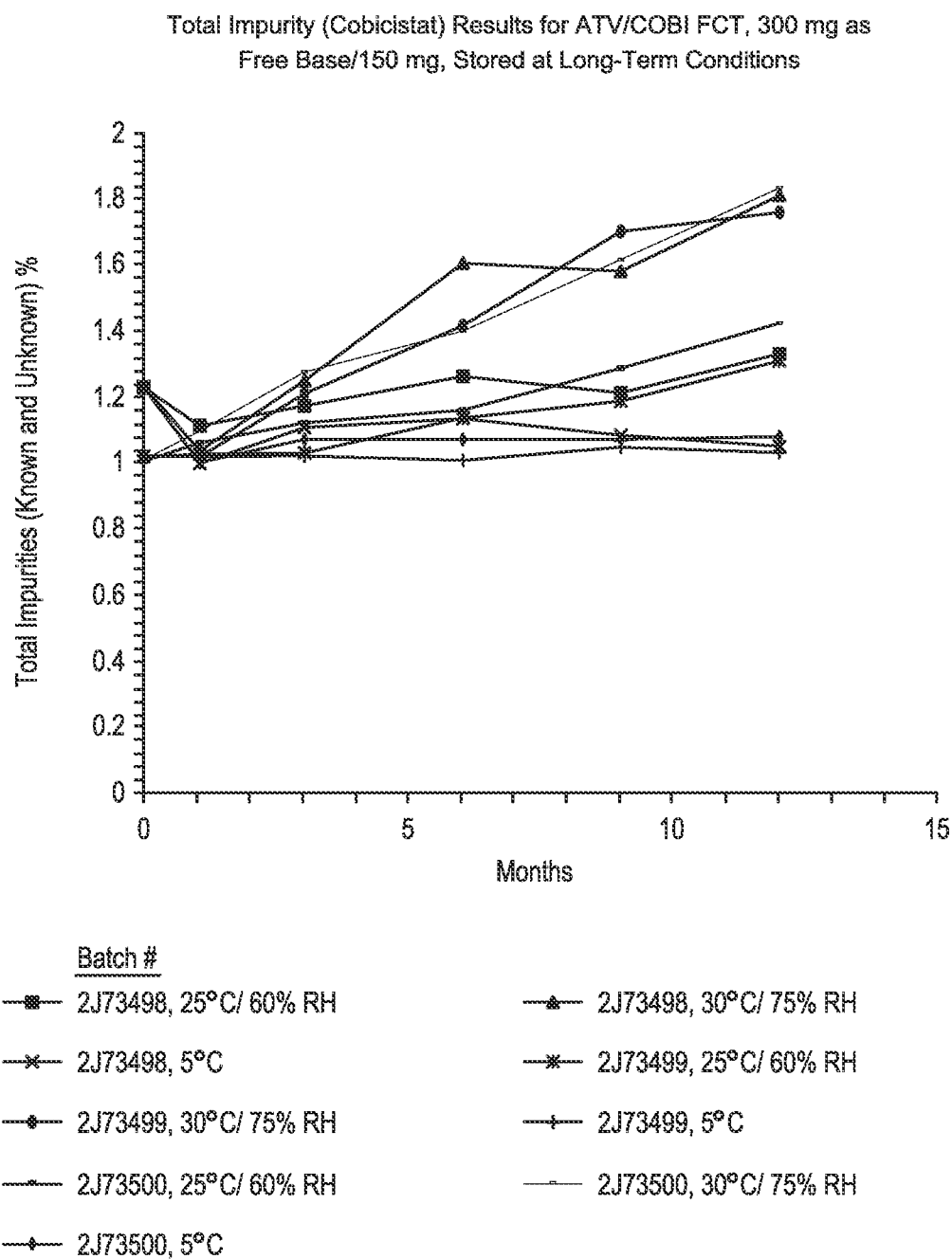


× = Cobicistat

○ = Atazanavir Sulfate

FIG. 5

6/6

**FIG. 6**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/059310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/24
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/127244 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; NIKFAR FARANAK [US]; HUSSAIN MUNIR ALWAN) 13 October 2011 (2011-10-13)	1-47
Y	the whole document claims 5,7	1-47
Y	----- WO 2009/084036 A2 (MATRIX LAB LTD [IN]; DIXIT AKHILESH ASHOK [IN]; BHUSHAN INDU [IN]; VER) 9 July 2009 (2009-07-09) the whole document claims 1,5,12 examples	1-47
Y	----- US 2010/178339 A1 (KOO OTILIA MAY [US] ET AL) 15 July 2010 (2010-07-15) the whole document paragraphs [0153], [0154]; example 11 ----- -/--	1-47



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 2014

Date of mailing of the international search report

08/12/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hilliers, Nathalie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/059310

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RICHARD ELION ET AL: "Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection", AIDS, vol. 25, no. 15, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 1881-1886, XP055051636, ISSN: 0269-9370, DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834b4d48 the whole document abstract	1-47
X	----- Gilead Sciences International Ltd: "Tybost: International non-proprietary name: Cobicistat", European Medicines Agency 25 July 2013 (2013-07-25), XP002732922, Retrieved from the Internet: URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002572/WC500153016.pdf [retrieved on 2014-11-24]	1-47
Y	the whole document page 9, lines 29-34 page 10, lines 9-18 page 11, lines 5-15 page 14, lines 22-33 page 26 page 47, lines 1-9	1-47
T	----- FDA: "Guidance for Industry Fixed Dose Combination and Co-Packaged Drug Products for Treatment of HIV", INTERNET CITATION, May 2004 (2004-05), XP002417855, Retrieved from the Internet: URL:http://www.fda.gov/oc/initiatives/hiv/hivguidance.html [retrieved on 2007-01-31] the whole document pages 11-12 ----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/059310

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	PUJARI S ET AL: "Safety and long-term effectiveness of generic fixed-dose formulations of nevirapine-based HAART amongst antiretroviral-naive HIV-infected patients in India", INTERNET CITATION, 16 December 2003 (2003-12-16), XP002417803, Retrieved from the Internet: URL:http://libdoc.who.int/publications/2003/a86263.pdf [retrieved on 2007-01-31] the whole document page 102, paragraph 1 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/059310

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011127244 A2	13-10-2011	CN 102917695 A EP 2555757 A2 JP 2013523834 A US 2013203759 A1 WO 2011127244 A2	06-02-2013 13-02-2013 17-06-2013 08-08-2013 13-10-2011
WO 2009084036 A2	09-07-2009	NONE	
US 2010178339 A1	15-07-2010	AT 499927 T AU 2008268627 A1 CN 101801348 A EP 2178511 A2 ES 2360336 T3 JP 2010530889 A KR 20100033378 A US 2010178339 A1 WO 2009002823 A2	15-03-2011 31-12-2008 11-08-2010 28-04-2010 03-06-2011 16-09-2010 29-03-2010 15-07-2010 31-12-2008

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LEVIS, John F.
Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 04 March 2016 (04.03.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 12190WOPCT	
International application No. PCT/US2014/059310	International filing date (day/month/year) 06 October 2014 (06.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND Hinterbergstrasse 16 CH-6312 Steinhausen Switzerland	State of Nationality IE	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box. 2 is applicant for the purpose of all designated States except US and BR. Bristol-Myers Squibb Company remains applicant for the purpose of US and BR.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Boccard Paulette e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
Facsimile No. +41 22 338 89 65	

ASSIGNMENT

We,

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

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by us and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to Bristol-Myers Squibb Company, a Delaware corporation, having a place of business at Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

HIV TREATMENT FORMULATION OF ATAZANAVIR AND COBICISTAT

invented by us and described in PCT International Patent Application

Application No. PCT/US14/59310, filed 06 OCTOBER 2014

Including said PCT International Patent Application and any application claiming priority from said PCT International Patent Application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to us respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

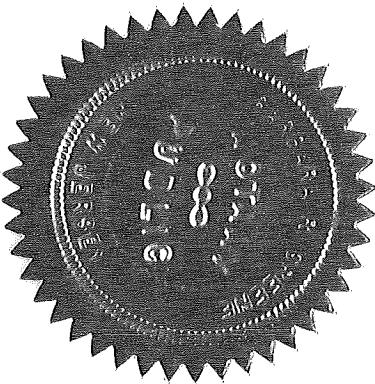
Signed this 12 day of Nov, 2014 by Otilia May Yue Koo

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF MIDDLESEX }

On the 12th day of November, 2014, before me came (Otilia May Yue Koo) to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that ~~he~~/she executed it.

Barbara R. Greene
Notary Public

My commission expires: Barbara R. Greene
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 02/09/2016

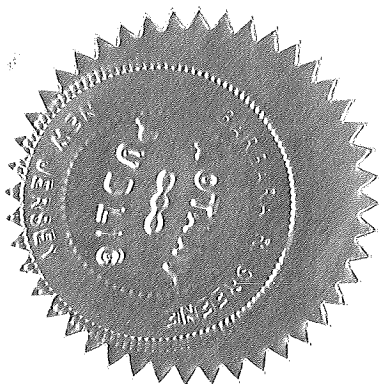


Signed this 11 day of December, 2014 by

Faranak Nikfar

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF MIDDLESEX)

On the 11TH day of December, 2014, before me came (**Faranak Nikfar**) to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that ~~he~~/she executed it.



Barbara R. Greene
Notary Public

My commission expires: _____

Barbara R. Greene
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 02/09/2016

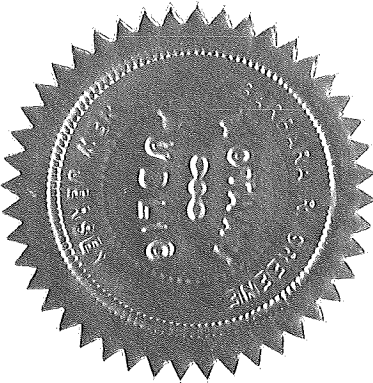
Signed this 21 day of November, 2014 by Jing Tao
Jing Tao

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF MIDDLESEX)

On the 21st day of November, 2014, before me came
(**Jing Tao**) to me known to be the person of that name mentioned in, and who
executed the foregoing Assignment and acknowledged that ~~he~~/she executed it.

Barbara R. Greene
Notary Public

My commission expires: Barbara R. Greene
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 02/09/2016



Signed this 06 day of NOVEMBER, 2014 by 
Niranjana Kumar Kottala

COUNTRY OF INDIA)

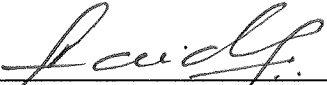
COUNTY OF VISAKHAPATNAM)

On the 06 day of NOVEMBER, 2014, before me came **(Niranjana Kumar Kottala)** to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]

Notary Public

My commission expires: _____


Witness (Signature)

Date 06 NOV 2014

PETLA Y NAIDU
Witness (Printed Name)

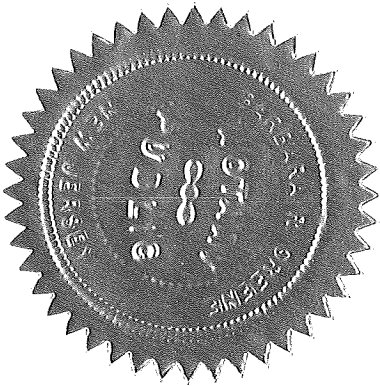
(Signature must be witnessed or notarized)

Signed this 17 day of November, 2014 by Sailesh A. Varia
Sailesh A. Varia

STATE OF New Jersey)

COUNTY OF MIDDLESEX)

On the 17th day of November, 2014, before me came
(**Sailesh A. Varia**) to me known to be the person of that name mentioned in, and
who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/~~she~~ executed
it.



