

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 579**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07121429 .0**

96 Fecha de presentación: **01.12.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1917958**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2008**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de inhibidores de proteasa de VIH mejoradas**

30 Prioridad:  
**19.01.2000 US 487739**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.09.2012**

73 Titular/es:  
**ABBOTT LABORATORIES  
D-377 AP6A-1 100 Abbott Park Road  
Abbott Park, IL 60064-6008, US**

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

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

**ES 2 387 579 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones Farmacéuticas de Inhibidores de Proteasa de VIH Mejoradas.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas mejoradas que comprenden al menos un compuesto inhibidor de la proteasa de VIH en una disolución farmacéuticamente aceptable de un ácido graso de cadena media y/o larga, etanol o propilenglicol, y agua, donde dicho compuesto inhibidor de la proteasa de VIH contenido en las mismas tiene propiedades de solubilidad mejoradas.

**Antecedentes de la Invención**

Los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han sido aprobados para su uso en el tratamiento de la infección por VIH durante varios años. Un inhibidor de la proteasa de VIH particularmente eficaz es (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)-metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano (ritonavir), que se comercializa como NORVIR<sup>®</sup>. Se sabe que el Ritonavir tienen utilidad para la inhibición de la proteasa de VIH, la inhibición de la infección por VIH, y mejora la de la farmacocinética de los compuestos que son metabolizados por la citocromo P<sub>450</sub> monooxigenasa. El Ritonavir es particularmente efectivo para la inhibición de la infección por VIH cuando se utiliza solo o combinado con uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa y/o una o más de otros inhibidores de la proteasa del VIH.

Los compuestos inhibidores de la proteasa de VIH se caracterizan típicamente por tener una escasa biodisponibilidad oral, y existe una continua necesidad de desarrollo de formas de dosificación oral mejoradas para los inhibidores de proteasa de VIH que tienen una biodisponibilidad oral, una estabilidad, y unos perfiles de efectos secundarios adecuados.

El Ritonavir y los procedimientos para su preparación se describen en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.541.206, expedida el 30 de Julio de 1996.

Esta patente describe procedimientos para preparar ritonavir que producen un forma polimorfa cristalina de ritonavir, conocida como Forma cristalina I.

Otro procedimiento para la preparación de ritonavir se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.567.823, expedida el 22 de Octubre de 1996.

El procedimiento descrito en esta patente también produce ritonavir como Forma cristalina I.

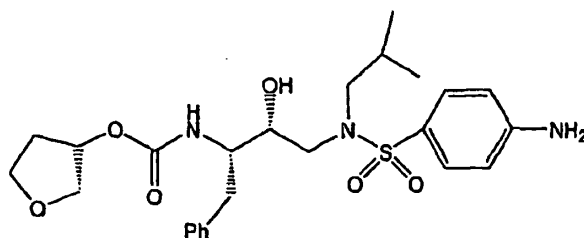
Las composiciones farmacéuticas que comprenden ritonavir o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.541.206, expedida el 30 de Julio de 1996; 5.484.801, expedida el 16 de Enero de 1996; 5.725.878, expedida el 10 de Marzo de 1998, y 5.559.158, expedida el 24 de Septiembre de 1996 y en la Solicitud Internacional WO 98/22106 publicada el 28 de Mayo 1998 (Correspondiente al Núm. de Serie de los Estados Unidos 08/966.495, presentada el 7 de Noviembre de 1997).

El uso de ritonavir para inhibir una infección por VIH, se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.541.206, expedida el 30 de Julio de 1996. El uso de ritonavir en combinación con uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa para inhibir una infección por VIH se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.635.523, expedida el 3 de Junio de 1997. El uso de ritonavir en combinación con uno o más inhibidores de la proteasa de VIH para inhibir una infección por VIH se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.674.882, expedida el 7 de Octubre de 1997. El uso de ritonavir para mejorar la farmacocinética de los compuestos metabolizados por la citocromo P<sub>450</sub> monooxigenasa se describe en el documento WO 97/01349, publicado el 16 de Enero de 1997 (Correspondiente al Núm. de Serie de los Estados Unidos 08/687,774, presentada el 26 de Junio de 1996).

