



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 549**

51 Int. Cl.:
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06114684 .1**
96 Fecha de presentación : **25.05.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1733725**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un inhibidor de la proteasa del VIH.**

30 Prioridad: **04.06.1999 US 325826**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.08.2009

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
Chad 0377/AP6A-1, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-3500, US

72 Inventor/es: **Alani, Laman, A. y**
Ghosh, Soumojeet

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 324 549 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 324 549 T3

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un inhibidor de la proteasa del VIH.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas mejoradas que comprenden al menos ritonavir en una solución farmacéuticamente aceptable de un ácido graso de cadena larga y agua, mejorando las propiedades de solubilidad de ritonavir.

10 **Antecedentes de la invención**

Los inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) han sido aprobados para su uso en el tratamiento de infección por VIH durante varios años. Un inhibidor de proteasa de VIH particularmente efectivo es (2S,3S,5S)-5-(N-(N-(N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)amino-1,6-difenil-3-hidroxi)hexano (ritonavir), que se distribuye en el comercio como NORVIR®. Se conoce ritonavir por tener utilidad para la inhibición de proteasa de VIH, la inhibición de infección por VIH y la potenciación de los compuestos farmacocinéticos de compuestos que son metabolizados por citocromo P450 monooxigenasa. Ritonavir es particularmente efectivo para la inhibición de infección por VIH cuando se utiliza en solitario o en combinación con uno o más inhibidores de transcriptasa inversa y/o uno o más inhibidores de proteasa de VIH diferentes.

Los compuestos de inhibición de proteasa de VIH se caracterizan típicamente por tener una biodisponibilidad oral escasa y no ha dejado de existir la necesidad de desarrollar mejores formas de dosis oral para los inhibidores de proteasa de VIH que tengan una biodisponibilidad oral, estabilidad y perfiles de efectos secundarios adecuados.

Ritonavir y los procesos para su preparación se describen en la patente EE.UU. N° 5.541.206, publicada el 30 de julio de 1996. En esta patente se describen procesos para preparar ritonavir, que produce un polimorfo cristalino de ritonavir, conocido como forma cristalina I.

En la patente EE.UU. N° 5.567.823, publicada el 22 de octubre de 1996 se describe otro proceso para la preparación de ritonavir. El proceso que se describe en esta patente también produce ritonavir como la forma cristalina I.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se describen en las patentes EE.UU. 5.541.206, publicada el 30 de julio de 1996; 5.484.801 publicada el 16 de enero de 1996; 5.725.878, publicada el 10 de marzo de 1998; y 5.559.158 publicada el 24 de septiembre de 1996, y en la solicitud internacional N° WO 98/22106, publicada el 28 de mayo de 1998 (que corresponde a la serie EE.UU. N° 08/966.495, registrada el 7 de noviembre de 1997).

En la patente EE.UU. N° 5.541.206, publicada el 30 de julio de 1996, se describe el uso de ritonavir para inhibir la infección por VIH. En la patente EE.UU. N° 5.635.523, publicada el 3 de junio de 1997 se describe el uso de ritonavir en combinación con uno o más inhibidores de transcriptasa inversa para inhibir la infección por VIH. En la patente EE.UU. 5.674.882, publicada el 7 de octubre de 1997 se describe el uso de ritonavir en combinación con uno o más inhibidores de proteasa de VIH para inhibir la infección por VIH. En WO 97/01349 publicada el 16 de enero de 1997 (que corresponde a la serie EE.UU. N° 08/687.774, registrada el 26 de junio de 1996) se describe el uso de ritonavir para potenciar la farmacocinética de compuestos metabolizados por citocromo P450 monooxigenasa.

Entre los ejemplos de compuestos que inhiben proteasa de VIH se incluyen N-(2-(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2-(R)-fenilmetil)4(S)-hidroxi-S-(1-(4-3-piridilmetil)-2-(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazin)-pentanamida (por ejemplo, indinavir) y los compuestos relacionados descritos en la solicitud de patente europea N° EP 541.168, publicada el 12 de mayo de 1993, y la patente EE.UU. N° 5.413.999, publicada el 9 de mayo de 1995.

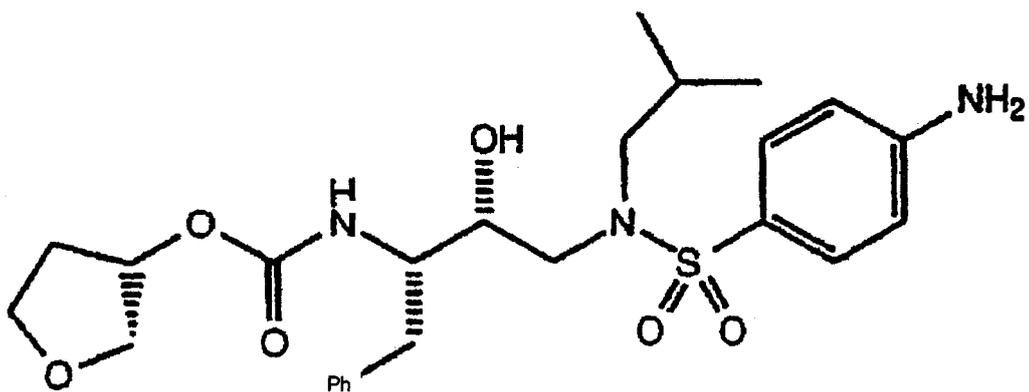
N-terc-butil-decahidro-2-[2(R)-hidroxi-4-fenil-3-(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]-(4aS, 8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida (por ejemplo saquinavir) y compuestos relacionados descritos en la patente EE.UU. N° 5.196.438, publicada el 23 de marzo de 1993; 5-(S)-Boc-amino-4-(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)-fenilmetilhexanoil-(L)-val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida y compuestos relacionados descritos en la solicitud de patente europea N° EP532.466, publicada el 17 de marzo de 1993; 1-naftoxiacetilbeta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanóil 1,3-tiazolidina-4-t-butilamida (por ejemplo 1-naftoxiacetil-Mta-(2S,3S)-AHPBA-Thz-NH-tBu), 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanóil-1,3-tiazolidina-4-t-butilamida (por ejemplo, iQoa-Mta-Apns-Thz-NHtBu) y compuestos relacionados, descritos en la solicitud de patente europea N° EP490667, publicada el 17 de junio de 1992, y Chem. Pharm. Bull. 40(8) 2251 (1992); [1S-[1R-(R)-2S*]]-N1[3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil] (2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]-butanodiamida (por ejemplo, SC-52151) y compuestos relacionados descritos en solicitud de patente PCT N° WO 92/08701, publicada el 29 de mayo, 1992, y la solicitud de patente PCT N° WO 93/23368, publicada el 25 de noviembre de 1993;

65

5

10

15



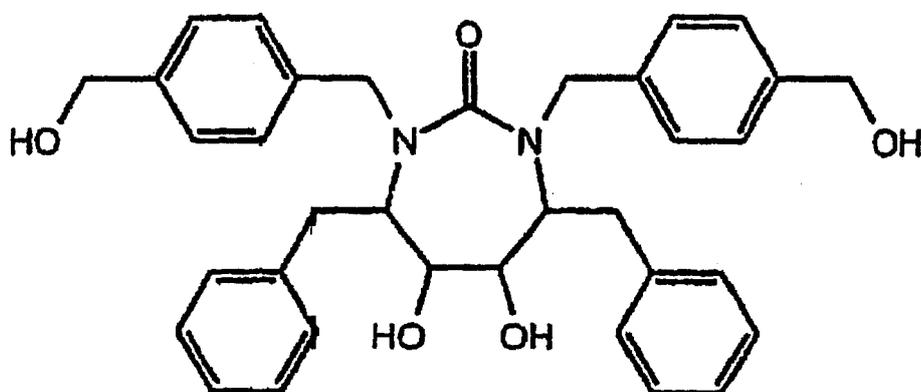
20

(por ejemplo, VX-478) y compuestos relacionados, descritos en la solicitud de patente PCT N° WO 94/05639, publicada el 17 de marzo de 1994;

25

30

35



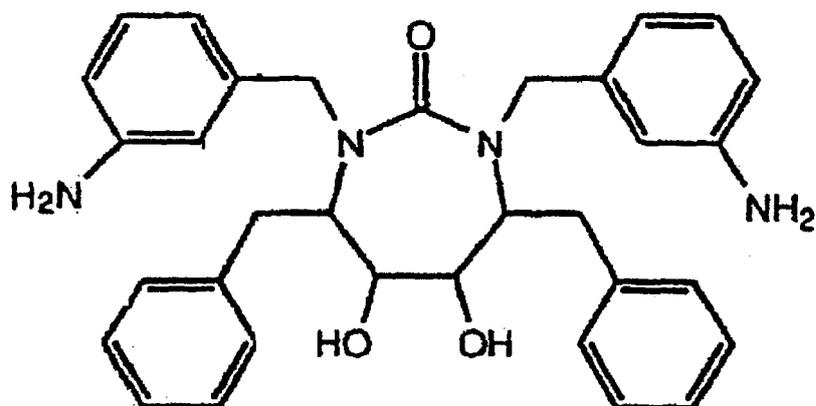
40

(por ejemplo, DMP-323) o

45

50

55



60

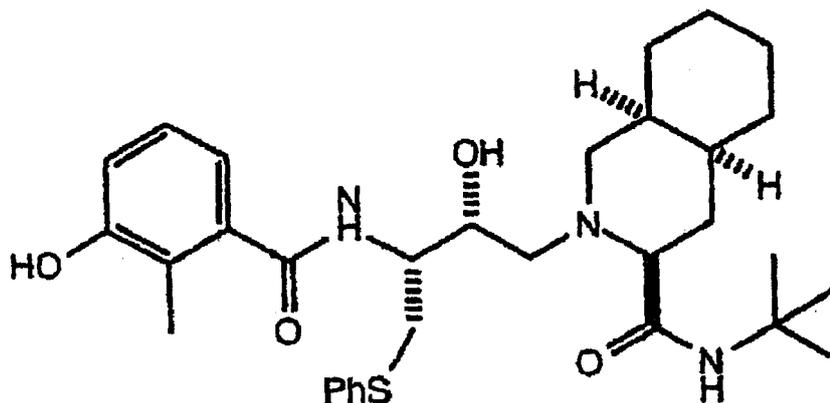
65

(por ejemplo, DMP-450) y compuestos relacionados, descritos en la solicitud de patente PCT N° WO 93/07128, publicada el 15 de abril de 1993.