Barbara R. Greene
Notary Public

My commission expires: Barbara R. Greene
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 02/09/2016

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND

located at

**Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen,
Switzerland**

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO
CONCHA-DELGADO**

of the firm Baker & McKenzie S.A.S. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor. of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; Prosecution and obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of oppositions; recordal of license of use agreements; filing and prosecution of cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, and all judicial actions available for the prosecution of proceedings related to intellectual property matters, unfair competition, and protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks and other intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in

Steinhausen

On the 6th day of Nov of 2014



Max Rüegg, Director

Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada.

BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND

domiciliada en

**Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen,
Suiza**

declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE
MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO**

de la firma Baker & McKenzie S.A.S., miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñanzas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; trámite y obtención de solicitudes de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

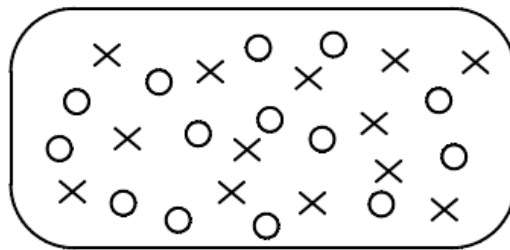
STEINHAUSEN.

A los 6 días del mes de Nov de 2014.

Firma de la persona que firma el Poder

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

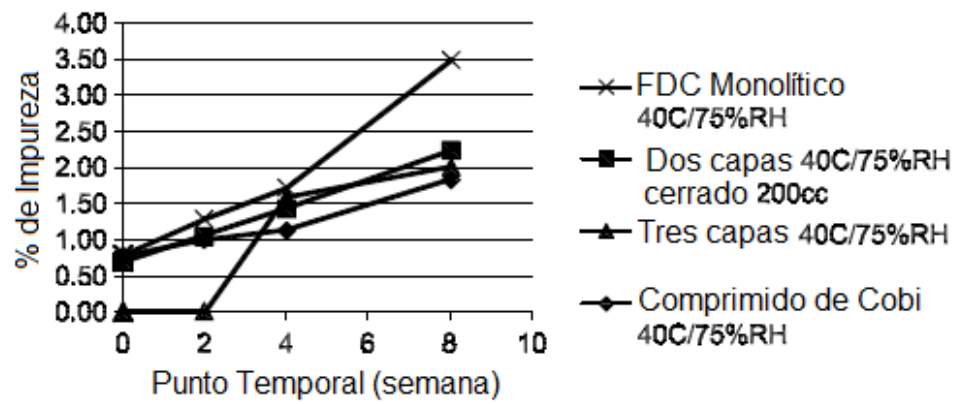
La presente invención se refiere a las formulaciones de los compuestos contra el VIH, de atazanavir y cobicistat, y a los métodos de tratamiento que utilizan estas formulaciones.



× = Cobicistat

○ = Sulfato de Atazanavir

FIG. 1

**FIG. 2**

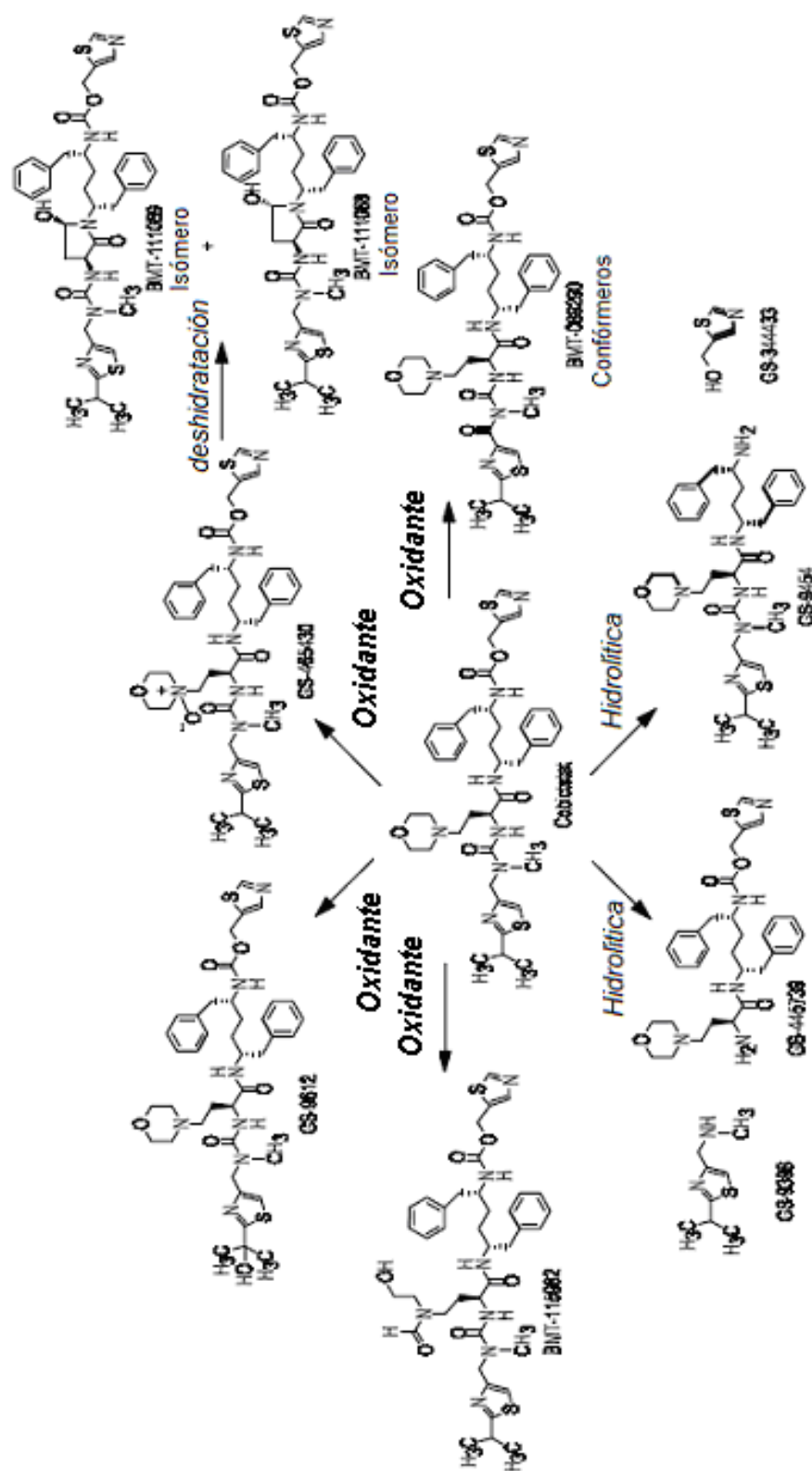
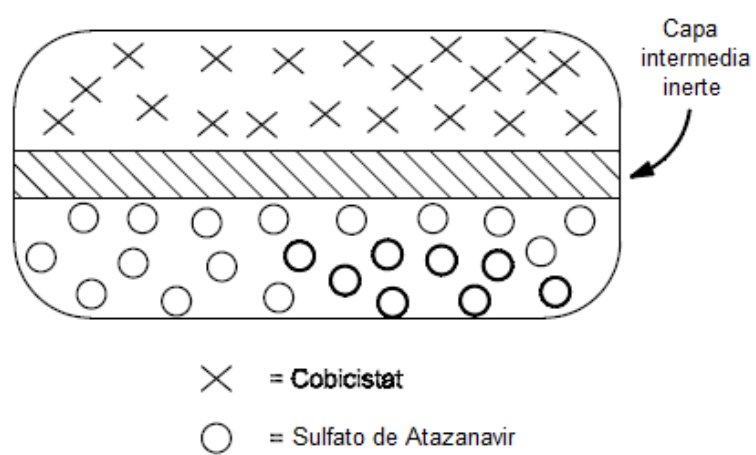
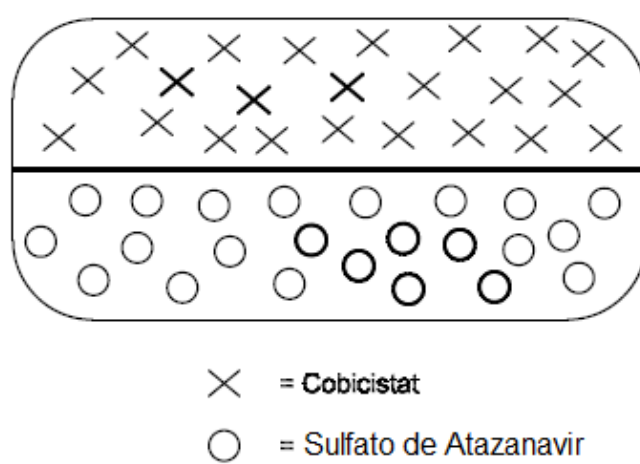


FIG. 3

**FIG. 4**

**FIG. 5**

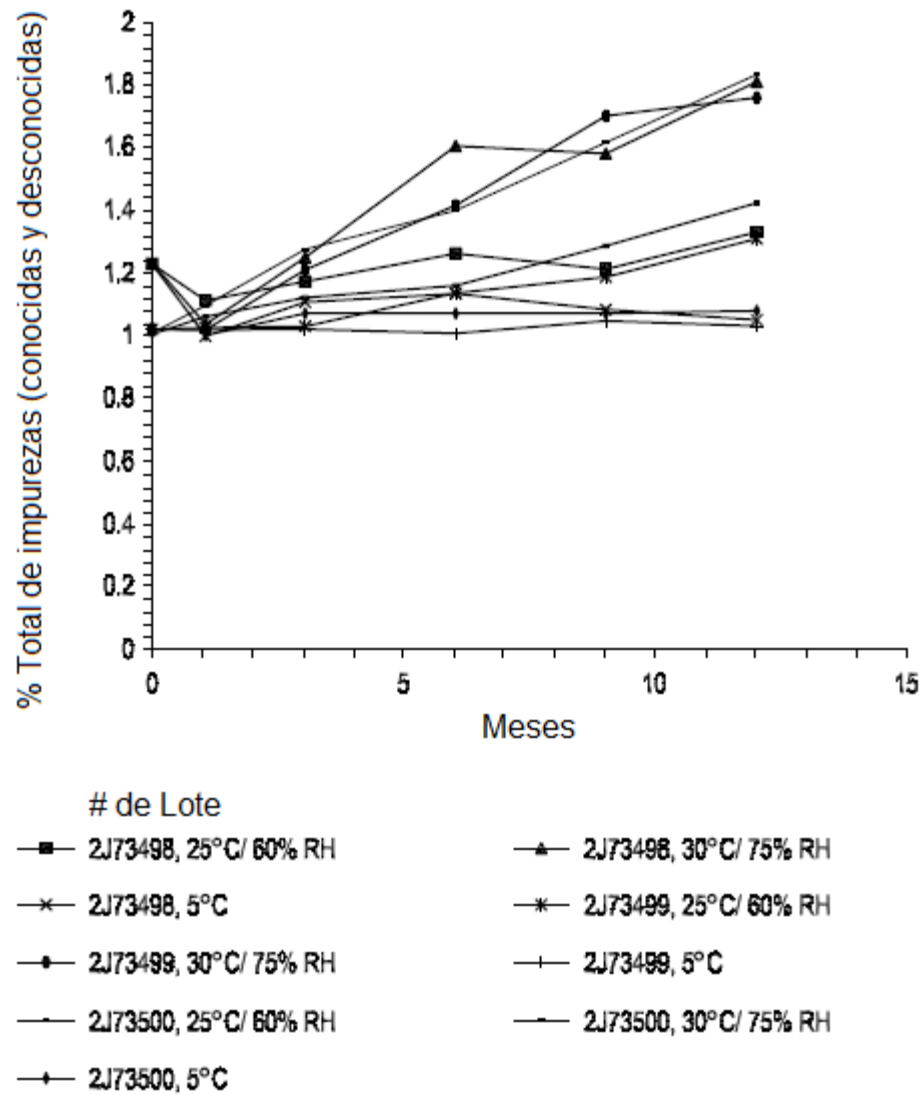


FIG. 6

**FORMULACIÓN DE ATAZANAVIR Y COBICISTAT PARA EL TRATAMIENTO
DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)**

Campo de la Invención

5 La invención se refiere a formulaciones útiles
contra el VIH que contienen una combinación de dos fármacos
de compuestos antirretrovirales. En particular, la invención
se refiere a una formulación combinada de dos capas de
atazanavir y cobicistat. Además, la invención se refiere a
10 un comprimido de combinación de dosis fija de atazanavir y
cobicistat que tiene buenas propiedades físicas y bajos
niveles de degradación, además de una administración eficaz
de los dos componentes farmacológicos activos. La invención
también se refiere a métodos para administrar estas
15 formulaciones a pacientes que necesitan tratamiento.