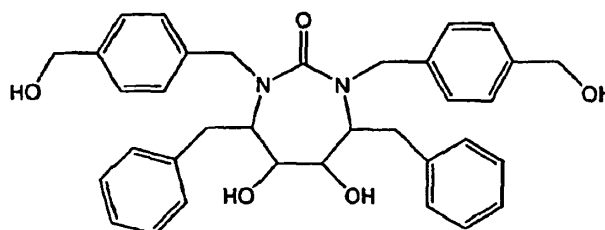
Los Ejemplos de los compuestos inhibidores de la proteasa de VIH incluyen: N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanamida (por ejemplo, indinavir) y compuestos relacionados, descritos en la Solicitud de Patente Europea Núm. EP 541168, publicada el 12 de Mayo de 12 de 1993, y en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.413.999, expedida 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)-isoquinolin-3(S)-carboxamida (por ejemplo, saquinavir) y compuestos relacionados, descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.196.438, expedida el 23 de Marzo de 1993;

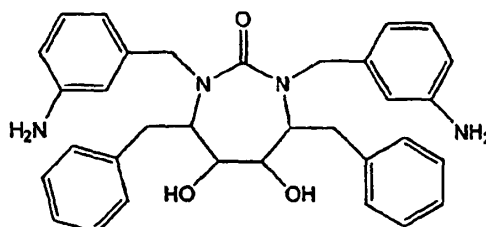
- 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)fenilmetilhexanoil-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida y compuestos relacionados, descritos en la Solicitud de Patente Europea Núm. EP 532466, publicada el 17 de Marzo de 1993; 1-Naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidin-4-t-butilamida (por ejemplo, 1-Naftoxiacetil-Mta-(2S,3S)-AHPBA-THz-NH-tBu), 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidin-4-t-butilamida, y compuestos relacionados, descritos en la Solicitud de Patente Europea Núm. EP 490667, 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 la Solicitud de Patente PCT Núm. W0 92/08701, publicada el 29 de Mayo de 1992 y la Solicitud de Patente PCT Núm. W0 93/23368, publicada el 25 de Noviembre de 1993;



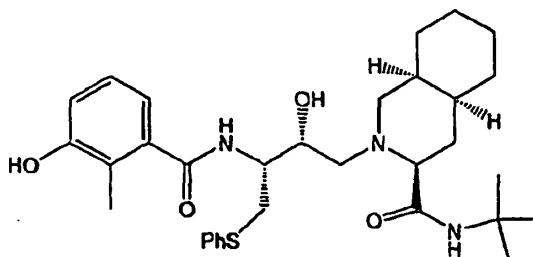
(Por ejemplo, VX-478) y compuestos relacionados, descritos en la Solicitud de Patente PCT Núm. W0 94/05639, publicada el 17 de Marzo de 1994;



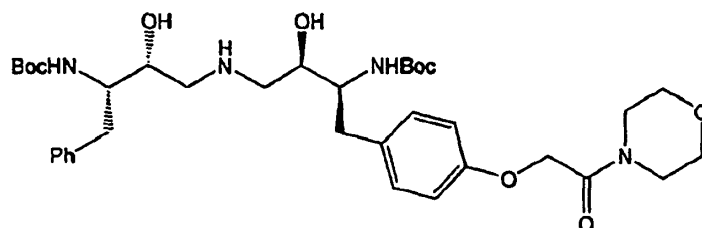
- 15 (Por ejemplo, DMP-323) o



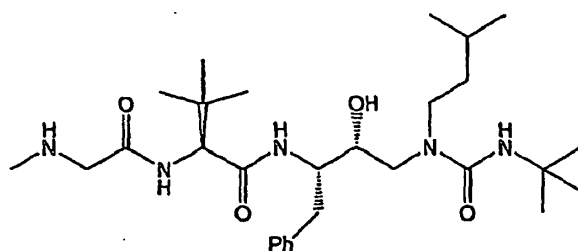
(Por ejemplo, DMP-450) y compuestos relacionados, descritos en la Solicitud de Patente PCT Núm. WO 93/07128, publicada el 15 de Abril de 1993;