5

10

15



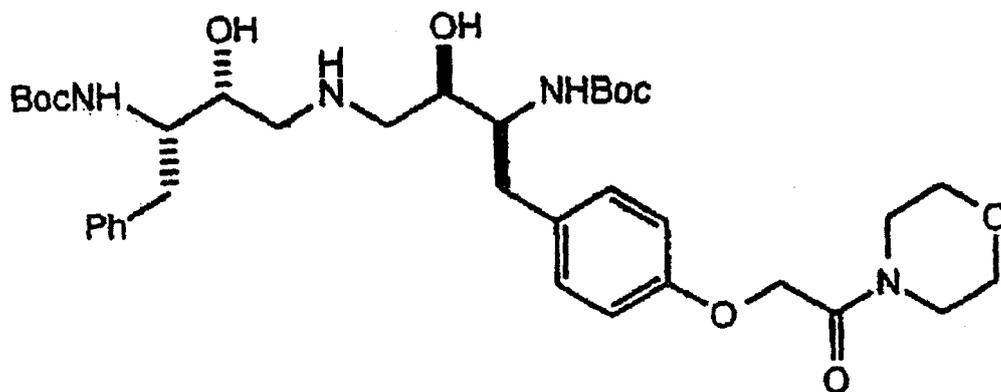
20

por ejemplo, AG1243 (nelfinavir) descrito en la solicitud de patente PCT N° WO 95/09843, publicada el 13 de abril de 1995, y la patente EE.UU. N° 5.484.926, publicada el 16 de enero de 1996;

25

30

35



40

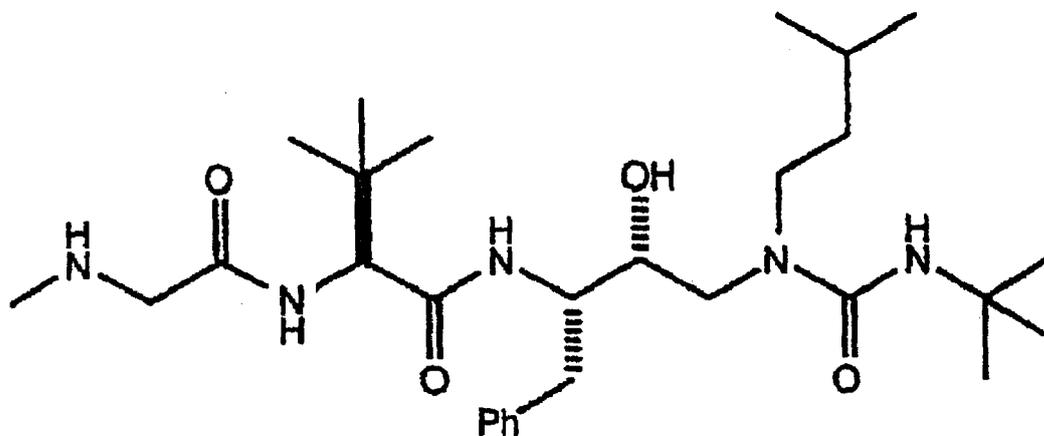
(por ejemplo, BMS 186.318) descrito en la solicitud de patente europea N° EP 580402, publicada el 26 de enero de 1994;

45

50

55

60



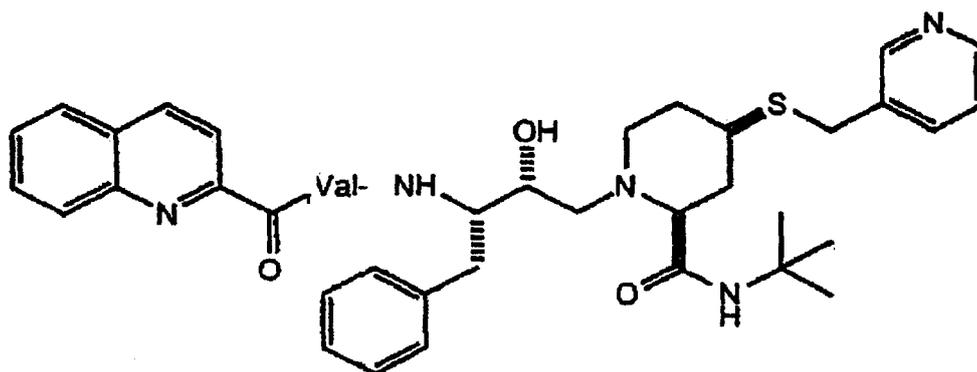
65

(por ejemplo, SC-55389a) y compuestos relacionados descritos en la solicitud de patente PCT N° WO 9506061, publicada el 2 de marzo de 1995, y en la 2ª Conferencia Nacional sobre retrovirus humanos e infecciones relacionadas (Washington, D.C., 29 de enero - 2 de febrero de 1995). Sesión 88; y

5

10

15



(por ejemplo, BILA, 1096 BS) y los compuestos relacionados descritos en la solicitud de patente europea N° EP 560268, publicada el 15 de septiembre de 1993; y

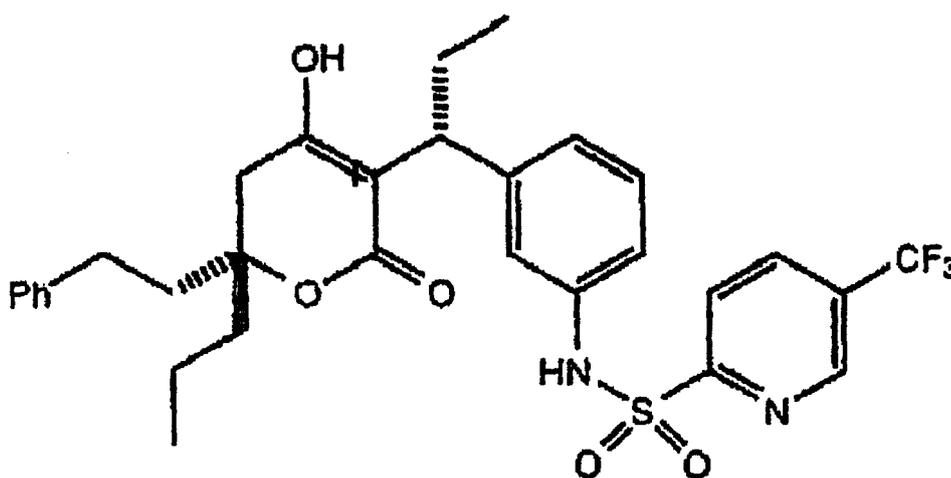
20

25

30

35

40



(por ejemplo U-140690) y compuestos relacionados descritos en la solicitud de patente PCT N° WO 9530670, publicada el 16 de noviembre de 1995; o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

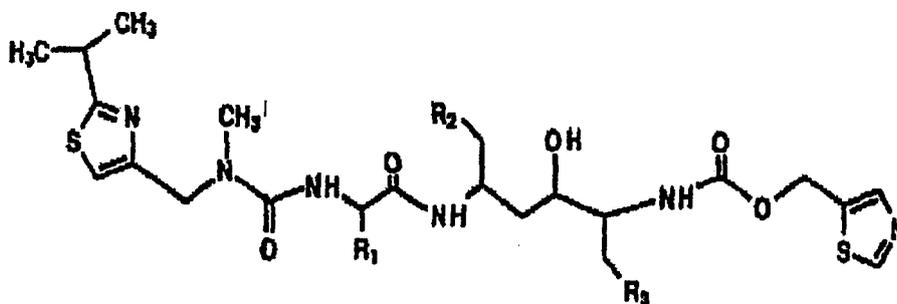
45

Otros ejemplos de compuestos que inhiben proteasa de VIH incluyen los compuestos de fórmula 1:

50

55

60



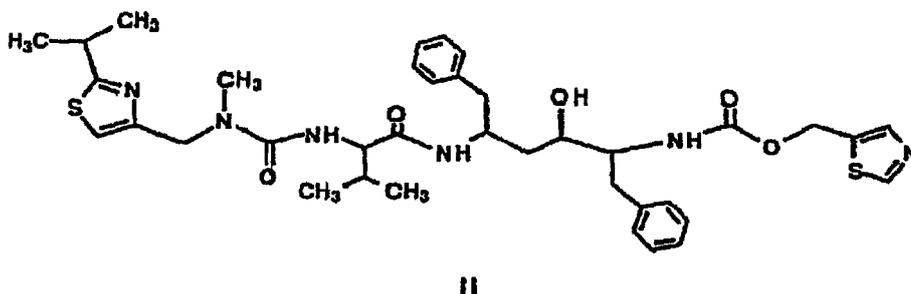
I

65

en la que R1 es alquilo inferior y R2 y R3 son fenilo y compuestos relacionados o una sal farmacéuticamente de los mismos, descritos en la solicitud de patente PCT N° WO 94/14436, publicada el 7 de julio de 1994, y la patente EE.UU. N° 5.541.206, publicada el 30 de julio de 1996. Los compuestos de fórmula I son útiles para inhibir las infecciones de VIH, y por lo tanto son útiles para el tratamiento de SIDA.

ES 2 324 549 T3

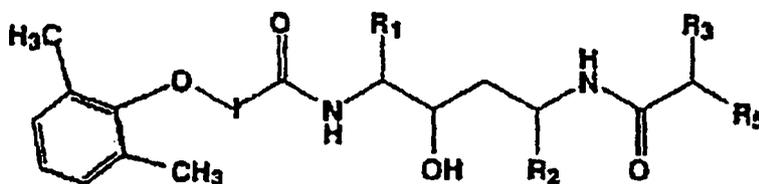
En particular, se ha observado que el compuesto de fórmula II es especialmente efectivo como inhibidor de proteasa de VIH.



II

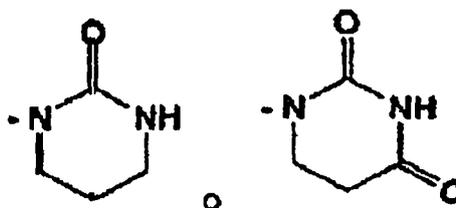
El compuesto más preferible de fórmula II es (2S,3S,SS)-5-(N-(N-(N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)-amino)carbonil)valinil)amino)-2-(N-((5-tiazolil metoxicarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxi)hexano (ritonavir; un compuesto de fórmula III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros ejemplos de compuestos que inhiben la proteasa de VIH incluyen también compuestos de fórmula IV:



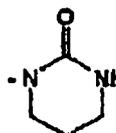
IV

en la que R1 es bencilo, R2 es bencilo o alquilo inferior, R3 es alquilo inferior y R5 es:



y compuestos relacionados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se describen en la solicitud de patente EE.UU. N° 08/572.226, registrada el 13 de diciembre de 1996, y la solicitud de patente EE.UU. N° 08/753.201, registrada el 21 de noviembre de 1996, y la solicitud de patente internacional N° WO 97/21685 publicada el 19 de junio de 1997.

Un compuesto preferible es un compuesto de fórmula IV, en el que R1 y R2 son bencilo, R3 es isopropilo y R5 es



Un compuesto de fórmula IV sobre todo preferible es (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metil butanoil]amino-1,6-difenilhexano (un compuesto de fórmula V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La preparación de los compuestos de fórmula V se describe en la solicitud de patente EE.UU. N° 08/572.226, registrada el 13 de diciembre de 1996, y la solicitud de patente EE.UU. N° 08/753.201, registrada el 21 de noviembre de 1996, y la solicitud de patente internacional N° WO 97/21685, publicada el 19 de junio de 1997.

Los compuestos de fórmula III tienen una solubilidad acuosa de aproximadamente 6 microgramos por mililitro a un pH >2. Esto se considera como una solubilidad acuosa extremadamente pobre y, por consiguiente, sería de esperar que los compuestos de fórmula III en la forma de base libre proporcionen una biodisponibilidad oral baja. De hecho, la forma de base libre de los compuestos de fórmula III, administrados como un sólido sin formular en una forma de dosis de cápsula se caracteriza por una biodisponibilidad inferior a 2% seguido de una dosis oral de 5 mg/kg en perros.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula III (por ejemplo, bishidroclóxico, bistosilato y bismetano sulfonato) tienen solubilidades acuosas de <0,1 miligramos/mililitro. Esto supone solamente una ligera mejora con respecto a la solubilidad de la base libre. Esta baja solubilidad acuosa no sería práctica para la administración de cantidades terapéuticas de una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula III como solución acuosa. Por otra parte, teniendo en cuenta la baja solubilidad acuosa, no es de sorprender que el bis-tosilato del compuesto III, administrado como un sólido sin formular en una forma de dosis de cápsula, se caracterice por una biodisponibilidad de menos de 2% seguido de una dosis oral de 5 mg/kg en perros.

Para obtener una forma de dosis oral adecuada de un compuesto de fórmula III, la disponibilidad oral del compuesto de fórmula III deberá ser de al menos 20%. Preferiblemente, la biodisponibilidad oral de un compuesto de fórmula III a partir de la forma de dosis deberá ser superior a aproximadamente 40%, más preferiblemente, superior a aproximadamente 50%.