Antecedentes de la Invención

La infección por el VIH-1 (virus de
inmunodeficiencia humana 1) sigue siendo un problema médico
de grandes magnitudes, y los cálculos indican que hacia fines
20 de 2013 aún había decenas de millones de personas infectadas
a nivel mundial. La cantidad de casos de VIH y SIDA
(síndrome de inmunodeficiencia adquirida) aumentó
rápidamente. En 2005, se informaron aproximadamente 5.0
millones de nuevas infecciones y 3.1 millones de personas
25 murieron de SIDA. Los fármacos que se encuentran actualmente

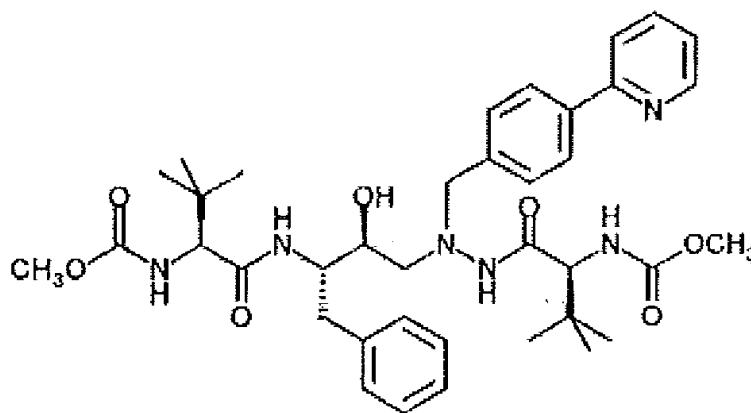
disponibles para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa (RT) de los nucleósidos o combinaciones de píldoras únicas aprobadas: zidovudina (o AZT o RETROVIR[®]), didanosina (o VIDEX[®]), estavudina (o ZERIT[®]),
5 lamivudina (o 3TC o EPIVIR[®]), zalcitabina (o DDC o HIVID[®]), succinato de abacavir (o ZIAGEN[®]), sal de fumarato de disoproxilo de Tenofovir (o VIREAD[®]), emtricitabina (o FTC - EMTRIVA[®]), COMBIVIR[®] (contiene -3TC más AZT), TRIZIVIR[®] (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), EPZICOM[®]
10 (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA[®] (contiene VIREAD[®] y EMTRIVA[®]); inhibidores de la transcriptasa inversa diferentes de los nucleósidos: nevirapina (o VIRAMUNE[®]), delavirdina (o RESCRIPTOR[®]) y efavirenz (o SUSTIVA[®]), ATRIPLA[®] (TRUVADA[®] + SUSTIVA[®]), y etravirina, inhibidores de la proteasa
15 peptidomimética o las formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA[®] (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ[®]) y tipranavir (APTIVUS[®]) y cobicistat, y los inhibidores de integrasa, tales como raltegravir (ISENTRESS[®])
20 y dolutegravir (aún no aprobado), e inhibidores de entrada, tales como enfuvirtida (T-20) (FUZEON[®]) y maraviroc (SELZENTRY[®]).

Cada uno de estos fármacos solo puede restringir transitoriamente la replicación viral si se usan solos.
25 Sin embargo, cuando se usan combinados, estos fármacos

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

Uno de los fármacos mencionados anteriormente,
25 atazanavir, se ha establecido actualmente como el

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



El compuesto se muestra y se reivindica en la patente estadounidense No. 5,849,911, que se incorpora en la presente por referencia. El atazanavir se distingue de la mayoría de otros PI en que se puede administrar una vez al día (en vez de requerir múltiples dosis al día) y tiene una menor cantidad de efectos sobre el perfil lipídico del paciente (las cantidades de colesterol y otras sustancias grasas en la sangre). Al igual que otros inhibidores de la proteasa, se usa solo en combinación con otros medicamentos contra el VIH.

El atazanavir está disponible de Bristol-Myers

Squibb Company, Princeton, Nueva Jersey, como REYATAZ[®] (sulfato de atazanavir). Cuando se utilicen en el presente, los términos "atazanavir" y "ATV" son sinónimos y se refieren a atazanavir. Cuando se utilice en el presente, el término

5 "sulfato de atazanavir" se refiere a sulfato de atazanavir. El nombre químico para el sulfato de atazanavir es éster dimetílico del ácido (3S,8S,9S,12S)-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-

10 pentaazatetradecanodioico, sulfato (1:1). Su fórmula molecular es $C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$, que corresponde a un peso molecular de 802.9 (sal del ácido sulfúrico).

REYATAZ[®] está actualmente aprobado para el uso en combinación con otros agentes antirretrovirales para el

15 tratamiento de la infección por VIH-1. Se ofrece en forma de cápsula en concentraciones de 100 mg (miligramos), 150 mg, 200 mg y 300 mg. En los EE.UU. y la Unión Europea (EU por sus siglas en inglés), la dosis de ATV aprobada es de 300 mg en combinación con 100 mg de ritonavir ("RTV") una vez al día

20 con alimentos para pacientes sin tratamiento previo y pacientes con tratamiento previo con infección por VIH. (Véanse las cápsulas de REYATAZ[®] (sulfato de atazanavir) -

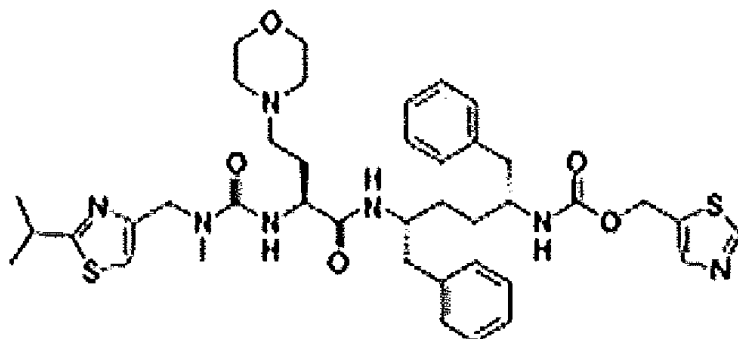
Inserto de Empaque de Reyataz

http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf.

El atazanavir se absorbe rápidamente (T_{max} ~2.5 horas) y muestra una farmacocinética no lineal (PK), con más aumentos proporcionales a la dosis en los valores de AUC (definido a continuación) y C_{max} (definido a continuación) sobre el intervalo de dosis de 200 a 800 mg una vez al día (QD). Se alcanza el estado estable entre 4 a 8 días, con una acumulación de aproximadamente 2 a 3 veces. Se administra atazanavir con los alimentos ya que mejora la biodisponibilidad y reduce la variabilidad de PK. La semivida de eliminación promedio de ATV administrado con una comida ligera en sujetos saludables y sujetos adultos infectados con VIH es de aproximadamente 7 horas a una dosis de estado estable de 400 mg al día.

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

estructural:



El compuesto se muestra y se reivindica en la patente estadounidense No. 8,148,374, que se incorpora en la presente por referencia.

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

La Comisión Europea también otorgó autorización para la comercialización de TYBOST™ una vez al día (cobicistat en comprimidos de 150 mg), un potenciador farmacocinético que refuerza los niveles en sangre de determinados medicamentos contra el VIH. TYBOST™ se indica como un agente reforzador para los inhibidores de la proteasa del VIH atazanavir de 300 mg una vez al día y darunavir de 800 mg una vez al día como parte de una

terapia combinada antirretroviral en adultos con infección por VIH-1. Se puede encontrar información en <http://www.ema.europa.eu/ema>.

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

Por consiguiente, lo que se necesita en el estado
20 de la técnica son nuevas formulaciones combinadas que se administren fácilmente, que contengan fármacos antirretrovirales potentes útiles en el tratamiento contra el VIH. Estas dos nuevas formulaciones farmacológicas deberían ser convenientes y fáciles de administrar, además
25 de ser físicamente estables y tener bajos niveles de

degradación y, de este modo, proporcionan una dosis eficaz de importantes medicamentos contra el VIH.

En particular, se prefieren las combinaciones estables de dosis fijas que se administran fácilmente (FDC, por sus siglas en inglés) que contienen atazanavir y cobicistat.

Breve Descripción de la Invención

Mediante la presente invención, ahora es posible reducir la cantidad de píldoras que se asocian con un mejor cumplimiento del paciente en la terapia contra el VIH. De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo comprimido de FDC, que comprende 300 mg de ATV y 150 mg de COBI. El FDC es un comprimido de dos capas elaborado a partir de la granulación de sulfato de ATV para comprimidos que se elabora, preferentemente, mediante un proceso de granulación húmeda, y la granulación de COBI que se elabora, preferentemente, mediante un proceso de granulación seca.

En una primera modalidad, la invención está dirigida a una formulación de dos fármacos, de los fármacos antirretrovirales útiles contra el VIH, que comprenden el inhibidor de la proteasa de atazanavir, y cobicistat.

La invención también se dirige además a una combinación de dos fármacos en forma de comprimido de dos

capas de atazanavir y cobicistat que es altamente estable con un perfil de liberación muy favorable, y que tiene impurezas de degradación mínimas y sin agrietamiento visible.

5 La invención también se dirige a uno o más métodos de tratamiento para pacientes infectados con VIH usando una formulación que contiene tanto atazanavir como cobicistat que es simple y conveniente de administrar.

10 En otra modalidad, la invención también se dirige a uno o más métodos para elaborar las formulaciones descritas a continuación, además de las formulaciones ya elaboradas.

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

Breve Descripción de las Figuras

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

20 La Figura 2 es un gráfico que muestra la impureza de cobicistat después de 8 semanas a 40 °C y 75 % de humedad relativa para un comprimido monolítico (comparativo), un comprimido de dos capas de la invención, un comprimido de tres capas (comparativo) y un comprimido
25 de agente único de cobicistat (comparativo).