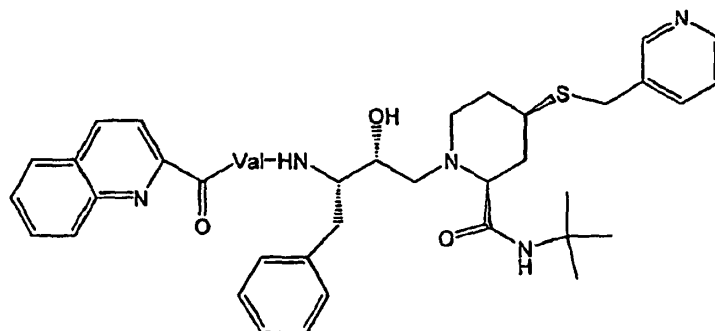
- 20 (Por ejemplo, AG1343, (nelfinavir)), descrito en la Solicitud de Patente PCT Núm. WO 95/09843, publicada el 13 Abril de 1995 y la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.484.926, expedida el 16 de Enero de 1996:



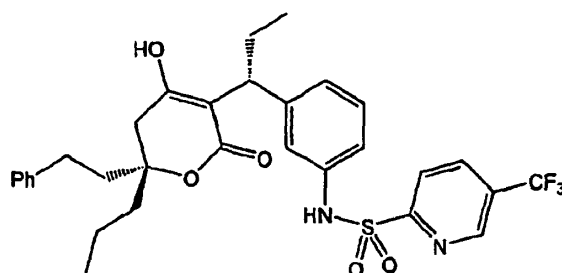
(Por ejemplo, BMS 186318) se describe en la Solicitud de Patente Europea Núm. EPS80402, publicada el 26 de Enero de 1994;



- 5 (Por ejemplo, SC-55389a) y compuestos relacionados descritos en Solicitud de Patente PCT Núm. WO 9506061, publicada el 2 de Marzo de 1995, y en la 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, (Washington, DC, 29 de Enero – 2 de Febrero, 1995), Sesión 88, y

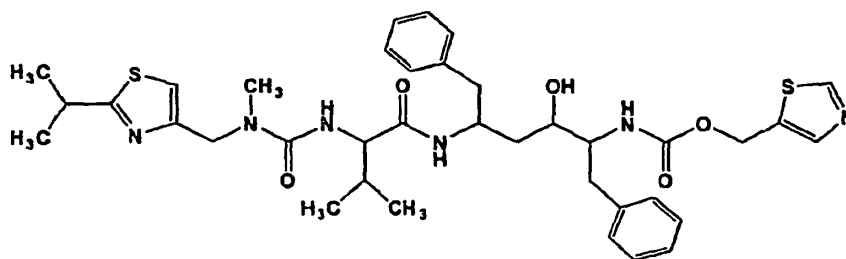


- 10 (Por ejemplo, Bila 1906 BS) y compuestos relacionados descritos en la Solicitud de Patente Europea Núm. EP560268, publicada el 15 de Septiembre de 1993;  
y



- 15 (Por ejemplo, U-140 690 (tipranavir)) y compuestos relacionados descritos en la Solicitud de Patente PCT Núm. WO 9530670, publicada el 16 de Noviembre de 1995, y la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.852.195, expedida el 22 de Diciembre de 1998;  
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Otro ejemplo de un compuesto inhibidor de la proteasa de VIH incluye un compuesto de fórmula I:

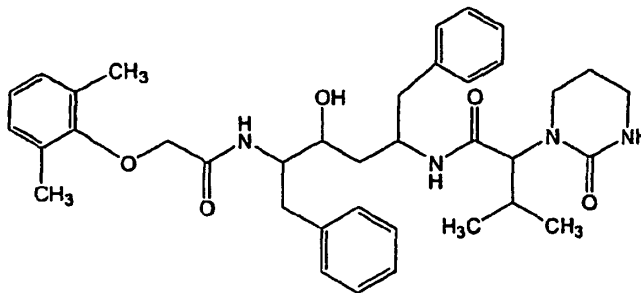


I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, descrito en la Solicitud de Patente PCT Núm. WO 94/14436, publicada el 7 de Julio de 1994, y la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.541.206, expedida el 30 de Julio de 1996.

5 Los compuestos de fórmula I son útiles para inhibir las infecciones por VIH y, por tanto, son útiles para el tratamiento del SIDA.

Otro ejemplo de un compuesto inhibidor de la proteasa de VIH es un compuesto de fórmula II:



II

10 y compuestos relacionados, o un de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 08/572,226, presentada el 13 de Diciembre de 1996 y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 08/753,201, presentada el 21 de Noviembre de 1996, y la Solicitud de Patente Internacional Núm. WO 97/21685, publicada el 19 de Junio de 1997.

15 Un compuesto preferido de fórmula

II es conocido como ABT-378 y tiene como nombre químico (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)-amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metil-butanoil)amino-1,6-difenilhexano o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. La preparación de este compuesto se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.914.332, expedida el 22 de Junio de 1999.

25 La solubilidad es un factor importante en la formulación de compuestos inhibidores de la proteasa de VIH. Los compuestos de fórmula I tienen típicamente una solubilidad en agua de aproximadamente 6 microgramos por mililitro a pH > 2. Se considera que esto es una solubilidad en agua extremadamente escasa y, por los tanto, se podría esperar que un compuesto de fórmula I en forma de base libre proporcionara una biodisponibilidad oral muy baja. De hecho, la forma de la base libre de un compuesto de fórmula I, administrada como un sólido no formulado en una forma de dosificación de cápsulas, se caracteriza por una biodisponibilidad de menos de 2% después de una dosis oral de 5 mg/kg en perros.

30 Las sales de adición de ácido de un compuesto de fórmula I (por ejemplo, bishidrocloruro, bistosilato, bis-metano-sulfonato y similares) tienen solubilidades en agua de menos de 0,1 miligramos/mililitro. Esta es sólo una ligera mejora sobre la solubilidad de la base libre. Esta baja solubilidad en agua no haría práctica la administración de cantidades terapéuticas de una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I en forma de una disolución acuosa. Además, en vista de esta baja solubilidad en agua, no es sorprendente que el bis-tosilato de un compuesto de fórmula I, administrado en forma de un sólido no formulado en una forma de dosificación de cápsulas, esté

35 caracterizado por una biodisponibilidad de menos de 2% después de una dosis oral de 5 mg/kg en perros. Con el fin de tener una forma de dosificación oral adecuada de un compuesto de fórmula I, la biodisponibilidad oral de un compuesto de fórmula I debe ser de al menos 20%. Preferiblemente, la biodisponibilidad oral de un compuesto

de fórmula I de la forma de dosificación debe ser mayor de aproximadamente 40% y, más preferiblemente, mayor de aproximadamente 50%.