Una medida de la utilidad potencial de una forma de dosis oral de un agente farmacéutico es la biodisponibilidad observada tras la administración oral de la forma de dosis. Pueden afectar a la biodisponibilidad diversos factores cuando se administra por vía oral. Entre dichos factores se incluyen la solubilidad acuosa, la absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal, la concentración de la dosis y el efecto de primer paso. Dentro de estos factores, la solubilidad acuosa es uno de los más importantes. Cuando un fármaco tiene una escasa solubilidad acuosa, frecuentemente, se realizan tentativas para identificar las sales u otros derivados del fármaco que tienen una mejor solubilidad acuosa. Cuando se identifica una sal u otro derivado del fármaco que tiene una buena solubilidad acuosa, por lo general se acepta que una formulación en solución acuosa de esta sal o derivado proporcione la biodisponibilidad oral óptima. La biodisponibilidad de la formulación en solución acuosa de un fármaco se utiliza entonces como patrón o biodisponibilidad ideal frente a la que se miden otras formas de dosis orales.

Por una serie de razones, como la tolerancia por parte del paciente y el enmascaramiento del sabor, normalmente, es preferible una forma de dosis sólida, como las cápsulas, frente a una forma de dosis líquida. No obstante, las formas de dosis sólidas orales, como las tabletas y los polvos de un fármaco, por lo general, proporcionan una biodisponibilidad más baja que las soluciones orales del fármaco. Uno de los objetivos del desarrollo de una forma de dosis de cápsula adecuada es obtener una biodisponibilidad del fármaco que esté lo más cercana posible a la biodisponibilidad ideal que presenta la formulación en solución oral del fármaco.

Aunque se espera que algunos fármacos tengan una buena solubilidad en disolventes orgánicos, no hay que deducir por ello necesariamente que la administración oral de dicha solución vaya a dar una buena biodisponibilidad para el fármaco. Se ha observado que un compuesto de fórmula III presenta una buena solubilidad en disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables y que la solubilidad en dichos disolventes se mejora en presencia de un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable. La administración de la solución como forma de dosis encapsulada (cápsulas elásticas blandas o cápsulas de gelatina duras) proporciona una biodisponibilidad oral de hasta aproximadamente un 60% o más.

La solubilidad es por consiguiente un factor importante en la formulación de los compuestos de inhibición de proteasa de VIH.

Por lo tanto, constituiría una importante contribución a la técnica proporcionar una formulación farmacéutica mejorada que comprendiera al menos un compuesto de inhibición de proteasa de VIH con mejores propiedades de disolución.

Breve descripción de los gráficos

La figura 1 ilustra el modelo de difracción de rayos X en polvo del polimorfo cristalino de la Forma I de ritonavir sustancialmente puro.

La figura 2 ilustra el modelo de difracción de rayos X en polvo del polimorfo cristalino de la forma II de ritonavir sustancialmente puro.

La figura 3 ilustra la solubilidad en equilibrio de la forma II de ritonavir.

La figura 4 ilustra la solubilidad en equilibrio de la forma I de ritonavir.

La figura 5 ilustra el efecto de agua añadida en la solubilidad de la forma II de ritonavir.

La figura 6 ilustra el perfil de disolución de cristales de forma II de ritonavir.

La figura 7 ilustra los gráficos en 3D para la solubilidad de la forma I y la forma II de ritonavir en función de la temperatura, el agua, y el etanol.

Compendio de la invención

5

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos ritonavir en una solución farmacéuticamente aceptable de un ácido graso de cadena larga y agua, mejorando así las propiedades de solubilidad de ritonavir.

10 Descripción detallada de la invención

15 La presente invención comprende una solución de ritonavir o una combinación de ritonavir y otro compuesto de inhibición de proteasa de VIH o sales farmacéuticamente aceptables de ellos en un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende una mezcla de al menos un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable y agua.

Las composiciones de la presente invención proporcionan una solubilidad enormemente mejorada para el ritonavir contenido en ellas en comparación con las composiciones análogas sin añadir agua.

20 Una composición preferible de la invención consiste en una solución que comprende (a) ritonavir o una combinación de ritonavir y otro compuesto de inhibición de proteasa de VIH (preferiblemente, un compuesto de fórmula II o IV o saquinavir, o nelfinavir o indinavir, o más preferiblemente, un compuesto de fórmula III o V o saquinavir o nelfinavir o indinavir, siendo sobre todo preferible, un compuesto de fórmula III o V); en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50% (preferiblemente, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40%, más preferiblemente, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 40%, en peso del total de la solución, (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende (i) un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable en la cantidad comprendida entre aproximadamente 20% y aproximadamente 99% (preferiblemente, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución o (ii) una mezcla de (1) un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable en una cantidad comprendida entre aproximadamente 20% y aproximadamente 99% (preferiblemente, de aproximadamente 30% a aproximadamente 75% en peso del total de la solución; (2) etanol en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% (preferiblemente entre aproximadamente 3% y aproximadamente 12%) en peso del total de la solución; (c) agua en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 3,5% y (d) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0% y aproximadamente 40% (preferiblemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 20%, siendo sobre todo preferible, entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 15%) en peso del total de la solución. En un modo de realización preferible de la invención, se encapsula la solución en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura.

40 Preferiblemente, el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable comprende entre aproximadamente 50% y aproximadamente 99% en peso del total de la solución. Más preferiblemente, el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable o mezcla de disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables comprende entre aproximadamente 50% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución.

45 Los disolventes farmacéuticamente aceptables comprenden (1) un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable en una cantidad comprendida entre aproximadamente 40% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución; (2) etanol en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% en peso del total de la solución; y (3) agua en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 3,5% en peso del total de la solución. Los disolventes farmacéuticamente aceptables más preferibles comprenden (1) un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable en una cantidad comprendida entre aproximadamente 40% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución y (2) etanol en una cantidad comprendida entre aproximadamente 3% y aproximadamente 12% en peso del total de la solución. Los disolventes farmacéuticamente aceptables más preferibles aún comprenden (1) ácido oleico en una cantidad comprendida entre aproximadamente 40% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución y (2) etanol en una cantidad comprendida entre aproximadamente 3% y aproximadamente 12% en peso del total de la solución.

55 En un modo de realización de la invención, una composición más preferible de la invención consiste en una solución que comprende (a) ritonavir en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% (preferiblemente, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 25%) en peso del total de la solución (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende (i) un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable en una cantidad comprendida entre aproximadamente 40% y aproximadamente 99% (preferiblemente, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución o (ii) una mezcla de (1) un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable en una cantidad comprendida entre aproximadamente 40% y aproximadamente 99% (preferiblemente, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución y (2) etanol en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% (preferiblemente, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 12%) en peso del total de la solución, (c) agua en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 3,5% y (d) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0% y aproximadamente 20% (preferiblemente, entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 10%) en peso del total de la solución.

ES 2 324 549 T3

En un modo de realización de la invención preferible, se encapsula la solución en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura.

Una composición de la invención más preferible aún consiste en una solución que comprende (a) ritonavir en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% (preferiblemente, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 25%) en peso del total de la solución, y (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende (i) ácido oleico en una cantidad comprendida entre aproximadamente 15% y aproximadamente 99% (preferiblemente, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución o (ii) una mezcla de (1) ácido oleico en una cantidad comprendida entre aproximadamente 15% y aproximadamente 99% (preferiblemente, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución y (2) etanol en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 15% (preferiblemente, entre aproximadamente 3% y aproximadamente 12%) en peso del total de la solución, (c) agua en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 3,5% y (d) aceite de ricino 35 de polioxilo en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0% y aproximadamente 20% (preferiblemente, entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 10%) en peso del total de la solución.

En un modo de realización de la invención, más preferible aún, se encapsula la solución en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura.

La composición de la invención que se prefiere sobre todo consiste en una solución que comprende (a) ritonavir en una cantidad comprendida entre aproximadamente 10% en peso del total de la solución, (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende una mezcla de (1) un ácido oleico en una cantidad comprendida entre aproximadamente 70% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución y (2) etanol en una cantidad comprendida entre aproximadamente 3% y aproximadamente 12%, preferiblemente aproximadamente 12% en peso del total de la solución, (c) agua en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 1,5% y (d) aceite de ricino 35 de polioxilo en una cantidad de aproximadamente 6% en peso del total de la solución.

En un modo de realización de la invención sobre todo preferible, se encapsula la solución en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura y la solución comprende también un antioxidante (preferiblemente BTH (hidroxitolueno butilado) en una cantidad de aproximadamente 0,025% en peso del total de la solución.

El término “ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable” tal como se utiliza en el presente documento se refiere a ácidos carboxílicos de C₁₂-C₁₈ saturados, mono- o di-insaturados que son líquidos a temperatura ambiente. Los ácidos grasos de cadena larga preferibles son ácidos carboxílicos de C₁₆-C₂₀ mono-insaturados que son líquidos a temperatura ambiente. El ácido graso de cadena larga que se prefiere sobre todo es ácido oleico.

La cantidad de agua empleada en la composición farmacéutica de la presente invención comprende entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 3,5% en peso del total de la solución de agua. Preferiblemente, el peso en el total de la solución de agua está comprendido entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 2,0%; más preferiblemente, entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 1,5%; prefiriéndose sobre todo aproximadamente 1%.

Además, la composición en solución de la invención puede comprender antioxidantes (como por ejemplo, ácido ascórbico, BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), vitamina E, vitamina E PEG 1000 succinato y similares), para la estabilidad química.

El término “ácido farmacéuticamente aceptable” tal como se utiliza aquí se refiere a (i) un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido yodhídrico, (ii) un ácido mono-, di- o tri-carboxílico orgánico (como por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido adípico, ácido algínico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido glutónico, ácido glucurónico, ácido galactorónico, ácido glutáico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido malónico, ácido maleico, ácido nicotínico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido 3-fenil-propiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido undecanoico y similares o (iii) un ácido sulfónico (como por ejemplo, ácido bencenosulfónico, bisulfato sódico, ácido sulfúrico, ácido canforsulfónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido isetiónico, ácido naftalensulfónico o ácido p-toluensulfónico).

El término “agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable” tal como se utiliza aquí se refiere a un agente tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo derivados de aceite de ricino de polioxietileno (como por ejemplo polioxietilenglicerol tricino oleato o aceite de ricino 35 de polioxilo (Cremophor (&EL, BASF Corp.) o oxiestearato de polioxietilén glicerol (Cremophor VRH 40 (aceite de ricino hidrogenado de polietilén glicol 40) o Cremophor &RH 60 (aceite de ricino hidrogenado 60 de polietilén glicol), BASF Corp.) o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, también denominados copolímeros de bloque de polioxietilén polioxipropileno o polioxietilénopolipropilén glicol, como Poloxamer[®] 124, Poloxamersl 88, Poloxamer8237, Poloxamer9388, Ppoloxamer 9407 (BASF Wyanbdotte Corp.) o un mono éster de ácido graso de polioxietilén (20) sorbitano (por ejemplo, monooleato de polioxietilén (20) sorbitano (Tween 80), monoestearato de polioxietilén (20) sorbitano (Tween 60), monoplámitato de polioxietilén (20) sorbitano (Tween[®] 40), monolaurato de polioxietilén (20) sorbitano (Tweens 20) o éster de ácido graso de sorbitano (incluyendo laurato de sorbitano, oleato de sorbitano, palmitato de sorbitano y estearato de sorbitano). Un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable preferible es aceite de ricino 35 de polioxilo (Cremophor[®]EL, BASF, Corp.), monolaurato de polioxietilén (20) sorbitano (Tween[®] 20), monooleato de

polioxietilen (20) sorbitano (Tween[®] 80) o un éster de ácido graso de sorbitano, como por ejemplo oleato de sorbitano. Un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable preferible sobre todo es aceite de ricino 35 de polioxilo (CremophorsEL, BASF, Corp.).