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

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

La Figura 5 es una vista lateral retirada por corte de un comprimido de dos capas que contiene capas de
10 sulfato de atazanavir y cobicistat de acuerdo con la invención.

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

15 **Descripción Detallada de la Invención**

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

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

25 Las formulaciones de la presente invención, de

acuerdo con todas las diversas modalidades descritas en la presente, se pueden administrar por vía oral en formulaciones de dosis unitarias que contienen portadores, excipientes y diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, no tóxicos, disponibles para el artesano experto. También se pueden incluir uno o más adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención están preferentemente en forma de comprimidos que se administran por vía oral. Los portadores, excipientes o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico se pueden usar en la formación de comprimidos y son los que se usan en la industria de las preparaciones farmacéuticas.

Como comprimidos, estas formulaciones pueden contener, a modo de ejemplos no limitativos, celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico y/u otros polímeros de excipientes disponibles, además de fosfato de dicalcio, almidón, ácido esteárico, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes disponibles para el artesano experto. En ciertas

modalidades, también puede ser adecuada la sal de HCl cristalina micronizada.

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

Para elaborar la formulación de la invención, se prefiere, en primer lugar, preparar en forma separada
10 granulaciones de atazanavir y cobicistat, antes de formar los comprimidos finales de atazanavir-cobicistat. Para elaborar la granulación de atazanavir, la sustancia activa se mezcla, en primer lugar, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente en una mezcladora
15 adecuada para mezclar los materiales. Preferentemente, se mezcla atazanavir (como sulfato de atazanavir) con una primera cantidad de celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico y crospovidona, así como hidroxipropilcelulosa y ácido esteárico. Esta mezcla se
20 somete a granulación húmeda con agua, luego se muele en húmedo, y luego se secan los gránulos. A continuación, una segunda cantidad de celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico y crospovidona se agrega a los gránulos y se mezclan adicionalmente. Luego se agrega
25 estearato de magnesio a la mezcla, y la granulación final

de atazanavir se recolecta en un recipiente adecuado.

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

Para preparar la granulación de cobicistat como parte de los comprimidos de atazanavir-cobicistat, se usa cobicistat, preferentemente, con un portador adecuado, tal como dióxido de silicio. Luego, el cobicistat (en dióxido de silicio) se mezcla con una primera cantidad de celulosa microcristalina, además de la croscarmelosa de sodio. Luego, se agrega una primera cantidad de estearato de magnesio, y los materiales se mezclan. Luego, la mezcla se enrolla, se compacta y se criba para producir gránulos. Luego, se mezcla una segunda cantidad de celulosa microcristalina, y finalmente, una segunda cantidad de estearato de magnesio. Luego, se recolecta la granulación final de cobicistat en un recipiente adecuado.

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

Para preparar los comprimidos finales que contienen atazanavir y cobicistat, tanto la mezcla de granulación de atazanavir como la mezcla de granulación de cobicistat se comprimen en comprimidos de dos capas usando

los equipos disponibles en el estado de la técnica. Preferentemente, un proceso de fabricación de dos capas se usó para elaborar los comprimidos en la presente. De manera alternativa, se puede usar un proceso de
5 fabricación de tres capas (con una configuración de dos capas) para elaborar los comprimidos de dos capas en la presente. También se prefiere que los comprimidos de la invención no sean monolíticos.

También se prefiere que los comprimidos de la
10 invención no muestren agrietamiento visible (a simple vista) en condiciones de temperatura ambiente ($\sim 25^{\circ}\text{C}$ y 1 atm.) (101325 kPa) dentro de las 24 horas de que salió de la prensa de comprimidos.

Los comprimidos de la invención tendrán una valor
15 de dureza en el intervalo de alrededor de 28 - 39 SCU.

También se prefiere que los comprimidos de la invención tengan un total de impurezas de cobicistat (como se define a continuación) de menos de alrededor de 3.5 %, cuando se mide a alrededor de las 8 semanas y 40°C y 75 %
20 de humedad relativa (RH). Aun con mayor preferencia, los comprimidos tendrán un total de impurezas de cobicistat de menos de alrededor de 3 % en estas condiciones. Aún con mayor preferencia, los comprimidos tendrán un total de impurezas de cobicistat de menos de alrededor de 2.5% en
25 estas condiciones.

En otra modalidad, también se prefiere que los comprimidos de la invención tengan un total de impurezas de cobicistat de menos de alrededor de 2%, cuando se mide a alrededor de los 12 meses y 5 °C, y también cuando se mide a alrededor de los 12 meses y 25 °C y ya sea 60% o 75% de RH, y también cuando se mide a alrededor de los 12 meses y 30 °C y ya sea 60% o 75% de RH. Aún con mayor preferencia, los comprimidos tendrán un total de impurezas de cobicistat de menos de alrededor de 1.4% en las condiciones anteriores. Aún con mayor preferencia, los comprimidos tendrán un total de impurezas de cobicistat de menos de alrededor de 1.2% en estas condiciones.

En otra modalidad, también se prefiere que los comprimidos de la invención tengan las siguientes descripciones: total de impurezas de cobicistat de alrededor de 4.0 % o menos y los siguientes niveles de degradación individuales: BMT-115982 de alrededor de 0.2 % o menos; y BMT-0089290 de alrededor de 0.2 % o menos.

Una vez que se recolecten las tabletas obtenidas por compresión, se puede preparar, preferentemente, una suspensión de recubrimiento opcional. Luego, los núcleos de los comprimidos se pueden recubrir con una película usando esta suspensión de recubrimiento. Los comprimidos finales contendrán, preferentemente, alrededor de 20-45 % (p/p) de atazanavir, en función del peso total de la

formulación, y alrededor de 15-40 % (p/p) de cobicistat (con portador), en función del peso total de la formulación. También se prefiere que atazanavir y cobicistat juntos comprendan alrededor de 35-85 % (p/p),
5 en función del peso total de la formulación final.

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

Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosis
25 específico y la frecuencia de dosificación para cualquier

paciente en particular pueden variar y dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y el intervalo de acción de este compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la severidad de la afección en particular y el hospedero que se somete a terapia, además de otros posibles factores.

De acuerdo con la presente invención, también se proporciona un método de tratamiento para tratar infecciones virales, tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento incluye administrarle a un paciente que necesita el tratamiento una o más de las formulaciones farmacéuticas establecidas en la presente, que contienen una cantidad eficaz antiviral de dos compuestos antirretrovirales, atazanavir y cobicistat, junto con uno o más portadores, excipientes o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente, la expresión "cantidad eficaz antiviral" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y el método que es suficiente para generar un beneficio considerable para el paciente, es decir, para inhibir, mejorar o curar las afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH.

Cuando se aplica a la combinación de dos fármacos, la expresión se refiere a las cantidades combinadas de los ingredientes activos que producen el efecto terapéutico. Como se usan en la presente y en las reivindicaciones, los
5 términos "tratar, que trata, tratamiento" significan prevenir, mejorar o curar el VIH y/o enfermedades y afecciones asociadas con la infección por VIH.

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

Ejemplo 1 - Proceso de elaboración

Elaboración de la granulación de atazanavir (ATV)

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

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

2. Someter a granulación húmeda la premezcla de la Etapa 1 con agua.

25 3. Moler en húmedo los gránulos de la Etapa 2 usando

un aparato Comil adecuado.

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

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

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

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

15 Elaboración de la granulación de cobicistat (COBI)

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

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

25 2. Agregar estearato de magnesio (porción intragranular) a una mezcladora adecuada que contiene la

premezcla 1 de la Etapa 1. Mezclar los materiales.

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

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

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

Elaboración de comprimidos recubiertos con una película de ATV/COBI

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

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

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

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

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

Ejemplo 2 - Tamaño del lote y fórmula

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

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

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

El tamaño del lote es para los comprimidos no recubiertos

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

Componente	Cantidad por lote	
	Kg	% p/p
NÚCLEO DEL COMPRIMIDO		
Granulación de ATV		
<u>Intragranular</u>		
Sulfato de atazanavir	45.56	56.95
Ácido esteárico	2.24	2.80
Celulosa microcristalina	5.32	6.65
Glicolato de almidón sódico	1.12	1.40
Crospovidona	1.12	1.40
Hidroxipropilcelulosa	1.12	1.40
Agua para inyección	c.s.	NA
<u>Extragranular</u>		
Celulosa microcristalina	18.92	23.65
Glicolato de almidón sódico	2.40	3.00
Crospovidona	1.60	2.00
Estearato de magnesio	0.60	0.75
Tamaño de lote de la granulación de ATV	80.00	100.00

Tabla 2 (continuación): Fórmula del lote representativo para el comprimido recubierto con una película de ATV/COBI

	Componente	Cantidad por lote	
		Kg	% p/p
5	<u>Granulación de COBI Intragranular</u>		
	Cobicistat en dióxido de silicio	39.22	65.36
	Celulosa microcristalina	10.88	18.4
	Croscarmelosa de sodio	3.00	5.00
	Estearato de magnesio	0.30	0.50
10	<u>Extragranular</u>		
	Celulosa microcristalina	6.00	10.00
	Estearato de magnesio	0.600	1.00
	Tamaño del lote de la granulación de COBI	60.00	100.00
	Tamaño del lote total del núcleo del comprimido (mezcla final)	140.00	
15	<u>SUSPENSIÓN RECUBIERTA CON UNA PELÍCULA</u>		
	Opadry	4.20	3.00
	Agua para inyección	c.s.	NA
	Tamaño de lote total del comprimido (comprimidos recubiertos con una película)	144.20	
20			

Nota: La cantidad de atazanavir (como la base libre) es teóricamente equivalente a 87.8 8 % de sal de sulfato de atazanavir.

La cantidad indicada es equivalente a 150 mg de cobicistat (sin dióxido de silicio). La cantidad de cobicistat en dióxido de silicio se ajusta en función del factor de contenido de fármaco (DCF) para cobicistat en dióxido de silicio con un ajuste concomitante en celulosa microcristalina.

25 c.s. = cantidad suficiente; NA = No aplicable

EJEMPLO 3 - La composición del comprimido recubierto con una película de ATV/COBI con 300 mg (como la base libre) de sulfato de atazanavir/150 mg de cobicistat se describe a continuación en la Tabla 3:

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

Componente	Calidad Estándar	Función	Cantidad por comprimido (mg)	
			mg	% p/p
Capa de sulfato de atazanavir				
Sulfato de atazanavir	Interna	Activo	341.70	56.95
Ácido esteárico	NF, Ph.Eur.	Lubricante	16.80	2.80
Celulosa microcristalina	NF, Ph.Eur.	Agente de relleno	181.80	30.30
Glicolato de almidón sódico	NF, Ph.Eur.	Desintegrante	26.40	4.40
Crospovidona	NF, Ph.Eur.	Desintegrante	20.40	3.40
Hidroxipropilcelulosa	NF, Ph.Eur.	Aglutinante	8.40	1.40
Estearato de magnesio	NF, Ph.Eur.	Lubricante	4.50	0.75
Agua para inyección	USP	Líquido de granulación	NA	-
Peso de la capa de atazanavir			600.00	100.00
Capa de cobicistat				
Cobicistat en dióxido de silicio	Interna	Activo	294.12	65.36
Celulosa microcristalina	NF, Ph.Eur.	Agente de relleno	126.63	28.14
Croscarmelosa de sodio	NF, Ph.Eur.	Desintegrante	22.50	5.00
Estearato de magnesio	NF, Ph.Eur.	Lubricante	6.75	1.50
Peso de la capa de cobicistat			450.00	100.00

Tabla 3 (continuada): Composición de recubrimiento del comprimido recubierto con una película de ATV/COBI

Componente	Calidad Estándar	Función	Cantidad por comprimido (mg)	
			mg	% p/p
Opadry	NC	Agente de recubrimiento	31.5	-
Agua para inyección	USP	Vehículo para suspensión de recubrimiento	NA	-
Peso total del comprimido (comprimidos recubiertos con una película)				1081.50

La cantidad de atazanavir (como la base libre) es teóricamente equivalente a 87.8 % de sal de sulfato de atazanavir. La cantidad se basa en el ensayo teórico "en el estado en que se encuentra" de 87.8 %; 341.7 mg de sulfato de atazanavir son equivalentes a 300 mg de atazanavir. Se pueden realizar ajustes en función del ensayo real "en el estado en que se encuentra" del lote de la sustancia farmacológica que se usará para la elaboración del producto farmacológico.