5 Una medida de la utilidad potencial de una forma de dosificación oral de un agente farmacéutico es la biodisponibilidad después de la administración oral de la forma de dosificación. Diversos factores pueden afectar a la biodisponibilidad de un fármaco cuando se administra por vía oral. Entre estos factores se incluyen la solubilidad en agua, la absorción del fármaco, la fuerza de dosificación y el efecto de primer paso. La solubilidad en agua es uno de las más importantes de estos factores. Cuando un fármaco tiene una solubilidad en agua escasa, a menudo se hacen intentos para identificar sales u otros derivados del fármaco que hayan mejorado la solubilidad en agua.  
10 Cuando se identifica que una sal u otro derivado del fármaco tienen una buena solubilidad en agua, se acepta generalmente que una formulación de la disolución acuosa de esta sal o derivado proporcionará la biodisponibilidad oral óptima. La biodisponibilidad de la formulación en solución oral de un fármaco es utilizada generalmente a continuación como la biodisponibilidad estándar frente a la cual se pueden medir otras formas de dosificación oral.

15 Para una variedad de razones, tales como la aceptación del paciente y enmascaramiento del sabor, se prefiere normalmente una forma de dosificación sólida, tal como las cápsulas, a una forma de dosificación líquida. Sin embargo, las formas de dosificación orales sólidas, tales como un comprimido o un polvo, y similares, de un fármaco generalmente proporcionan una menor biodisponibilidad que las soluciones orales del fármaco. Un objetivo del desarrollo de una forma de dosificación en cápsula adecuada es obtener una biodisponibilidad del fármaco que esté tan cerca como sea posible a la biodisponibilidad demostrada por la formulación de la disolución oral del fármaco.  
20

Mientras se espera que algunos fármacos tengan una buena solubilidad en disolventes orgánicos, no se deduciría necesariamente que la administración oral de tal solución proporcionaría una buena biodisponibilidad del fármaco. Se ha encontrado que un compuesto de fórmula I tiene una buena solubilidad en disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables y que la solubilidad en tales disolventes está reforzada por la presencia de un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable. La administración de la disolución como una forma de dosificación encapsulada (cápsulas elásticas blandas o cápsulas de gelatina dura) proporciona una biodisponibilidad oral tan alta como de aproximadamente 60% o más.  
25

30 Por lo tanto, sería una contribución importante a la técnica proporcionar una formulación farmacéutica mejorada que comprenda al menos un compuesto inhibidor de la proteasa de VIH solubilizado que tenga propiedades de solubilidad mejoradas.

### **Breve descripción de los dibujos**

35 La Figura 1 ilustra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma polimorfa cristalina Forma I sustancialmente pura de ritonavir.  
La Figura 2 ilustra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma polimorfa cristalina Forma II sustancialmente pura de ritonavir.  
40 La Figura 3 ilustra la solubilidad en equilibrio de la Forma II del ritonavir en la premezcla proporcionada en el Ejemplo 9.  
La figura 4 ilustra la solubilidad en equilibrio de la Forma I del Ritonavir premezcla proporcionada en el Ejemplo 9.  
45 La Figura 5 ilustra el efecto del agua añadida sobre la solubilidad de la Forma II del ritonavir en un sistema co-disolvente de ácido oleico + sistema etanol.  
La Figura 6 ilustra el perfil de disolución de los cristales de la Forma II de Ritonavir en la premezcla proporcionada en el Ejemplo 9.  
La Figura 7 ilustra los gráficos 3D para la solubilidad de la Forma I y II del Ritonavir como una función de la temperatura, el agua y el etanol en la premezcla proporcionada en el Ejemplo 9.  
50

### **Resumen de la Invención**

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas que comprenden un (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)-amino)-2-(N-((5-tiazolil)metoxicarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxihexano (Ritonavir) solubilizado, o una combinación de ritonavir solubilizado y (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano (ABT-378), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en una disolución que comprende:  
55

60 un medio y/o un ácido graso de cadena larga o una mezcla de los mismos;  
un alcohol farmacéuticamente aceptable;  
agua; y  
opcionalmente, un tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

**Descripción Detallada de la Invención**

Las composiciones de la presente invención proporcionan una solubilidad considerablemente mejorada para dichos compuestos inhibidores de la proteasa de VIH solubilizados contenidos en las mismas cuando se compara con composiciones análogas sin la adición de agua.