5 Tal como se utiliza aquí, el término “sustancialmente puro”, cuando se utiliza haciendo referencia a un polimorfo de ritonavir se refiere a un polimorfo de ritonavir, forma I o forma II, que tiene una pureza superior a aproximadamente 90%. Esto significa, que el polimorfo de ritonavir no contiene más de aproximadamente 10% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente un 10% de cualquier otra forma de ritonavir. Más preferiblemente, el término “sustancialmente puro” se refiere a un polimorfo de ritonavir, forma I o forma II, que tiene una pureza superior a aproximadamente 95%. Esto significa que el polimorfo de ritonavir no contiene más de aproximadamente 5% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 5% de cualquier otra forma de ritonavir. Incluso más preferiblemente, el término “sustancialmente puro” se refiere a un polimorfo de ritonavir, forma I o forma II, que tiene una pureza superior a aproximadamente 97%. Esto significa que el polimorfo de ritonavir no contiene más de aproximadamente 3% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 3% de cualquier otra forma de ritonavir.

Tal como se utiliza aquí, el término “sustancialmente puro” cuando se utiliza haciendo referencia a ritonavir amorfo, se refiere a ritonavir amorfo que tiene una pureza superior a aproximadamente 90%. Esto significa que el ritonavir amorfo no contiene más de aproximadamente 10% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 10% de cualquier otra forma de ritonavir. Más preferiblemente, el término “sustancialmente puro”, cuando se utiliza haciendo referencia a ritonavir amorfo, se refiere a ritonavir amorfo, que tiene una pureza superior a aproximadamente 95%. Esto significa que el ritonavir amorfo no contiene más de aproximadamente un 5% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 5% de cualquier otra forma de ritonavir. Es incluso más preferible que el término “sustancialmente puro” cuando se utiliza haciendo referencia a ritonavir amorfo, se refiere a ritonavir amorfo que tiene una pureza de aproximadamente 97%. Esto significa que el ritonavir amorfo no contiene más de aproximadamente un 3% de cualquier otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 3% de cualquier otra forma de ritonavir.

La composición y preparación de cápsulas de gelatina elásticas blandas es muy conocida dentro de la especialidad. La composición de la cápsula de gelatina elástica blanda comprende típicamente entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50% en peso de gelatina NF, de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% en peso de plastificante y de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% en peso de agua. Los plastificantes útiles en la preparación de cápsulas de gelatina elástica blandas son glicerina, sorbitol y propilén glicol, o combinaciones de ellos. Una cápsula de gelatina elástica blanda preferible presenta una composición que comprende gelatina NF (tipo 195) (aproximadamente 42,6% en peso), glicerina (USP) (aproximadamente 96%); ingrediente activo (aproximadamente 13,2% en peso); agua purificada (USP) (aproximadamente 27,4% en peso); sorbitol especial (aproximadamente 16% en peso) y dióxido de titanio (USP) (aproximadamente 0,4% en peso).

El material de cápsula de gelatina elástica blanda puede comprender también aditivos como conservantes, opacificantes, colorantes y edulcorantes.

Se pueden aplicar varios métodos para fabricar y rellenar las cápsulas de gelatina elásticas blandas, como por ejemplo, el método de cápsula sin fisura, el método rotatorio (desarrollado por Scherer) o un método en el que se emplea una máquina forradora o una máquina Accogel. Se pueden utilizar, asimismo, diversas máquinas de fabricación para obtener las cápsulas.

Las cápsulas de gelatina dura están distribuidas en el comercio por Capsugel, Greenwood, S.C. Se rellenan las cápsulas manualmente o con una máquina de rellenado de cápsula. El volumen/peso de carga objetivo depende de la potencia de la solución de rellenado en combinación con la concentración de dosis que se desee.

En general, las composiciones de la presente invención se pueden preparar de la siguiente manera. Se mezclan un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable y etanol y agua a una temperatura comprendida entre 15 y 30°C, junto con el antioxidante. Se añade ritonavir, o la mezcla de ritonavir y otro inhibidor de proteasa de VIH y se agita hasta que se disuelve. Se añade el agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable con mezclado. Se carga el volumen apropiado de la mezcla resultante necesario para proporcionar la dosis de (los) compuesto(s) de inhibición de proteasa de VIH deseada en las cápsulas de gelatina dura o las cápsulas de gelatina elástica blandas.

Se pueden conseguir aumentos de la solubilidad de ritonavir similares en formulaciones en solución oral con la adición de agua en los intervalos que se describen aquí. Las formulaciones en solución oral se describen en U.S. 5.484.801, publicada el 16 de enero de 1996.

Ejemplos

Los ejemplos que se exponen a continuación sirven para ilustrar con mayor detalle la presente invención.

Se llevó a cabo el análisis de difracción de rayos X en polvo de las muestras del siguiente modo. Se prepararon muestras para el análisis de difracción de rayos X extendiendo el polvo de la muestra (no se requiere triturado previo) en una capa fina sobre el receptáculo de la muestra y se alisó suavemente la muestra con un portaobjetos del microscopio.

ES 2 324 549 T3

Se utilizó un Sistema de Difracción de rayos X Nicolet 12/V con los siguientes parámetros: fuente de rayos X: Cu-K α 1; intervalo 2,00-40,00° Dos Theta; Velocidad de exploración 1,00 grados/minuto. Tamaño de la etapa: 0,02 grados; longitud de onda: 1,540562 angstroms.

5 Las características de las porciones pico del patrón de difracción de rayos X en polvo se registran para los polimorfos en lo que se refiere a las porciones angulares (dos theta) con una variabilidad tolerable de $\pm 0,1^\circ$. Esta variabilidad tolerable se especifica en la farmacopea EE.UU. páginas 1843-1844 (1995). Se pretende el uso de la variabilidad de $\pm 0,1^\circ$ cuando se comparan dos patrones de difracción de rayos X en polvo. En la práctica, si se asigna a un pico del patrón de difracción a partir de un patrón un intervalo de posiciones angulares (dos theta) que se mide en la posición
10 pico $\pm 0,1^\circ$ y se asigna a un pico de patrón de difracción del otro patrón un intervalo de posiciones angulares (dos theta) que se mide en la posición $\pm 0,1^\circ$ y si se solapan esos intervalos de las posiciones pico, entonces se considera que los dos picos tienen la misma posición angular (dos theta). Por ejemplo, si se determina que un pico de patrón de difracción de un patrón tiene la posición pico de $5,20^\circ$, con fines comparativos la variabilidad tolerable permite que se asigne al pico una posición en el intervalo de $5,10^\circ$ a $5,30^\circ$. Si se determina que un pico comparativo de otro patrón de difracción tiene una posición pico de $5,35^\circ$, con fines comparativos la variabilidad tolerable permite asignar al pico una
15 posición en el intervalo de $5,25^\circ$ a $5,45^\circ$. Dado que existe un solapamiento entre los dos intervalos de las posiciones pico (por ejemplo $5,10^\circ$ - $5,30^\circ$ y $5,25^\circ$ - $5,45^\circ$) se considera que los dos picos que se comparan tienen la misma posición angular (dos theta).

20 Se llevó a cabo el análisis de resonancia magnética nuclear en estado sólido de las muestras del siguiente modo. Se utilizó un instrumento Bruker AMX-400 MHz con los siguientes parámetros: CP-MAS (giro del ángulo mágico de polarización cruzada); frecuencia de espectrómetro para ^{13}C - 100,627952576 MHz; secuencia de pulso - cp2lev; tiempo de contacto - 2,5 milisegundos; temperatura - $27,0^\circ\text{C}$; velocidad de giro 7000 Hz; retraso de relajación - 6,000 segundos; 1^{er} ancho de pulso 3,8 microsegundos; 2^o ancho de pulso 8,6 microsegundos; tiempo de adquisición 0,034
25 segundos; ancho de barrido 30303,0 Hz; 2000 exploraciones.

Se llevó a cabo el análisis de infrarrojo cercano a FT de las muestras del siguiente modo. Se analizaron las muestras como polvos sin diluir netos contenidos en un vaso transparente, vial 1 dram. Se utilizó un espectrómetro FT-IR Nicolet Magna System 750 con un accesorio de sonda para fibra óptica de infrarrojo cercano SabIR con los siguientes
30 parámetros: la fuente fue luz blanca; el detector fue PbS; el divisor de rayos fue CaF₂; el espaciado de muestra fue 1,0000; el digitalizador de bits fue 20; la velocidad de espejo fue 0,3165; la apertura fue 50,00; la ganancia de muestra fue 1,0; el filtro de paso alto fue 200,0000; el filtro de paso bajo fue 11000,0000; el número de exploraciones de muestra fue 64; la longitud de recogida fue 75,9 segundos; la resolución fue 8,000; el número de puntos de exploración fue 8480; el número de puntos FFT fue 8192; la frecuencia de láser fue 15798,0 cm⁻¹; la posición de pico de interferograma fue 4096; la apodización fue Happ-Genzel; el número de exploraciones de fondo fue 64 y la ganancia de peso fue
35 1,0.

Se llevó a cabo el análisis de infrarrojo medio FT del siguiente modo. Se analizaron las muestras como polvos sin diluir netos. Se utilizó un espectrómetro FT-IR Nicolet Magna System 750 con un accesorio de microanálisis de vídeo Spectra-Tech InspectIR y se utilizó un cristal de reflectancia total atenuada de Germanio (Ge ATR) con los siguientes parámetros; la fuente fue infrarrojo; el detector fue MCT/A; el divisor de rayos fue KBr; el espaciado de muestra fue 2,0000; el digitalizador de bits fue 20; la velocidad de espejo fue 1,8988, la apertura fue 100,00; la ganancia de muestra fue 1,0; el filtro de paso alto fue 200,0000; el filtro de paso bajo fue 200000,0000; el número de exploraciones de muestra fue 128; la longitud de recogida fue 79,9 segundos; la resolución fue 4,000; el número de puntos de exploración fue 8480; el número de puntos FFT fue 8192; la frecuencia de láser fue 15798,0 cm⁻¹; la posición pico de interferograma fue 4096; la apodización fue triangular; el número de exploraciones de fondo fue 128 y la ganancia de fondo fue 1,0.

Se llevó el análisis calorimétrico de exploración diferencial del siguiente modo. Se utilizó un aparato de análisis A.T.A. Instruments Thermal Analyzer 3100 con módulo de Calorimetría de Exploración Diferencial 2910, junto con la versión de programa informático DSC Modulado 1.1A. Los parámetros de análisis fueron: peso de la muestra: 2,28 mg, colocado en una bandeja de aluminio sin corrugar cubierta; velocidad de calentamiento; temperatura ambiente a 150°C a $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$ con purga de nitrógeno.

55 Ejemplo 1

Preparación de ritonavir amorfo

Se fundió el polimorfo en forma cristalina de ritonavir (100 g) a 125°C por calentamiento de la forma I. Se mantuvo el fundido a una temperatura de 125°C durante 3 horas. Se enfrió rápidamente el fundido colocándolo en un receptáculo de contenedor para fundirlo introduciéndolo en un matraz Dewar que contenía nitrógeno líquido. Se trituró el cristal resultante con un mortero y una maza para proporcionar ritonavir amorfo (100 g). El análisis de difracción de rayos X en polvo confirmó que el producto era amorfo. El análisis calorimétrico de exploración diferencial determinó que el punto de transición vítrea era de aproximadamente 45°C a aproximadamente 49°C . (Medido inicio a $45,4^\circ\text{C}$ y que
65 termina a $49,08^\circ\text{C}$ con un punto intermedio de $48,99^\circ\text{C}$).

ES 2 324 549 T3

Ejemplo 2

Preparación de ritonavir cristalino (forma II)

5 Se disolvió ritonavir amorfo (40,0 g) en etanol anhidro en ebullición (100 mL). Después de dejar enfriar esta solución a temperatura ambiente, se obtuvo una solución saturada. Después de permanecer a temperatura ambiente durante toda la noche, se aisló el sólido resultante desde la mezcla por filtración y se dejó secar al aire para proporcionar la forma II (aproximadamente 24,0 g).