La sustancia farmacológica de cobicistat es cobicistat en dióxido de silicio. La cantidad indicada es equivalente a 150 mg de cobicistat (sin dióxido de silicio). La cantidad de cobicistat en dióxido de silicio se ajusta en función del factor del contenido del fármaco (DCF) para cobicistat en dióxido de silicio con un ajuste concomitante en celulosa microcristalina.

(NC = No farmacopeico NF = Formulario nacional Ph.Eur. = Farmacopea europea USP = Farmacopea estadounidense)

EJEMPLOS 3A/3B - Las descripciones propuestas para un comprimido recubierto con una película (FCT) de combinación de dosis fija de ATV/COBI se indican a continuación en la Tabla 3A:

La identidad y calidad de cada lote de FCT de ATV/COBI se evalúan y se confirman de acuerdo con las descripciones propuestas proporcionadas en la Tabla 3A a continuación. Las

designaciones "G" y "S" que siguen las cantidades del método analítico en las descripciones son las abreviaturas para los métodos generales y específicos, respectivamente.

La descripción incluye todos los atributos de
5 calidad del producto farmacológico (apariencia, ensayo, uniformidad del contenido, impurezas/degradantes y disolución) que afectan la elaboración y la calidad del producto farmacológico. Los límites microbianos también forman parte de la descripción.

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

Se proporciona un resumen de los datos de análisis de los lotes de estudio de estabilidad de investigación y registro (que incluyen ensayos clínicos (estudio BE)) y de los lotes a escala
20 comercial para FCT de ATV/COBI en la Tabla 3B. Estos lotes se consideran como representativos del proceso comercial propuesto.

Los datos de análisis resumidos en la Tabla 3B junto con los datos de estabilidad se usaron para justificar las descripciones propuestas. La justificación de las descripciones propuestas y el
25 método analítico se proporcionan a continuación.

Tabla 3A: Descripciones propuestas para ATV/COBI FCT

Prueba	Número de método (descripción)	Criterio de aceptación
Descripción	No aplicable	Un comprimido rosa, ovalado, biconvexo y recubierto con una película grabado con 3641 en un lado y una cara lisa en el otro lado.
5 Identificación HPLC	95015164 (S)	El tiempo de retención de los dos picos principales en el cromatograma de muestra corresponde a aquellos del cromatograma estándar.
IR - ATR	95015471 (S)	Los espectros de la muestra se adaptan a los espectros de referencia.
Uniformidad de dosis unitarias		
10 Atazanavir	95015164 (S) HPLC	Cumple con los requisitos farmacéuticos armonizados (USP/EP/JP/ChP)
Cobicistat	356X (G)	
Ensayo (% según indicación de ficha técnica)		
Atazanavir	95015164 (S) HPLC	90.0% - 110.0%
Cobicistat	95015164 (S) HPLC	90.0% - 110.0%
15 Impurezas/degradantes	95015319 (S) HPLC	
GS-9612		≤0.8%
GS-465430		≤1.2%
GS-9398		≤0.5%
GS-445739		≤0.5%
GS-9454		≤0.4%
GS-344433		≤0.4%
BMT-111068 & BMT-111069		≤1.5%
BMT-115982		≤0.2%
BMT-089290		≤0.2%
Degradante no específico individual		≤0.2%
Total de impurezas/degradantes de cobicistat		≤4.0%
Total de impurezas/degradantes de atazanavir		≤1.0%
20 Disolución		
Atazanavir	0311 (G), 95015163 (S)	≥75(Q) en 30 minutos
Cobicistat	0311 (G), 95015163 (S)	≥80(Q) en 15 minutos
Límites microbianos		
Conteo microbiano aeróbico total	5450A(G), 95015304(S)	≤ 1000 CFU/gramo
Conteo total de moldes y levaduras	5450A(G), 95015304(S)	≤ 100 CFU/gramo
E.coli	5450A(G), 95015304(S)	Ausente en 1 gramo

Tabla 3B: Resumen de los Análisis por Lotes para los Lotes de
ATV/COBI FCT

Prueba	Rango de resultados (n = 13) ^a
Apariencia (descripción)	Un comprimido rosa, ovalado, biconvexo y recubierto con una película grabado con BMS en un lado y 468 en el otro lado ^b . Un comprimido rosa, ovalado, biconvexo y recubierto con una película grabado con 3641 en un lado y una cara lisa en el otro lado ^c .
Identificación HPLC	Los resultados para todos los lotes fueron 'cumple'
Ensayo (% según indicación de ficha técnica)	
ATV	97.3 – 101.7
COBI	98.7 – 103.6
Uniformidad de dosis unitarias	
ATV	
Uniformidad de contenido	Cumple
Valor de aceptación	1.8-8.6
% de RSD	1.0-3.6
COBI	
Uniformidad de contenido	Cumple
Valor de aceptación	2.0-10.8
% de RSD	0.8-3.8
Impurezas/degradantes (%)	
GS-9612	<0.05-0.10
GS-465430	<0.05-0.11
GS-9398	<0.05
GS-445739	<0.05
GS-9454	<0.05-0.05
GS-344433	<0.05
BMT-111068 y BMT-111069	<0.05-0.16
BMT-115982	<0.05
BMT-089290	<0.05
No especificado individual ^d (%)	<0.1
Total de impurezas/degradantes de ATV ^e (%)	<0.05
Total de impurezas/degradantes de COBI ^f (%)	0.78-1.38
Disolución	
ATV (% promedio disuelto en 30 min)	≥84
COBI (% promedio disuelto en 15 min)	≥96
Límites microbianos	
Conteo microbiano aeróbico total	NT - <100
Conteo total de mohos y levaduras	NT - <100
E.coli	NT - Ausente

^aTres lotes de estabilidad de investigación, tres lotes de estabilidad de registro y siete lotes a escala comercial. La justificación de la descripción se propuso en función de 10 lotes-tres lotes de estabilidad de investigación, tres lotes
 5 de estabilidad de registro y cuatro lotes a escala comercial. Todos los lotes cumplen los criterios de aceptación propuestos.

^bApariencia/descripción para los lotes de estabilidad de investigación y de registro.

10 ^cApariencia/descripción para el producto comercial.

^dCualquier impureza no especificada individual de origen desconocido se informará con respecto al pico de COBI.

^eLa suma de las impurezas del proceso de ATV y los degradantes de ATV; las impurezas relacionadas con el proceso
 15 de la sustancia farmacológica no se especifican de manera individual. Sin embargo, se toman como "total de impurezas/degradantes de ATV".

^fLa suma de las impurezas del proceso de COBI y los degradantes de COBI; las impurezas relacionadas con el
 20 proceso de la sustancia farmacológica no se especifican de manera individual. Sin embargo, se toman como "total de impurezas/degradantes de ATV".

Caracterización de impurezas

No se observaron impurezas/degradantes relacionados
 25 con ATV en FCT de ATV/COBI. GS-465430, GS-9612, GS-445739,

GS-9398, GS-344433, GS-9454 son impurezas relacionadas con sustancias farmacológicas de cobicistat, que también son degradantes del producto farmacológico. BMT-111068, BMT-111069, BMT-115982 y BMT-089290 son degradantes del producto farmacológico adicionales relacionados con cobicistat.

Justificación de la descripción

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

- Un total de 10 lotes, que incluyen 3 lotes de estabilidad de investigación, 3 lotes de estabilidad de registro (que incluye el lote usado en el estudio de bioequivalencia, 2J73499) y 4 lotes a escala comercial (número de lote MTXX, MTXY, MYVB, y MYVC), elaborados usando la formulación comercial y el proceso propuestos, y envasados en el envase comercial propuesto (botella de HDPE), se usaron para respaldar las descripciones para FCT de ATV/COBI. Un resumen de los datos de análisis de lotes se presenta en la Tabla 3B.
- Se usaron los datos de estabilidad a los nueve meses de 3 lotes de estabilidad de registro, los datos de estabilidad a los 15 meses de 2 lotes de estabilidad de investigación y los datos de estabilidad a los 12 meses de un lotes de estabilidad de investigación a 30°C/75 % de RH para

respaldar las descripciones propuestas para FCT de ATV/COBI. *Estabilidad.* Los datos disponibles muestran que el producto farmacológico de FCT de ATV/COBI envasado en una botella de HDPE es estable a largo plazo (5°C, 25°C/60 % de RH y 30°C/75 % de RH), así como en las condiciones de almacenamiento aceleradas (40°C/75 % de RH) usadas en el estudio.

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

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

celulosa microcristalina y los otros excipientes enumerados, se podían formular en un comprimido monolítico estable.

Se evaluaron diversas mezclas monolíticas que eran equivalentes en gran medida, y que produjeron la relación de
5 dosis deseada de la sustancia activa de atazanavir con respecto a cobicistat de aproximadamente 300 mg/150 mg. Sin embargo, las formulaciones del comprimido monolítico final demostraron ser considerablemente peores en la estabilidad de cobicistat que lo esperado, a pesar de la presencia de los
10 excipientes. Como ilustra el gráfico en la Figura 2, cuando el porcentaje total de impurezas de cobicistat se midió con respecto al tiempo, se descubrió que el % total de impurezas alcanzó aproximadamente 3.50 % después de 8 semanas en botellas cerradas a 40 °C/75 % de humedad relativa. Esto se
15 consideró inaceptable, ya que este nivel no fue más de 2-3 veces más alto que el comprimido del agente simple de cobicistat (también indicado en la Figura 2) usado como una referencia. Esta gran pendiente ascendente en la línea de impurezas en la Figura 2 indica que la tendencia en sí misma
20 también es desfavorable, cuando se proyecta a lo que pudiera suceder cuando la formulación se almacene en condiciones de almacenamiento en una instalación normales. Este resultado indicó que los comprimidos monolíticos no deberían usarse como una formulación final. (La impureza de cobicistat se
25 midió como picos de impureza/degradación por encima de un

nivel umbral de 0.05 %, ya sea identificada como impurezas de cobicistat o productos de degradación mediante un estándar de referencia, o cualquier otro pico (desconocido) no identificado como picos de impurezas de atazanavir. Por ejemplo, la Figura 3 ilustra cómo los productos de degradación de referencia se forman de cobicistat).