Una composición preferida de la invención es una disolución que comprende (a) ritonavir o una combinación de ritonavir y ABT-378 en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% (preferiblemente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, más preferiblemente, de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de la disolución total,

(b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende una mezcla de (1) un medio farmacéuticamente aceptable y/o un ácido graso de cadena larga o mezclas de los mismos en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 99% (preferiblemente, de aproximadamente 30% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total; (2) etanol en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% (preferiblemente, de aproximadamente 3% a aproximadamente 12%) en peso de la disolución total, o, alternativamente, propilenglicol en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% (preferiblemente, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%), (c) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 3,5%, y opcionalmente, (d) un tensioactivo farmacéuticamente aceptable en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 40% (preferiblemente, de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% y más preferiblemente, de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 15%) en peso de la disolución total.

En una realización preferida de la invención, la disolución se encapsula en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura, o se ingiere por vía oral después de la dilución adicional en un diluyente o vehículo apropiado.

Específicamente, las proporciones preferidas (p/p) de ritonavir con respecto a ABT-378 son de aproximadamente 1:16 a aproximadamente 5:1. Es incluso más preferida es una relación de ritonavir con respecto a ABT-378 de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 3:1. Una relación incluso más preferida de ritonavir con respecto a ABT-378 es de 1:4.

Soluciones como las aquí descritas pueden incluir soluciones micelares, que son sistemas termodinámicamente estables formados espontáneamente en agua por encima de una temperatura y concentración críticas. Dichas soluciones micelares contienen pequeños agregados coloidales (micelas), cuyas moléculas están en rápido equilibrio termodinámico con una concentración medible de monómeros. Las soluciones micelares presentan fenómenos de solubilización y estabilidad termodinámica.

Preferiblemente, el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 99% en peso de la disolución total. Más preferiblemente, el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable o la mezcla de disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables comprenden de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total.

El término "medio farmacéuticamente aceptable y/o ácido graso de cadena larga" según se utiliza en la presente memoria hace referencia a ácidos grasos  $C_8$  a  $C_{24}$  saturados o insaturados. Los ácidos grasos preferidos son ácidos grasos  $C_{16}$ - $C_{20}$  mono-insaturados que son líquidos a temperatura ambiente. Un ácido graso más preferido es el ácido oleico, con o sin medio adicional y/o ácidos grasos de cadena larga en la mezcla. Una fuente adecuada de dicho ácido oleico es Henkel Corporation.

El término "alcohol farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria hace referencia a alcoholes que son líquidos a temperatura ambiente, por ejemplo etanol, propilenglicol, 2-(etoxietoxi)etanol (Transcutol<sup>®</sup>, Gattefosse, Westwood, NJ), alcohol bencílico, glicerol, polietilenglicol 200, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, y similares, o mezclas de los mismos.

Los disolventes farmacéuticamente aceptables preferibles comprenden (1) un medio farmacéuticamente aceptable y/o un ácido graso de cadena larga en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total; (2) etanol o propilenglicol en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% en peso de la disolución total, y (3) de agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 3,5% en peso de la disolución total. Los disolventes farmacéuticamente aceptables más preferidos comprenden (1) un medio farmacéuticamente aceptable y/o un ácido graso de cadena larga en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total y (2) etanol o propilenglicol en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 12% en peso de la disolución total. Los disolventes farmacéuticamente aceptables incluso más preferidos comprenden (1) ácido oleico en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total y (2) etanol o propilenglicol en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 12% en peso de la disolución total.