10 Ejemplo 3

Preparación de (25)-N-((1S)-1-bencil-2-(4S,5S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)etil)-2-(((2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)-metil)-amino)carbonil)amino)-3-metilbutanamida

15 Ejemplo 3a

Preparación de (4S,5S)-5-((2S)-2-t-butiloxicarbonilamino-3-fenilpropil)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona

20 Se mezclaron sal succinato de (2S,3S,5S)-2-amino-3-hidroxi-5-t-butiloxicarbonilamino-1,6-difenilhexano (30 g, 63 mmoles; patente EE.UU. N° 5.654.466), hidrocloreto de ((5-tiazolil)metil)-(4-nitrofenil)carbonato (22,2 g; patente EE.UU. N° 5.597.926) y bicarbonato sódico (16,2 g) con 300 mL de agua y 300 mL de acetato de etilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. A continuación, se separó la capa orgánica y se calentó a aproximadamente 60°C durante 12 horas, y se agitó a 20-25°C durante 6 horas, 3 mL de hidróxido de amonio (29% amoníaco en agua) y se agitó la mezcla durante 1,5 horas. Se lavó la mezcla resultante con 4 x 200 mL de carbonato potásico acuoso al 10% y se separó la capa orgánica y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite. Se suspendió el aceite en aproximadamente 250 mL de heptano. Se evaporó el heptano al vacío para proporcionar un sólido amarillo. Se disolvió el sólido amarillo en 300 mL de THF y se añadieron 25 mL de hidróxido sódico acuoso al 10%. Después de agitar durante aproximadamente 3 horas, se ajustó el pH de la mezcla a pH 7 por adición de HCl 4N (aproximadamente 16 mL). Se evaporó el THF al vacío para dejar un residuo acuoso, al que se añadieron 300 mL de agua destilada. Después de agitar esta mezcla, se obtuvo una suspensión fina de sólidos. Se recogió el sólido por filtración y se lavó el sólido filtrado con agua (1400 mL) en varias porciones con el resultado del producto deseado.

Ejemplo 3b

35 *Preparación de (4S,5S)-5-(2S)-2-amino-3-fenilpropil)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona*

Se formó una suspensión espesa con el producto húmedo en bruto del ejemplo 3a en HCl 1N (192 mL) y se calentó la suspensión espesa a 70°C con agitación. Al cabo de 1 hora, se añadió THF (100 mL) y se continuó agitando a 65°C durante 4 horas. A continuación, se dejó enfriar la mezcla a 20-25°C y se agitó durante toda la noche a 20-25°C. Se eliminó el THF por evaporación al vacío y se enfrió la solución acuosa resultante a aproximadamente 5°C causando cierta precipitación. Se ajustó el pH de la mezcla acuosa a un pH 7 por adición de hidróxido sódico acuoso al 50% (aproximadamente 18,3 g). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2 x 100 mL) a aproximadamente 15°C. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 100 mL de salmuera y se separó la capa orgánica y se agitó con sulfato sódico (5 g) y Darco G-60 (3 g). Se templó esta mezcla sobre una placa caliente durante 1 hora a 45°C. A continuación, se filtró la mezcla caliente a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó la almohadilla de filtro con acetato de etilo (100 mL). Se evaporó el filtrado al vacío para proporcionar un aceite. Se volvió a disolver el aceite en cloruro de metileno (300 mL) y se evaporó el disolvente al vacío. Se secó el aceite resultante a temperatura ambiente al vacío para proporcionar el producto deseado (18,4 g) como un sirope vidrioso.

50 Ejemplo 3c

Preparación de (2S)-N((1S)-1-bencil-2-((4S,5S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)etil)-2-(((2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)carbonil)amino)-3-metilbutanamida

55 Se disolvieron N-((N-metil-N(2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valina (10,6 g, 33,9 mmoles; patente EE.UU. N° 5.539.122 y la solicitud de patente internacional N° WO 98/00410), el producto del ejemplo 3b (10,0 g, 32,2 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (5,2 g, 34 mmoles) en THF (200 mL). A continuación, se añadió 1,3-diclorohe-xilcarbodiimida (DCC, 7,0 g, 34 mmoles) a la mezcla de THF y se agitó la mezcla a 22°C durante 4 horas. Se añadió ácido cítrico (25 mL de solución acuosa al 10%) y se continuó agitando durante 30 minutos. A continuación, se evaporó el THF al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (250 mL) y se lavó con solución de ácido cítrico al 10% (175 mL). Se añadió NaCl (5g) para acelerar la separación de las capas. Se lavó secuencialmente la capa orgánica con carbonato sódico acuoso al 10% (2 x 200 mL) y agua (200 mL). A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico (20 g), se filtró y se evaporó al vacío. Se disolvió el producto resultante (20,7 g de una espuma) en acetato de etilo caliente (150 mL) y después se añadió heptano (75 mL). Después del enfriado, se añadieron otros 75 mL más de heptano y se calentó la mezcla a reflujo. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, no se formó precipitado. Se evaporaron los disolventes al vacío y se volvió a disolver el residuo en una mezcla de 200 mL de acetato de etilo /100 mL de heptano. Se eliminó por filtración la pequeña cantidad de sólido sin disolver. Se evaporó el filtrado al vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de 100 mL de acetato de etilo /50 mL de heptano, para dar una solución

ES 2 324 549 T3

transparente. Se enfrió la solución a -10°C y se formó un precipitado blanco. Se dejó en reposo la mezcla a -15°C durante 24 horas. Se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con acetato de etilo/heptano 1:1 (2 x 24 mL) y se secó en un horno de vacío a 55°C para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (16,4 g).

5

Ejemplo 4

Preparación de ritonavir cristalino (forma II)

10 Se añadió a una solución de 1,595 g de ritonavir forma I en 10 mL de etanol prueba 200 aproximadamente 50 microgramos del producto del ejemplo 3c. Se dejó en reposo esta mezcla a aproximadamente 5°C durante 24 horas. Se aislaron los cristales resultantes por filtración a través de filtro de nilón de 0,45 micrómetros y se secó al aire para proporcionar ritonavir forma II.

15

Ejemplo 5

Preparación alternativa de ritonavir cristalino (forma II)

20 Se añadió acetato de etilo (6,0 L/kg de ritonavir) a ritonavir (forma I o una mezcla de forma I y forma II) en un recipiente de reacción. Se agitó la mezcla y se calentó a 70°C hasta que se disolvieron los sólidos. Se filtró la solución (utilizando una bomba centrífuga y filtros de cartucho de 127 x 508 cm (5 x 20 pulgadas) que tenían una porosidad de 1,2 micrómetros) y se dejó enfriar el filtrado a 52°C a una velocidad de 2-10 $^{\circ}\text{C}$ /hora. Se añadió a esta solución cristales de siembra de ritonavir forma II (aproximadamente 1,25 g de cristales de siembra de forma II/kg de ritonavir) y se agitó la mezcla a 52°C durante por lo menos 1 hora a una velocidad de agitación de 15 rpm. A continuación, se dejó enfriar la mezcla a 40°C a una velocidad de 10 $^{\circ}\text{C}$ /hora. Se añadió heptano (2,8 L/kg de ritonavir) a una velocidad de 7 L/minuto con mezclado. Se dejó enfriar la mezcla a 25°C a una velocidad de 10 $^{\circ}\text{C}$ /hora con mezclado. A continuación, se agitó la mezcla por lo menos durante 12 horas a 25°C . Se aisló el producto por filtración utilizando una centrífuga de tipo Heinkel (tiempo de ciclo aproximadamente 16 horas). Se secó el producto a 55°C al vacío (50 mm Hg) durante 16-25 horas para proporcionar la forma II de cristal de ritonavir.

30

Ejemplo 6

Preparación de ritonavir amorfo

35

Se disolvió la forma I de ritonavir (40 g) en cloruro de metileno (60 mL). Se añadió lentamente a esta solución durante 15 minutos a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador de cabezas y que contenía hexanos (3,5 L). Se dejó en agitación la suspensión espesa resultante durante 10 minutos. Se filtró el precipitado y se secó a temperatura ambiente en un horno de vacío para proporcionar ritonavir amorfo (40 g).

40

Ejemplo 7

Preparación de ritonavir amorfo

45

Se disolvió la forma I de ritonavir (5 g) en metanol (8 mL). Se añadió lentamente esta solución a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador de cabezas que contenía agua destilada (2 L), al mismo tiempo que se mantenía la temperatura ambiente cercana a 0°C . Se filtró el sólido resultante para dar un sólido pegajoso que se secó en un horno de vacío para dar ritonavir amorfo (2,5 g).

50

Ejemplo 8

Comparación de solubilidades

55

Se llevaron a cabo experimentos de solubilidad de las distintas formulaciones de ritonavir Forma I y forma II. En las figuras 3-7 se proporcionan los datos.

60

En la tabla 1 que se muestra a continuación, se ilustran la composición farmacéutica sin agua. En el ejemplo 9 se ilustra la composición farmacéutica con contenido en agua.

65

ES 2 324 549 T3

TABLA 1

Composición de la formulación T-1 y T2

Componentes	T-1		T-2	
	mg/g	mg/cap	mg/g	mg/cap
Ritonavir	200,0	200,0	200,0	200,0
Alcohol deshidratado, USP	100,0	100,0	100,0	100,0
Ácido oleico, NF	650,0	650,0	600,0	600,0
Aceite ricino polioxilo 35 (Cremophor El®)	50,0	50,0	100,0	100,0
BHT	0,01	0,01	0,01	0,01

Ejemplo 9

Preparación de cápsulas de gelatina blanda Norvir®, 100 mg

Se emplea el siguiente protocolo para la preparación de 1000 cápsulas de gelatina blanda

Escala (mg/cápsula)	Nombre	Cantidad (g)
c.s.	Nitrógeno, N.F	c.s
118,0	Etanol, deshidratado, USP, 200 Prueba	118,0
2,0	Etanol, deshidratado, USP, 200 prueba	2,0
0,25	Hidroxitolueno butilado, NF	0,25
704,75	Ácido oleico, NF	704,75
100,0	Ritonavir	100,0
10,0	Agua, purificada, USP (destilada)	10,0
60,0	Aceite ricino polioxilo 35, NF	60,0
5,000	Ácido oleico, NF	5,000

Se purgan un tanque de mezclado y un contenedor adecuado con nitrógeno. Se pesan 118,0 g de etanol, se cubren con una atmósfera de nitrógeno y se mantienen para uso posterior. A continuación, se pesa una segunda parte alícuota de etanol (2 g) y se mezcla con 0,25 g de hidroxitolueno butilado hasta quedar transparente. Se envuelve la mezcla con una atmósfera de nitrógeno y se mantiene. Se calienta el tanque de mezclado principal a 28°C (sin exceder 30°C). A continuación, se añaden 704,75 g de ácido oleico al tanque de mezclado. A continuación, se añaden 100,0 g de ritonavir al ácido oleico con mezclado. Después, se añade etanol/hidroxitolueno butilado al tanque de mezclado, seguido de 118,0 g de etanol medido previamente, y se mezcla durante al menos 10 minutos. A continuación, se cargan 10 g de agua en el tanque y se mezcla hasta que la solución queda transparente (durante por lo menos 30 minutos). Se raspan los portaobjetos del recipiente para obtener ritonavir y se mezcla durante por lo menos 30 minutos, más. Se introducen 60,0 g de aceite de ricino de polioxilo 35 en el tanque y se mezcla hasta quedar uniforme. Se almacena la mezcla a -2-8°C hasta el encapsulado. Se carga 1,0 g de la solución en cada una de las cápsulas de gelatina blanda (boquilla: 18 oblonga [16BE]; gel: 005L2DDXHB-EP; colorantes de gel: blanco 920P). A continuación, se secan las cápsulas de gelatina blanda y se almacenan a 2-8°C.