Por ello, el problema permaneció sobre cómo conformar una forma de dosis con estabilidad de cobicistat aceptable. También se propuso separar las dos capas de fármacos al tener una tercera capa inerte colocada entre las dos respectivas capas de compuestos activos. Esto se ilustra conceptualmente en la Figura 4. Por ello, se desarrolló una formulación de tres capas, en donde alrededor de 250 mg de material del excipiente inerte se separó como una capa intermedia o una segunda capa entre las capas de la formulación de sulfato de atazanavir (600 mg) y la formulación de cobicistat (en SiO₂) (450 mg). Se ensayaron diversas composiciones de la capa intermedia, tales como celulosa microcristalina lubricada (MCC) y MCC con excipientes de sílice SYLOID® en cantidades de hasta 20 % en peso, respectivamente (el peso del sílice fue en función de la capa intermedia). Otra formulación de capa intermedia se elaboró de la mezcla de aproximadamente porciones iguales de celulosa microcristalina lubricada y monohidrato de lactosa. Una pequeña cantidad (alrededor de 0.5 - 1 % en peso) de

estearato de magnesio también se incluyó para lubricar las formulaciones de la capa intermedia inerte. En general, la capa inerte funcionaría para separar y así minimizar o eliminar significativamente las interacciones entre los dos
5 compuestos principales.

Luego, los comprimidos se formaron usando una fabricación y metodología de tres capas estándares. Como se puede observar en la Figura 2, los comprimidos de tres capas tuvieron una estabilidad significativamente mejorada de
10 cobicistat y un perfil de degradación reducido ya que solo había alrededor de 2 % de impurezas de cobicistat medidas después de 8 semanas en botellas cerradas a 40 °C/75 % de humedad relativa. Esto fue muy comparable con el comprimido del agente simple de cobicistat, y fue un resultado
15 mayormente mejorado en comparación con los comprimidos monolíticos combinados de dosis fija de atazanavir/cobicistat, que tenían niveles de impurezas de cobicistat de aproximadamente 3.50 % después de 8 semanas.

Sin embargo, hubo un problema inesperado con los
20 comprimidos de tres capas. A pesar de utilizar metodologías y protocolos aceptados, se pudieron observar, con frecuencia, grietas significativas entre la capa de atazanavir y la capa inerte intermedia para muchas de las formulaciones de la capa inerte. En general, estas se desarrollaron después de la
25 expulsión de la prensa de comprimidos. Con frecuencia, las

grietas eran inmediatamente visibles a simple vista. Sin embargo, lo más problemático fue que la apariencia de las grietas, además de su tamaño y la cantidad total de grietas por comprimido, fue muy impredecible de un lote de tres capas
5 al siguiente.

Luego, se utilizó un herramental con mayor área de superficie, y este método, en general, generó comprimidos de tres capas sin grietas bajo fuerzas de compresión similares. Esto fue posiblemente debido a una mayor área de copa y/o una
10 menor profundidad de copa. Sin embargo, esto presentó un problema adicional. Los comprimidos con mayor área de superficie fueron más anchos, y por lo tanto, se temió en gran medida que estas plantearan un riesgo mayor al tragarlas, a pesar de que el peso total del comprimido de
15 tres capas fue el mismo. Muchas personas que toman medicamentos contra el VIH no solo están inmunodeprimidos, sino que también pueden estar delicados y debilitados físicamente. Asimismo, se pretende que esta terapia sea a largo plazo (hasta varios años). Esto podría implicar un
20 gran esfuerzo, y por lo tanto, un gran riesgo, de que estos pacientes intenten tragar estos comprimidos de tres capas con superficies más anchas. Si los pacientes no cumplieran con las normas, el medicamento no surtiría efecto.

Por lo tanto, después de intentar formar una
25 formulación de tres capas adecuada, se determinó que los

distintos enfoques no iban a lograr una forma de dosis aceptable.

En última instancia, se descubrió sorprendentemente que los comprimidos de dos capas, formados de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente como la invención, son altamente eficaces y se logró obtener los comprimidos en el presente. El comprimido de dos capas (versión no recubierta) se ilustra conceptualmente en la Figura 5. Si bien hubo contacto físico entre los dos compuestos químicamente incompatibles de sulfato de atazanavir y cobicistat en la superficie de contacto de la capa dentro del comprimido, los resultados indicaron que el perfil de degradación fue muy similar al de los comprimidos de tres capas. Como se indica en la Figura 2, el perfil de degradación de la formulación de dos capas estaba muy cerca del de la formulación de tres capas después de 8 semanas. El perfil del comprimido de dos capas fue también mucho mejor que el del comprimido monolítico de atazanavir/cobicistat y comparable al comprimido del agente único de cobicistat. Esto también indicó que, dentro de la matriz de formulación establecida con los excipientes seleccionados, atazanavir y cobicistat fueron muy compatibles. Asimismo, no se observó ningún agrietamiento en los comprimidos de dos capas, a diferencia de los comprimidos de tres capas. De igual importancia, como el Ejemplo 4 ilustra a continuación, esta formulación de dos

capas también proporcionó exposiciones bioequivalentes de atazanavir y cobicistat al compararla con la coadministración de la cápsula de atazanavir y el comprimido de cobicistat de agente único. Por lo tanto, el comprimido de dos capas fue
5 inesperadamente la formulación que demostró ser la más viable y adecuada para el desarrollo en la presente. Como la Figura 6 también ilustra, los comprimidos de la invención fueron altamente estables a largo plazo con un total de impurezas de cobicistat a los 12 meses de menos de alrededor de 2 % (y
10 menor) cuando se mide en condiciones de temperatura y humedad relativa diversas que se muestran en el gráfico.

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

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

El estudio se realizó como un estudio aleatorizado
20 de etiqueta abierta, de dosis única, de 5 períodos, de 5 tratamientos y con grupos cruzados en sujetos saludables. Los sujetos se aleatorizaron de la misma manera a una de las ocho secuencias de tratamiento (ABCDE, ABDCE, BACDE, BADCE, ABCD, ABDC, BACD o BADC). Los sujetos se sometieron a
25 evaluaciones de análisis para determinar la elegibilidad

dentro de los 21 días antes de la aleatorización. Los sujetos ingresaron a las instalaciones clínicas 1 día antes de la dosis del día 1. Los sujetos recibieron una cápsula de 300 mg de ATV coadministrada con un comprimido de 150 mg de COBI o un comprimido de FDC de ATV/COBI (300/150 mg) y luego una comida ligera (Tratamiento A o B, respectivamente) de acuerdo con las secuencias de tratamiento asignadas el día 1 y el día 8. El día 15 y el día 22, los sujetos recibieron una cápsula de 300 mg de ATV coadministrada con un comprimido de 150 mg de COBI o un comprimido de FDC de ATV/COBI (300/150 mg) en condiciones de ayuno (Tratamiento C o D, respectivamente) de acuerdo con las secuencias de tratamiento asignadas. El día 29, algunos sujetos, de acuerdo con las secuencias asignadas, recibieron un comprimido de FDC de ATV/COBI (300/150 mg) y luego una comida con alto contenido graso (Tratamiento E). Hubo un período de reposo farmacológico de 7 días entre cada tratamiento.

Las muestras de sangre para análisis farmacocinético (PK) se recolectaron en horarios programados durante el estudio. Se controló a los sujetos para su seguridad mediante exámenes físicos (PE), electrocardiogramas (ECG), mediciones físicas, mediciones de signos vitales, evaluaciones clínicas de laboratorio e informes de eventos adversos (AE), y algunos sujetos, de

acuerdo con las secuencias asignadas, recibieron el alta médica del estudio al final del período 4 (día 24) mientras que los sujetos restantes continuaron hasta el período 5 y recibieron el alta médica al final del período 5 (día 31).

5 Los sujetos permanecieron en la unidad clínica de farmacología (CPU) desde el día -1 hasta que recibieron el alta médica del estudio.

Diagrama Esquemático del Diseño del Estudio

10	Días -21 a -1	Período 1 y Período 2 ^a			Período de reposo farma- cológ- co hasta el día 14	Períodos 3 y 4 ^b			Período de reposo farma- cológ- co hasta el día 28	Período 5 ^c	
		Día 1	Período de reposo farma- cológ- co hasta el día 7	Día 8		día 15	Período de reposo farma- cológ- co hasta el día 21	día 22		día 29	día 31
15	S y E ^d	tratamien- to A o B		Tratamien- to B o A		tratamien- to C o D		Tratamien- to D o C		Tratamien- to E:	Alta médica

20 ^aSujetos aleatorizados previo a la dosificación del día 1.

^bSujetos que recibieron el alta médica al final del período 4 (día 24) en función de la secuencia de tratamiento asignada

^cSujetos que recibieron el alta médica al final del período 5 (día 31) en función de la secuencia de tratamiento asignada

25 ^dAnálisis e inscripción

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

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

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

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

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

En el presente estudio, la cápsula de atazanavir
15 300 (Tratamiento A y C) se administró como Reyataz (sulfato de atazanavir) obtenido de Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, y el comprimido de 150 mg de cobicistat (Tratamiento A y C) se administró como cobicistat en dióxido de silicio obtenido de Gilead Sciences, Foster City, CA. Los
20 comprimidos de FDC (Tratamientos B, D y E) se prepararon como se describió en los Ejemplos 1-3 anteriores.

Este ensayo de Fase III comparó la eficacia y seguridad de 300 mg de ATV + 150 mg de COBI con respecto a 300 mg de ATV + 100 mg de RTV (ritonavir) (85 % en
25 comparación con 87 % de supresión virológica,

respectivamente). Se evaluó la bioequivalencia de ATV y la biodisponibilidad relativa de COBI en FDC en comparación con ATV y COBI coadministrados por separado después de una comida ligera.

5 Este estudio aleatorizado de etiqueta abierta con grupos cruzados en 64 sujetos saludables evaluó los perfiles de concentración plasmática-tiempo de ATV y COBI durante 48 horas después de que se coadministraran dosis únicas de FDC de 300 mg de ATV/150 mg de COBI o 300 mg de
10 ATV y 150 mg de COBI como agentes individuales. Los tratamientos se administraron después de una comida ligera, y luego se estableció un período de reposo farmacológico de 7 días entre cada período. Los parámetros farmacocinéticos (PK) evaluados fueron C_{max} , concentración plasmática máxima;
15 AUC(INF), área bajo la curva de concentración-tiempo al infinito; y AUC(0-T), área bajo la curva desde cero hasta el último punto temporal con concentración medible. La bioequivalencia para ATV se estableció si el 90 % de los intervalos de confianza (CI) para FDC en comparación con
20 las relaciones de medias geométricas (GMR) de administración individual se encontraban dentro de los límites predefinidos de 0.80-1.25 para todos los parámetros farmacocinéticos.

 Las comidas ligeras y las comidas pesadas
25 representativas fueron las siguientes, como se indican en las

Tablas 4a y 4b.