ES 2 324 549 T3

Ejemplo 10

Protocolo de biodisponibilidad

5 Se mantuvieron en ayuno perros (perros beagle, sexos mixtos, pesos 7-14 kg) durante toda la noche antes de administrar la dosis, pero se les permitió beber agua *ad libitum*. Cada uno de los perros recibió una dosis subcutánea de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de histamina aproximadamente 30 minutos antes de la administración de la dosis. Cada uno de los perros recibió una forma de dosis unitaria que correspondía a 5 mg/kg de dosis del fármaco. La dosis fue seguida de aproximadamente 10 mililitros de agua. Se obtuvieron muestras de sangre de cada uno de los animales antes de la administración de la dosis y 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de la administración del fármaco. Se separó el plasma de los glóbulos rojos por centrifugado y se congeló (-30°C) hasta el análisis. Se determinaron las concentraciones del fármaco de origen por HPLC en fase inversa con detección UV de longitud de onda baja seguido de extracción líquido- líquido de muestras de plasma. Se calculó el área bajo la curva del fármaco de origen con el método trapezoidal durante el período de tiempo que duró el estudio. Se calculó la biodisponibilidad absoluta de cada composición de ensayo comparando el área bajo la curva tras la administración de la dosis oral con la obtenida a partir de la dosis intravenosa única. Se evaluó cada una de las cápsulas o composición de cápsula en un grupo que contenía al menos seis perros; los valores registrados son las medias de cada grupo de perros.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que consiste en una solución que comprende:

5 (a) (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)-amino)carbonil)valil)amino)-2-(N-((5-tiazolil metoxicarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxi)hexano (ritonavir), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido graso de cadena larga;

10 (c) agua; y

(d) opcionalmente, un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

15 2. La composición según la reivindicación I comprendiendo dicha solución además (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahydro-pirimid-2-onil)-3-metil butanoil]amino-1,6-difenilhexano.

3. Una composición según la reivindicación 1, comprendiendo la solución además un compuesto de inhibición de proteasa de VIH seleccionado del grupo:

20 N-(2-(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2-(R)-fenilmetil)4-(S)-hidroxi-S-(1-(4-(3-piridilmetil)-2-(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil)-pentanamida (indinavir);

25 N-terc-butil-decahidro-2-[2-(R)-hidroxi-4-fenil-3-(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]-(4aS, 8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida saquinavir);

5-(S)-Boc-amino-4-(S)-hidroxi-6-fenil-2-(R)-fenilmetilhexanoil-(L=)-val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida;

1-naftoxiacetilbeta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanol 1,3-tiazolidina-4-t-butilamida;

30 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanol-1,3-tiazolidina-4-t-butilamida;

[1S-[1R-(R)-2S*]]-N<1>[3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil] (2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolilcarbonil)amino]-butanodiamida;

35 VX-478;

DMP-323;

40 DMP-450;

AG1343 (nelfinavir);

BMS 186,318;

45 SC-55389a;

BILA 1096 BS; y

50 U-140690;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Una composición según la reivindicación 1, en la que dicho ácido graso de cadena larga es ácido oleico.

55 5. La composición según la reivindicación 1 en la que el agente tensioactivo es aceite de ricino de polioxilo 35.

6. La composición según la reivindicación 1 en la que la solución se encapsula en una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda.

60 7. La composición de la reivindicación I comprendiendo la solución (1) un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable en una cantidad comprendida entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 75% en peso del total de la solución; y (2) agua en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 3,5% en peso del total de la solución.

65 8. La composición de la reivindicación 1 comprendiendo la solución (1) ácido oleico en una cantidad comprendida entre aproximadamente 30% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución; y (2) agua en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 3,5% en peso del total de la solución.

ES 2 324 549 T3

9. La composición de la reivindicación 8 comprendiendo dicha solución además (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)-amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metil butanoíl]amino-1,6-difenilhexano.

10. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo dicha solución:

(a) ritonavir en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% en peso del total de la solución;

(b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende ácido oleico en una cantidad comprendida entre aproximadamente 30% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución;

(c) agua en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 3,5% en peso del total de la solución; y

(d) aceite de ricino de polioxilo 35 en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0% y aproximadamente 20% en peso del total de la solución.

11. La composición de la reivindicación 10 comprendiendo dicha solución:

(a) ritonavir en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% en peso del total de la solución;

(b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende ácido oleico en una cantidad comprendida entre aproximadamente 30% y aproximadamente 75% en peso del total de la solución;

(c) agua en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 3,5% en peso del total de la solución; y

(d) aceite de ricino de polioxilo 35 en una cantidad comprendida entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 10% en peso del total de la solución.

12. La composición de la reivindicación 10 encapsulándose la solución en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC).

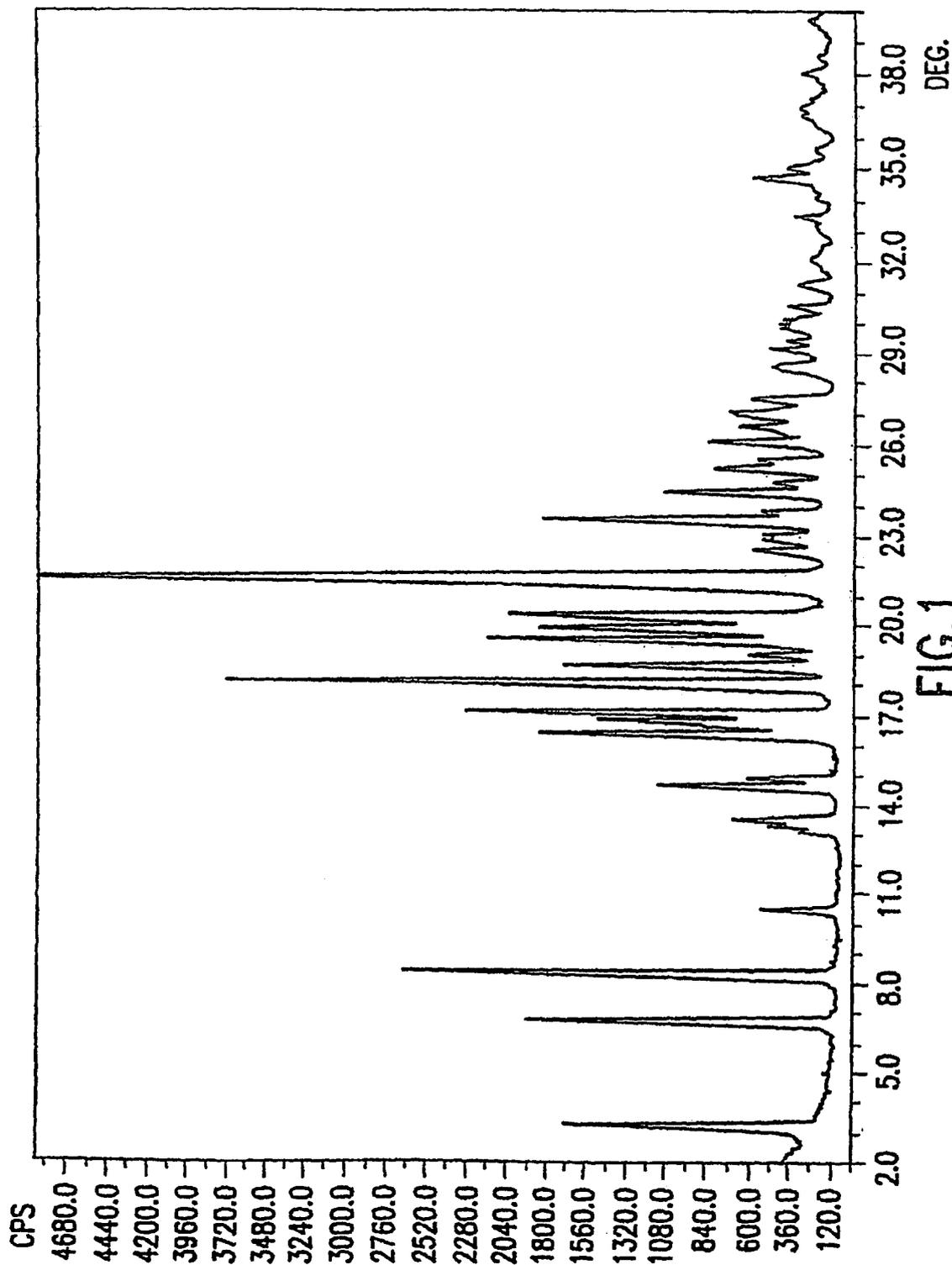


FIG.1

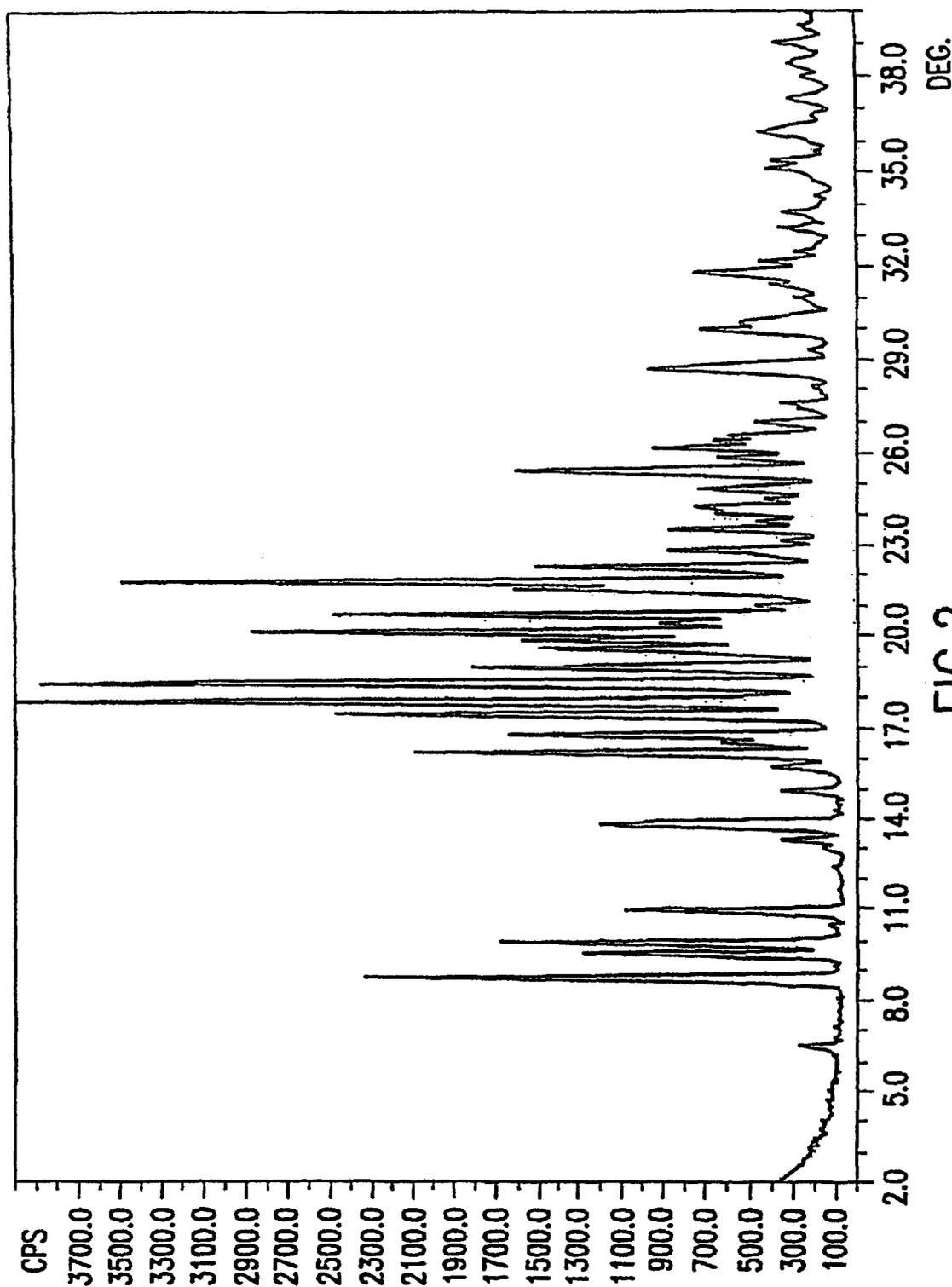


FIG.2

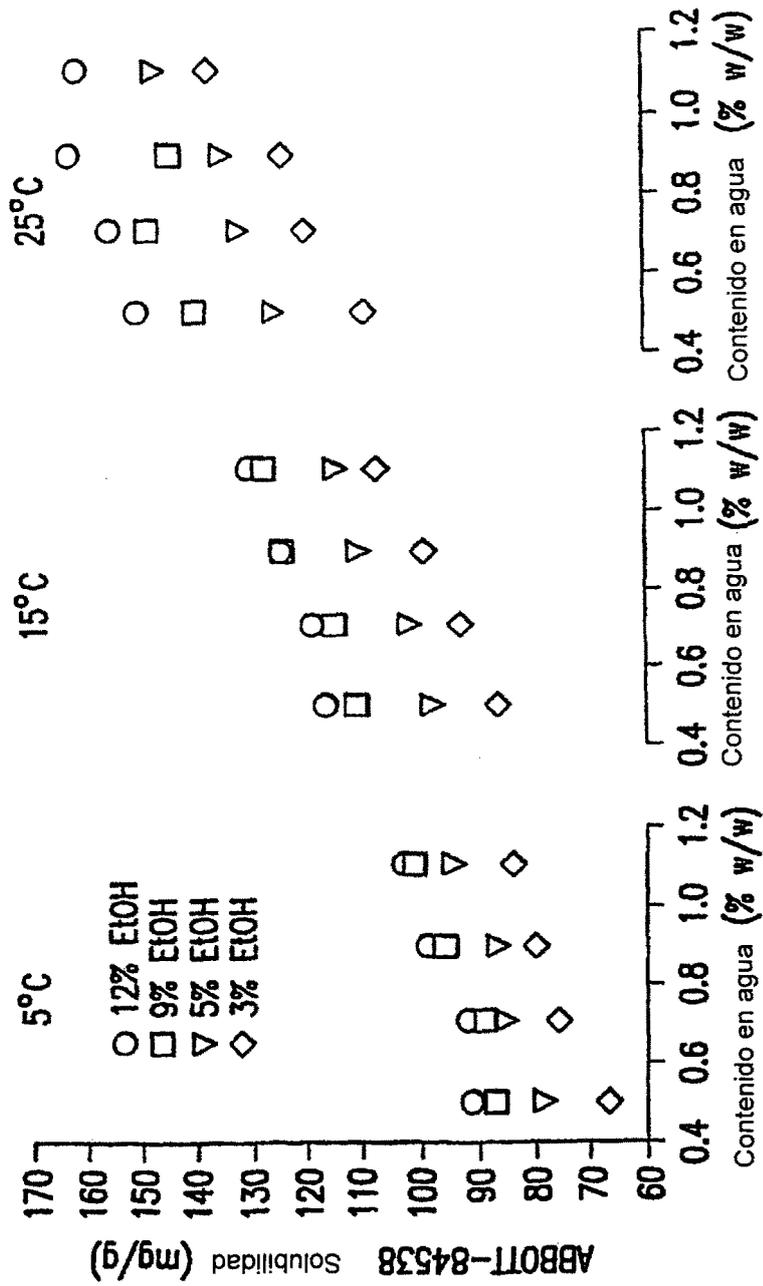


FIG. 3A

FIG. 3B

FIG. 3C

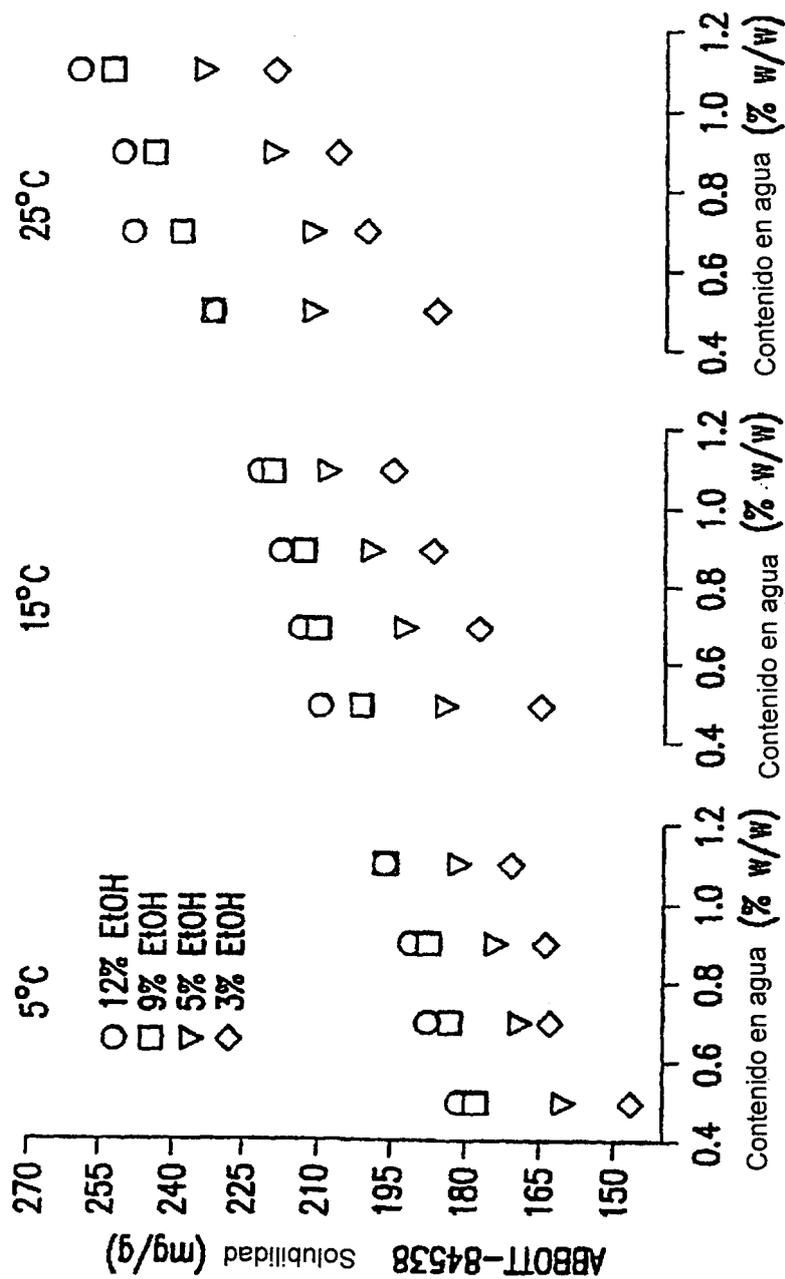


FIG. 4A

FIG. 4B

FIG. 4C

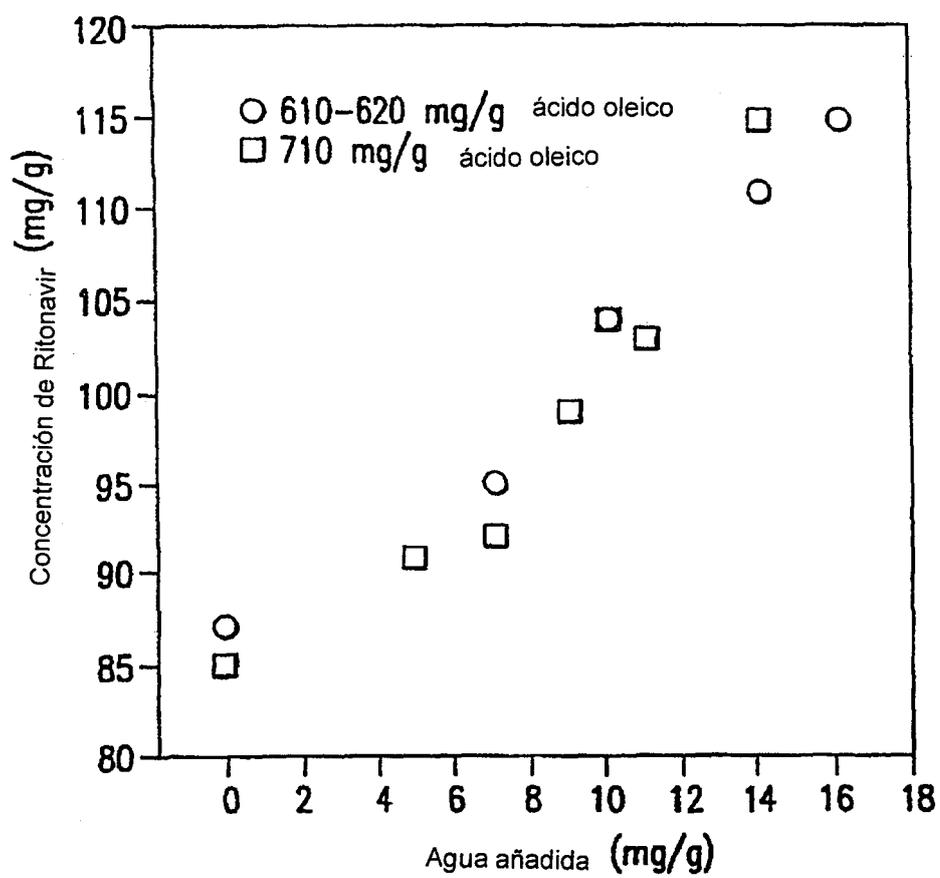


FIG.5

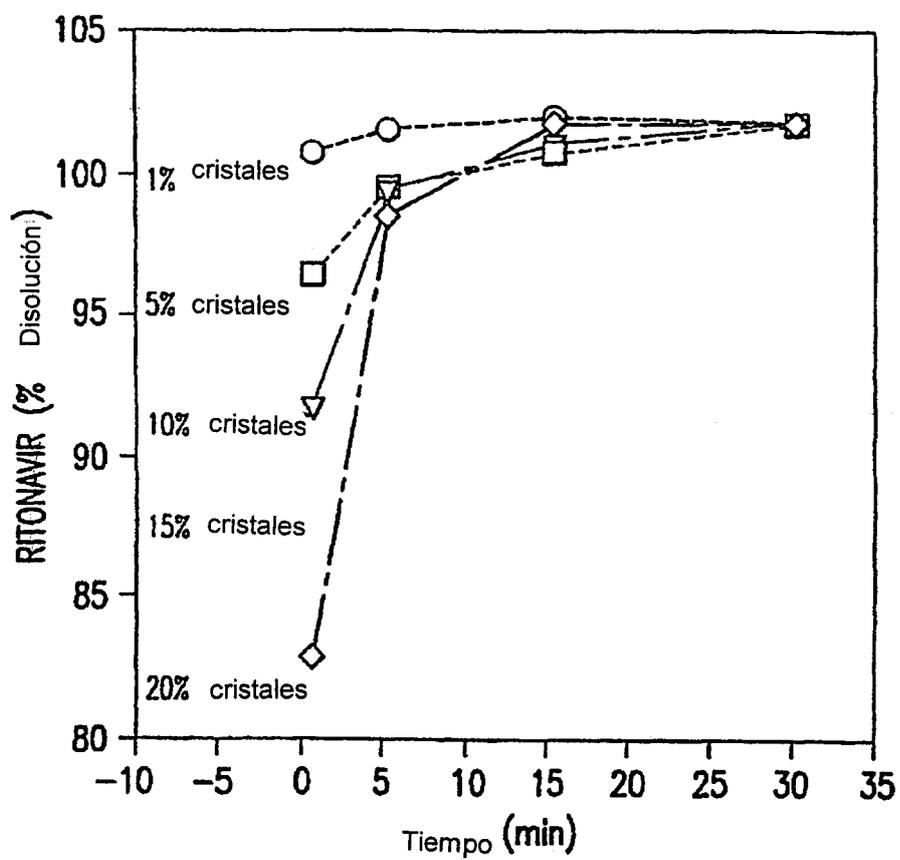