Tabla 4a: Comida Ligera Representativa

Producto alimenticio	Calorías (kcal)	Grasa (g)	Hidratos de carbono (g)	Proteína (g)
2 rodajas de pan blanco	129	1.8	24.0	4.0
1 cucharadita de margarina con bajo contenido graso	24	2.8	trazas	trazas
1 cucharada de mermelada	56	trazas	13.8	trazas
142 g de jugo de manzana	73	0.2	18.1	0.1
142 g de leche descremada (desnatada)	54	0.3	7.4	5.2
Total de gramos (g)	--	5.1	63.3	9.3
Total de calorías (kcal)	336	46	253	37
% total de calorías	100	14	75	11

Fuente: US Department of Agriculture Nutrient Database for Standard Reference, Release 25 (2012)

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

Producto alimenticio	Calorías (kcal)	^a Grasa	Carbohidratos (g)	^a Proteína (g)
2 huevos fritos	180	14.1	0.8	12.5
2 rodajas de pan blanco tostado	129	1.8	24.0	4.0
1 cucharada de manteca	102	11.5	Trazas	0.1
1 cucharada de mermelada	56	Trazas	13.8	Trazas
3 tiras de tocino frita	126	9.6	0.4	9.1
113.4 g de croquetas de papas	299	14.1	39.7	3.4
237 ml (8 onzas líquidas) de leche entera	146	7.9	11.0	7.9
Total (g)	-	59.0	89.7	37.0
Total de calorías (kcal)	1038	531	359	148
% total de calorías	100	51	35	14

^aFuente: US Department of Agriculture Nutrient Database for Standard Reference, Release 25 (2012)

La administración del tratamiento fue como se

muestra en la tabla 5.

Tabla 5: Administración del tratamiento

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

Las características farmacocinéticas de ATV y COBI se derivaron de la concentración plasmática contra los datos del tiempo. Los parámetros de las características farmacocinéticas que se evaluaron incluyeron:

C _{max}	Concentración plasmática máxima observada
T _{max}	Tiempo de concentración plasmática máxima observada
AUC(0-T)	Área bajo la curva de la concentración plasmática contra el tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable.
AUC(INF)	Área bajo la curva de la concentración plasmática contra el tiempo desde el tiempo cero extrapolado hasta el tiempo infinito.
C ₂₄	Concentración observada 24 horas después de la dosis (solo para ATV)
VIDA MEDIA T	Vida media terminal aparente

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

La tabla 6 enumera el cronograma de muestreo que

se siguió para la evaluación de la farmacocinética.

Tabla 6: Cronograma de muestreo farmacocinético

5	Día de estudio	Tiempo (evento) Hora	Tiempo (con respecto a la dosis) Hora: Min	PK Muestra de sangre para ATV	PK Muestra de sangre para COBI
	1, 8, 15, 22 y 29	0 (predosis)	00:00	X	X
		1	01:00	X	X
		2	02:00	X	X
		2.5	02:30	X	X
		3	03:00	X	X
		4	04:00	X	X
		5	05:00	X	X
		6	06:00	X	X
		8	08:00	X	X
		12	12:00	X	X
10		16	16:00	X	X

Tabla 6: Cronograma de muestreo farmacocinético

15	Día de estudio	Tiempo (evento) Hora	Tiempo (con respecto a la dosis) Hora: Min	PK Muestra de sangre para ATV	PK Muestra de sangre para COBI
	2, 9, 16, 23 y 30	24	24:00	X	X
		30	30:00	X	
		36	36:00	X	
	3, 10, 17, 24 y 31	48	48:00	X	

Se analizaron las muestras de plasma para ATV y COBI mediante ensayos de LC-MS/MS validados, cuyos detalles son conocidos por la persona experta en el arte.

Para demostrar la bioequivalencia para ATV entre la prueba (Tratamiento B) y las formulaciones de referencia (Tratamiento A), se aplicó un modelo de efectos lineales mixtos a los logaritmos naturales de C_{max} , $AUC(0-T)$ y $AUC(INF)$ de ATV con el tratamiento, el período y la secuencia como efectos fijos y el

sujeto (secuencia) como un efecto aleatorio. Las estimaciones puntuales y el 90 % de los intervalos de confianza para las diferencias en la escala logarítmica se elevaron a distintas potencias para obtener cálculos para las relaciones de medias geométricas en la escala original. La bioequivalencia se concluyó si el 90 % de los intervalos de confianza para las relaciones de medias geométricas entre la formulación de prueba (comprimido de FDC de 300/150 mg de ATV/COBI) y la formulación de referencia (cápsula de 300 mg de ATV coadministrada con 150 mg de COBI) se encontraba dentro de 0.80 hasta 1.25 para C_{max} , $AUC(0-T)$ y $AUC(INF)$ de ATV.

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

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

comparación con Tratamiento B), y con una comida ligera y en ayunas (Tratamiento B en comparación con Tratamiento D).

De manera similar, un modelo de efectos lineales mixtos se aplicó a los logaritmos naturales de C_{max} , $AUC(0-T)$ y $AUC(INF)$ de COBI para comparar el Tratamiento B con el Tratamiento A y para comparar el Tratamiento D con el Tratamiento C. Las estimaciones puntuales y el 90 % de los intervalos de confianza para las relaciones de medias geométricas se proporcionaron para C_{max} , $AUC(0-T)$ y $AUC(INF)$.

El efecto de una comida con alto contenido graso y una comida ligera en la exposición de COBI se calculó de manera similar a la que se describió anteriormente para la exposición de ATV.

Los resultados del estudio demostraron que todas las GMR (90 % de CI) de los parámetros farmacocinéticos de ATV se encontraban dentro de los límites predefinidos que indican la bioequivalencia de FDC con respecto a 300 mg de ATV y 150 mg de COBI coadministrados por separado (Tabla 7 a continuación). Si bien no se especifica previamente, el COBI en FDC también reunió los criterios para la bioequivalencia para la coadministración de los agentes individuales. Cinco sujetos tratados de acuerdo con el protocolo tuvieron elevaciones de bilirrubina totales (1.2-2.1 $\times$ ULN), que mejoraron en su totalidad o se habían resuelto mediante el alta médica del estudio.

Una sola dosis de 300 mg de ATV y 150 mg de COBI fue segura y se toleró bien cuando se administró ya sea como

FDC o como agentes individuales.

Tabla 7

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica ajustada*		GMR (90 % de CI)* [B contra A]
	ATV + COBI Tratamiento A:	FDC de ATV/COBI Tratamiento B:	
ATV, n	63 [†]	62 ^{†‡}	
C _{max} (ng/ml) (nanogramos por mililitro)	3822	4101	1.073 (1.012, 1.137)
AUC(INF) (ng.h/ml) (Nanogramos por hora por mililitro)	33475	35623	1.064 (1.011, 1.120)
AUC(0-T) (ng.h/ml)	32723	34848	1.065 (1.012, 1.120)
COBI, n	63 [†]	62 ^{†‡}	
C _{max} (ng/ml)	1320	1351	1.023 (0.991, 1.057)
AUC(INF) (ng.h/ml)	9053	9225	1.019 (0.982, 1.058)
AUC(0-T) (ng.h/ml)	8745	8912	1.019 (0.983, 1.057)
*En función de un modelo de efectos lineales mixtos con logaritmos naturales de ATV o COBI como respuesta y con el tratamiento, el período y la secuencia como efectos fijos, y el sujeto (secuencia) como un efecto aleatorio. Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza del 90 % (CI) para las diferencias en la escala logarítmica se elevaron a distintas potencias para obtener los estimados de la relación media geométrica (GMR) en la escala original. La bioequivalencia se concluyó si la B contra A GMR 90 % de CIs se consideró dentro de 0.80 hasta 1.25 para los parámetros farmacocinéticos. [†]Un sujeto excluido por habersele administrado accidentalmente los tratamientos A y B. [‡]Un sujeto excluido por haber vomitado poco después de recibir el tratamiento B.			

Por lo tanto, en un aspecto de la invención, se proporciona una composición de comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de atazanavir

según se mide mediante AUC(INF), que es de alrededor de 80 % a 125 % de 35623 ng.h/ml. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición en comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de atazanavir según se mide mediante AUC(0-T), que es de alrededor de 80 % a 125 % de 34848 ng.h/ml. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición de comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de atazanavir según se mide mediante Cmax, que es alrededor de 80 % a 125 % de 4101 ng/ml.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición en comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de cobicistat según se mide mediante AUC(INF), que es alrededor de 80 % a 125 % de 9225 ng.h/ml. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición en comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de cobicistat según se mide

mediante AUC(0-T), que es de alrededor de 80 % a 125 % de 8912 ng.h/ml. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición en comprimidos que comprende sulfato de atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto
5 de vista farmacéutico, en donde la composición proporciona un perfil de concentración en sangre de cobicistat según se mide mediante Cmax, que es alrededor de 80 % a 125 % de 1351 ng/ml.

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

La descripción anterior es meramente ilustrativa y no debe interpretarse de modo alguno como limitante del alcance o los principios de la invención. De hecho, varias
15 modificaciones de la invención, además de aquellas que se muestran y se describen en la presente, serán evidentes para las personas expertas en la materia, de acuerdo con los siguientes ejemplos y la descripción anterior. También se pretende que tales modificaciones se encuentren dentro del
20 alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de fármacos antirretrovirales útiles contra el virus de inmunodeficiencia humana, caracterizada porque comprende:

- 5 a) atazanavir; y
 b) cobicistat.

2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el atazanavir está en la forma del sulfato de atazanavir.

10 3. La formulación de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque está en la forma de un comprimido, en donde el comprimido no es un comprimido monolítico o un comprimido de tres capas, el comprimido de tres capas tiene una capa del excipiente inerte como la capa
15 intermedia.

4. La formulación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el comprimido es un comprimido de dos capas que no muestra agrietamiento visible.

20 5. La formulación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el comprimido de dos capas suministra alrededor de 300 mg como la base libre del sulfato de atazanavir y alrededor de 150 mg de cobicistat.

25 6. La formulación de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque también comprende al menos un excipiente.

7. La formulación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque además comprende al menos dos excipientes.

5 8. La formulación de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque comprende al menos tres excipientes.

9. La formulación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque los excipientes se seleccionan del grupo de ácido esteárico, estearato de
10 magnesio, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, crospovidona, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa de sodio.

10. La formulación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el excipiente es
15 celulosa microcristalina.

11. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el atazanavir comprende alrededor de 20-45 % (p/p) de la formulación.

12. La formulación de conformidad con la
20 reivindicación 1, caracterizada porque el cobicistat comprende alrededor de 15-40 % (p/p) de la formulación.

13. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el atazanavir y cobicistat juntos comprenden alrededor de 35-85 % (p/p) de la
25 formulación.

14. Un método para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente la formulación de conformidad con la reivindicación 1.

5 15. Un método para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente la formulación de conformidad con la reivindicación 4.

10 16. Un método para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente la formulación de conformidad con la reivindicación 5.

15 17. Un método para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente la formulación de conformidad con la reivindicación 10.

18. Un método de fabricación de una formulación del comprimido de atazanavir/cobicistat, caracterizado porque comprende:

20 a) mezclar por separado el atazanavir junto con uno o más excipientes, en donde al menos uno de los excipientes es celulosa microcristalina, en donde el atazanavir se mezcla, en primer lugar, con una primera porción de uno o más excipientes para producir una primera
25 mezcla de atazanavir, y además en donde la primera mezcla

luego se somete a granulación húmeda con agua y luego se muele en húmedo, se dimensiona y se seca, y en donde una segunda porción de los excipientes luego se mezcla con la primera mezcla seca para producir una segunda mezcla de
5 atazanavir;

b) mezclar por separado el cobicistat junto con uno o más excipientes, en donde al menos uno de los excipientes es celulosa microcristalina, en donde el cobicistat se mezcla, en primer lugar, con una primera
10 porción de uno o más excipientes para producir una primera mezcla de cobicistat, y en donde la primera mezcla luego se compacta con rodillos y se muele para formar gránulos y en donde una segunda porción de los excipientes luego se mezcla con la primera mezcla granulada para producir una segunda
15 mezcla de cobicistat; y

c) comprimir la segunda mezcla de atazanavir y la segunda mezcla de cobicistat en un comprimido de dos capas.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la formulación tiene alrededor de
20 300 mg como la base libre del sulfato de atazanavir y alrededor de 150 mg de cobicistat.

20. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque en la etapa a) la primera porción de los excipientes son excipientes intragranulares, y la segunda
25 porción de los excipientes son excipientes extragranulares; y

además en donde en la etapa b) la primera porción de los excipientes son excipientes intragranulares, y la segunda porción de los excipientes son excipientes extragranulares.

21. Un comprimido de dos capas, caracterizado
5 porque se produce de acuerdo con el método de conformidad con la reivindicación 18.

22. El comprimido de dos capas de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque tiene menos de alrededor del 3 % del total de impurezas de cobicistat
10 después de 8 semanas a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

23. El comprimido de dos capas de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque tiene menos de alrededor de 2.5 % del total de impurezas de cobicistat después de 8 semanas a 40 °C y 75 % de humedad relativa, y
15 además en donde el comprimido no muestra agrietamiento visible.

24. Una composición de comprimidos que comprende atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada porque proporciona un
20 perfil de concentración en sangre de atazanavir según se mide mediante AUC(INF), que es de alrededor de 80 % a 125 % de 35623 ng.h/ml.

25. Una composición de comprimidos que comprende atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada porque proporciona un

perfil de concentración en sangre de atazanavir según se mide mediante AUC(0-T), que es de alrededor de 80 % a 125 % de 34848 ng.h/ml.

26. Una composición que comprende atazanavir,
5 cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada porque comprende una cantidad igual al 4.0% o menos del total de impurezas de cobicistat.

27. Una composición de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque comprende menos de
10 alrededor de 2 % del total de impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses.

28. Una composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque la composición comprende menos de alrededor de 1.4% del total de impurezas
15 de cobicistat.

29. Una composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque no se agrieta cuando sale de la prensa de comprimidos.

30. Una composición que comprende atazanavir,
20 cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada porque comprende una cantidad igual que 0.2 % o menor, de los degradante de BMT-115982 o BMT-089290.

31. Una composición de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada porque comprende una
25

cantidad igual que 4.0 % o menor, del total de impurezas de cobicistat.

32. Una composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque tiene menos de
5 alrededor de 2 % del total de impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses.

33. Una composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la composición tiene menos de alrededor de 1.4% de las impurezas de cobicistat a
10 alrededor de los 12 meses.

34. Una composición de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque no se agrieta cuando sale de la prensa de comprimidos.

35. Un método para tratar la infección por el
15 virus de inmunodeficiencia humana en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente la composición de conformidad con la reivindicación 34.

36. Un comprimido que comprende atazanavir y cobicistat, caracterizado porque tiene menos de alrededor de
20 3 % del total de impurezas de cobicistat después de 8 semanas a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

37. El comprimido de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque no se agrieta en condiciones de temperatura ambiente dentro de las 24 horas de
25 que salió de la prensa de comprimidos.

38. El comprimido de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque tiene un valor de dureza dentro del intervalo de alrededor de 28-39 SCU.

5 39. El comprimido de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque en un comprimido de dos capas.

40. El comprimido de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque tiene menos de alrededor de 2.5 % del total de impurezas de cobicistat.

10 41. Una composición farmacéutica que comprende cantidades farmacéuticamente eficaces de atazanavir y cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 4 % en peso de impurezas de cobicistat.

15 42. Una composición de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada porque es un comprimido.

43. Una composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque la composición tiene menos de alrededor de 2 % de impurezas de cobicistat a
20 alrededor de los 12 meses cuando se almacena a temperatura ambiente.

44. Una composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 2 % de impurezas de cobicistat a alrededor de
25 los 12 meses cuando se almacena a 30 °C/75 % de RH.

45. Una composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 2 % de impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses cuando se almacena a 25 °C/60 % de RH.

5 46. Una composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 2 % de impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses cuando se almacena a 5°C.

10 47. Una composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 3.5% de impurezas de cobicistat a alrededor de los 8 meses cuando se almacena a 40 °C y 75 % de RH.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a las formulaciones de los compuestos contra el VIH, de atazanavir y cobicistat, y a los métodos de tratamiento que utilizan
5 estas formulaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de fármacos antirretrovirales útiles contra el virus de inmunodeficiencia humana, caracterizada porque comprende:

- a) atazanavir; y
- b) cobicistat.

2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el atazanavir está en la forma del sulfato de atazanavir.

3. La formulación de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque está en la forma de un comprimido, en donde el comprimido no es un comprimido monolítico o un comprimido de tres capas, el comprimido de tres capas tiene una capa del excipiente inerte como la capa intermedia.

4. La formulación de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el comprimido es un comprimido de dos capas que no muestra agrietamiento visible.

5. La formulación de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el comprimido de dos capas suministra alrededor de 300 mg como la base libre del sulfato de atazanavir y alrededor de 150 mg de cobicistat.

6. La formulación de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque también comprende al menos un excipiente.

7. La formulación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque además comprende al menos dos excipientes.

8. La formulación de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque comprende al menos tres excipientes.

9. La formulación de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque los excipientes se seleccionan del grupo de ácido esteárico, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, crospovidona, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa de sodio.

10. La formulación de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el excipiente es celulosa microcristalina.

11. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el atazanavir comprende alrededor de 20-45 % (p/p) de la formulación.

12. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el cobicistat comprende alrededor de 15-40 % (p/p) de la formulación.

13. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el atazanavir y cobicistat juntos comprenden alrededor de 35-85 % (p/p) de la formulación.

14. Un método para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en un paciente, caracterizado porque

comprende administrar al paciente la formulación de conformidad con la reivindicación 1.

15. Un método para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente la formulación de conformidad con la reivindicación 4.

16. Un método para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente la formulación de conformidad con la reivindicación 5.

17. Un método para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente la formulación de conformidad con la reivindicación 10.

18. Un método de fabricación de una formulación del comprimido de atazanavir/cobicistat, caracterizado porque comprende:

a) mezclar por separado el atazanavir junto con uno o más excipientes, en donde al menos uno de los excipientes es celulosa microcristalina, en donde el atazanavir se mezcla, en primer lugar, con una primera porción de uno o más excipientes para producir una primera mezcla de atazanavir, y además en donde la primera mezcla luego se somete a granulación húmeda con agua y luego se muele en húmedo, se dimensiona y se seca, y en donde una segunda porción de los excipientes luego se mezcla con la primera

mezcla seca para producir una segunda mezcla de atazanavir;

b) mezclar por separado el cobicistat junto con uno o más excipientes, en donde al menos uno de los excipientes es celulosa microcristalina, en donde el cobicistat se mezcla, en primer lugar, con una primera porción de uno o más excipientes para producir una primera mezcla de cobicistat, y en donde la primera mezcla luego se compacta con rodillos y se muele para formar gránulos y en donde una segunda porción de los excipientes luego se mezcla con la primera mezcla granulada para producir una segunda mezcla de cobicistat; y

c) comprimir la segunda mezcla de atazanavir y la segunda mezcla de cobicistat en un comprimido de dos capas.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la formulación tiene alrededor de 300 mg como la base libre del sulfato de atazanavir y alrededor de 150 mg de cobicistat.

20. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque en la etapa a) la primera porción de los excipientes son excipientes intragranulares, y la segunda porción de los excipientes son excipientes extragranulares; y además en donde en la etapa b) la primera porción de los excipientes son excipientes intragranulares, y la segunda porción de los excipientes son excipientes extragranulares.

21. Un comprimido de dos capas, caracterizado porque se produce de acuerdo con el método de conformidad con la

reivindicación 18.

22. El comprimido de dos capas de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque tiene menos de alrededor del 3 % del total de impurezas de cobicistat después de 8 semanas a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

23. El comprimido de dos capas de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque tiene menos de alrededor de 2.5 % del total de impurezas de cobicistat después de 8 semanas a 40 °C y 75 % de humedad relativa, y además en donde el comprimido no muestra agrietamiento visible.

24. Una composición de comprimidos que comprende atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada porque proporciona un perfil de concentración en sangre de atazanavir según se mide mediante AUC(INF), que es de alrededor de 80 % a 125 % de 35623 ng.h/ml.

25. Una composición de comprimidos que comprende atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada porque proporciona un perfil de concentración en sangre de atazanavir según se mide mediante AUC(0-T), que es de alrededor de 80 % a 125 % de 34848 ng.h/ml.

26. Una composición que comprende atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada porque comprende una cantidad igual al 4.0% o menos del total de impurezas de cobicistat.

27. Una composición de conformidad con la

reivindicación 26, caracterizada porque comprende menos de alrededor de 2 % del total de impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses.

28. Una composición de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque la composición comprende menos de alrededor de 1.4% del total de impurezas de cobicistat.

29. Una composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque no se agrieta cuando sale de la prensa de comprimidos.

30. Una composición que comprende atazanavir, cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizada porque comprende una cantidad igual que 0.2 % o menor, de los degradante de BMT-115982 o BMT-089290.

31. Una composición de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada porque comprende una cantidad igual que 4.0 % o menor, del total de impurezas de cobicistat.

32. Una composición de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 2 % del total de impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses.

33. Una composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la composición tiene menos de alrededor de 1.4% de las impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses.

34. Una composición de conformidad con la

reivindicación 33, caracterizada porque no se agrieta cuando sale de la prensa de comprimidos.

35. Un método para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en un paciente, caracterizado porque comprende administrar al paciente la composición de conformidad con la reivindicación 34.

36. Un comprimido que comprende atazanavir y cobicistat, caracterizado porque tiene menos de alrededor de 3 % del total de impurezas de cobicistat después de 8 semanas a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

37. El comprimido de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque no se agrieta en condiciones de temperatura ambiente dentro de las 24 horas de que salió de la prensa de comprimidos.

38. El comprimido de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque tiene un valor de dureza dentro del intervalo de alrededor de 28-39 SCU.

39. El comprimido de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque en un comprimido de dos capas.

40. El comprimido de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque tiene menos de alrededor de 2.5 % del total de impurezas de cobicistat.

41. Una composición farmacéutica que comprende cantidades farmacéuticamente eficaces de atazanavir y cobicistat y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

caracterizada porque tiene menos de alrededor de 4 % en peso de impurezas de cobicistat.

42. Una composición de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada porque es un comprimido.

43. Una composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque la composición tiene menos de alrededor de 2 % de impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses cuando se almacena a temperatura ambiente.

44. Una composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 2 % de impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses cuando se almacena a 30 °C/75 % de RH.

45. Una composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 2 % de impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses cuando se almacena a 25 °C/60 % de RH.

46. Una composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 2 % de impurezas de cobicistat a alrededor de los 12 meses cuando se almacena a 5°C.

47. Una composición de conformidad con la reivindicación 42, caracterizada porque tiene menos de alrededor de 3.5% de impurezas de cobicistat a alrededor de los 8 meses cuando se almacena a 40 °C y 75 % de RH.