FIG.6

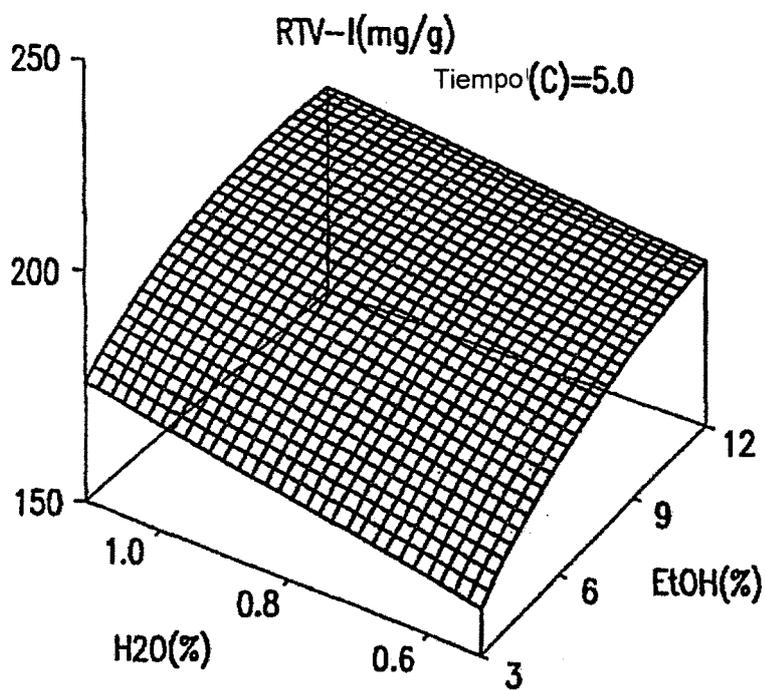


FIG. 7A

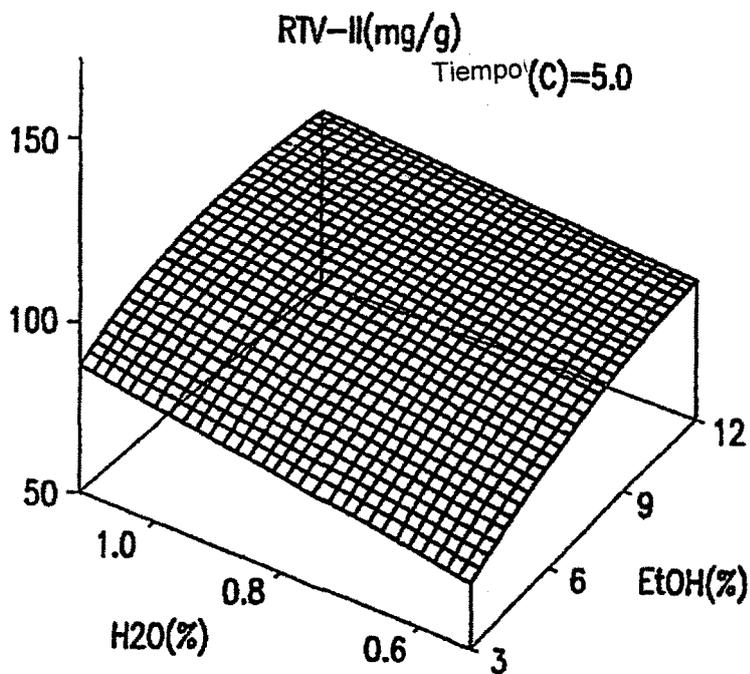


FIG. 7B

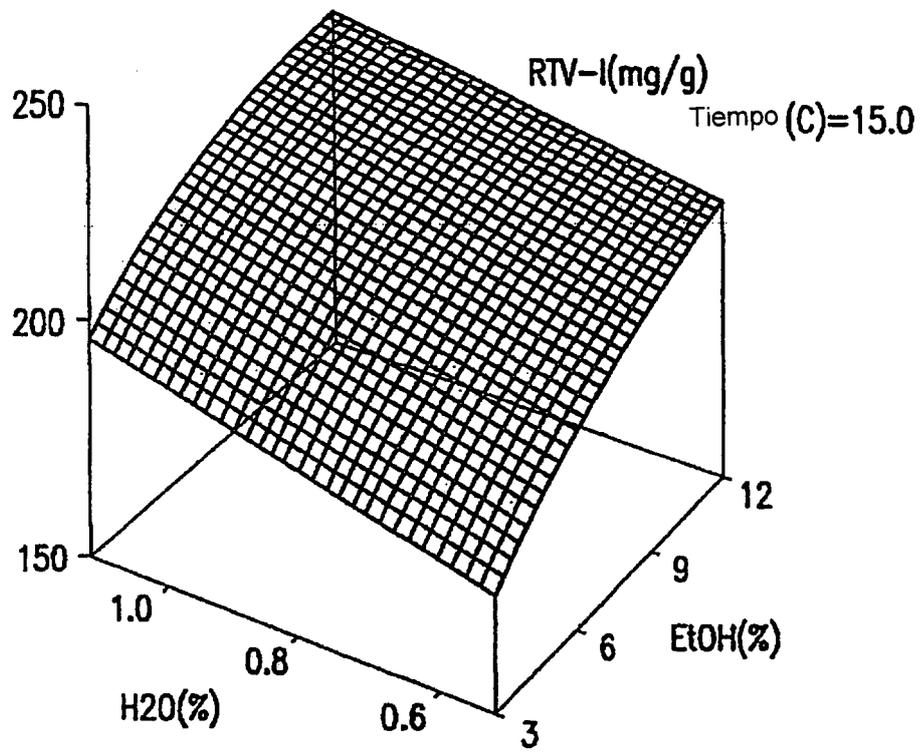


FIG. 7C

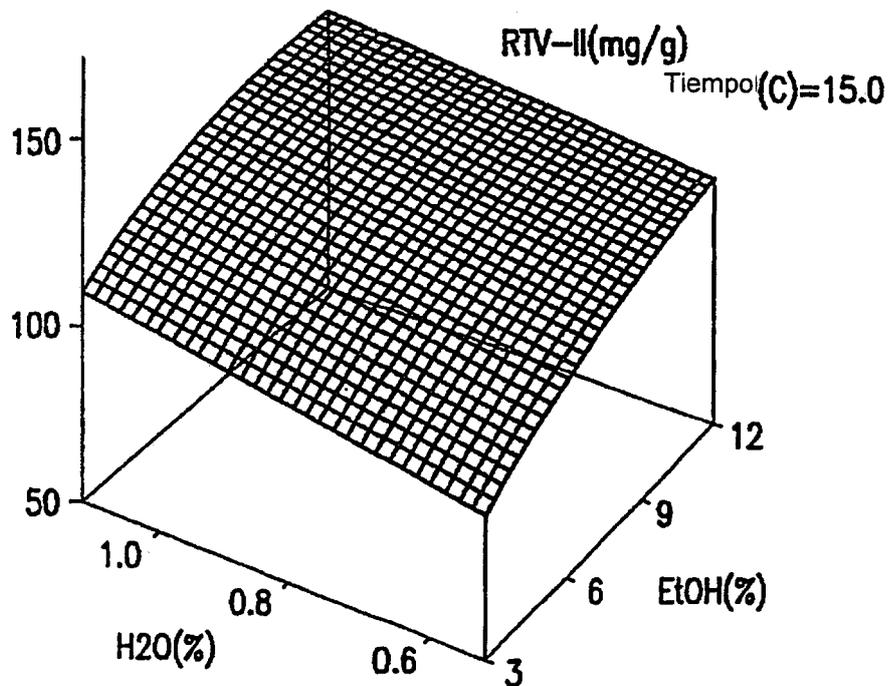


FIG. 7D

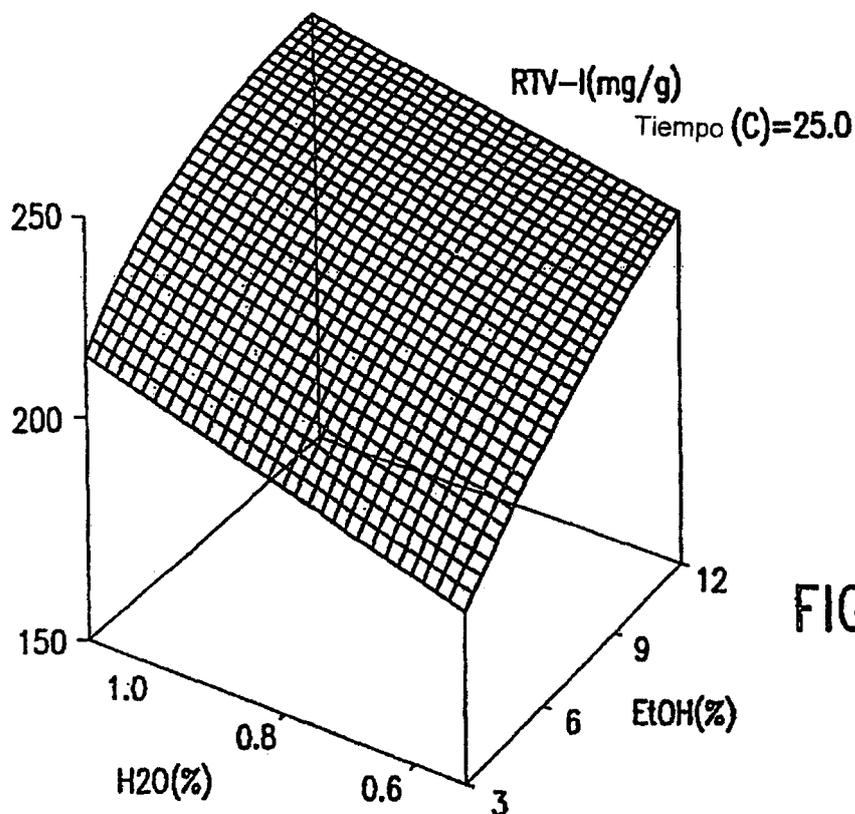


FIG. 7E

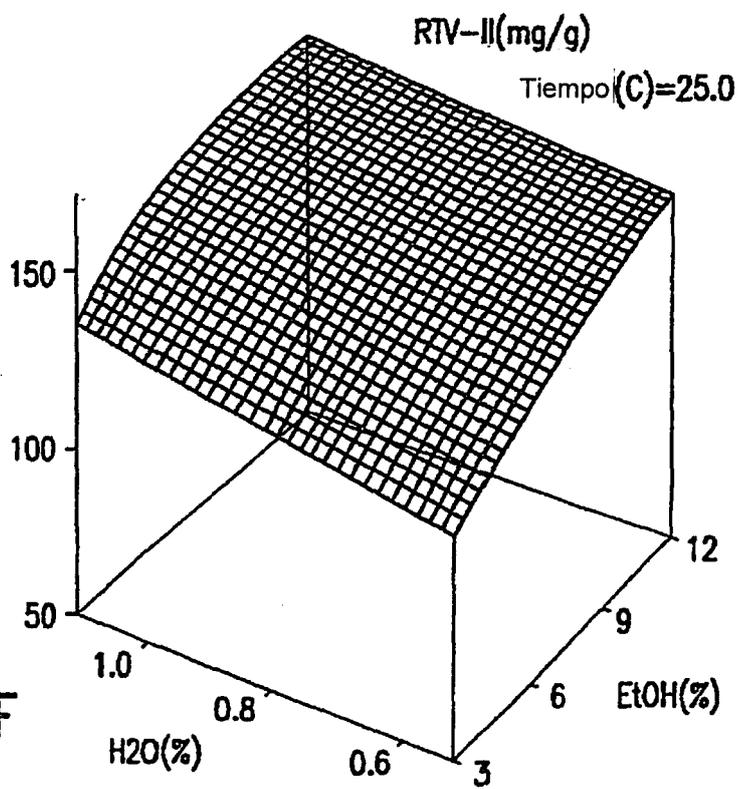


FIG. 7F