En una realización de la invención, una composición más preferida de la invención es una disolución que comprende (a) ritonavir solubilizado en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% (preferiblemente, de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%) en peso de la disolución total, (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende

5 una mezcla de (1) un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 99% (preferiblemente, de aproximadamente 30% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total y etanol (2) en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% (preferiblemente, de aproximadamente 3% a aproximadamente 12%) en peso de la disolución total, (c) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 3,5% y (d) un tensioactivo farmacéuticamente aceptable en  
10 una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 20% (preferiblemente, de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 10%) en peso de la disolución total.

En una realización más preferida de la invención, la disolución se encapsula en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura.

15 Una composición incluso más preferida de la invención es una disolución que comprende (a) ritonavir solubilizado en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% (preferiblemente, de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%) en peso de la disolución total, (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende

20 una mezcla de ácido oleico (1) en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 99% (preferiblemente, de aproximadamente 30% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total y (2) de etanol en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% (preferiblemente, de aproximadamente 3% a aproximadamente 12%) en peso de la disolución total, (c) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 3,5%, y (d) aceite de ricino polioxilado 35 en una cantidad de aproximadamente 0% a  
25 aproximadamente 20% (preferiblemente, de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 10%) en peso de la disolución total.

En una realización aún más preferida de la invención, la disolución se encapsula en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura.

30 Una composición más preferida de la invención es una disolución que comprende (a) ritonavir solubilizado en una cantidad de aproximadamente 10% en peso de la disolución total, (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende una mezcla de (1) ácido oleico en el cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total y (2) de etanol en una cantidad de aproximadamente 3% a  
35 aproximadamente 12%, preferiblemente, aproximadamente 12%, en peso de la disolución total, (c) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,5% y (d) aceite de ricino polioxilado 35 en una cantidad de aproximadamente 6% en peso de la disolución total.

En una realización más preferida de la invención, la disolución se encapsula en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura y la disolución comprende también un antioxidante (preferiblemente, BHT (hidroxitolueno butilado)) en una cantidad de aproximadamente 0,025% en peso de la disolución total.

En una realización de la invención, una composición más preferida de la invención es una disolución que comprende (a) una combinación de compuestos inhibidores de la proteasa VIH solubilizados que son ritonavir y ABT-378 en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 45% (preferiblemente, de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%) en peso de la disolución total, y (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende

45 una mezcla de (1) un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 99% (preferiblemente, de aproximadamente 30% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total y (2) propilenglicol en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% en peso de la disolución total, (c) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 3,5% y (d) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 20% (preferiblemente, de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 10%) en peso de la disolución total.

55 En una realización más preferida de la invención, la disolución se encapsula en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura.

60 Una composición incluso más preferida de la invención es una disolución que comprende (a) una combinación de compuestos inhibidores de la proteasa VIH solubilizados que son ritonavir y ABT-378 en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 45% (preferiblemente, de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%) en peso de la disolución total, (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende una mezcla de ácido oleico (1) en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 99% (preferiblemente, de aproximadamente 30% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total y (2)



propilenglicol en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la disolución total, (c) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 3,5%, y (d) aceite de ricino polioxilado 35 en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 20% (preferiblemente, de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 10%) en peso de la disolución total.

5 En una realización aún más preferida de la invención, la disolución se encapsula en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura.

10 Una composición más preferida de la invención es una disolución que comprende (a) una combinación de compuestos inhibidores de la proteasa VIH solubilizados que son ritonavir y ABT-378 en una cantidad de aproximadamente 10% en peso de la disolución total, (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende una mezcla de ácido oleico (1) en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total y (2) propilenglicol en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, preferiblemente, aproximadamente 6%, en peso de la disolución total, (c) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,5% y (d) aceite de ricino polioxilado 35 en una cantidad de aproximadamente 6% en peso de la disolución total.

15 En una realización más preferida de la invención, la disolución se encapsula en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura y la disolución comprende también un antioxidante (preferiblemente, BHT (hidroxitolueno butilado)) en una cantidad de aproximadamente 0,025% en peso de la disolución total.

20 La cantidad de agua empleada en la composición farmacéutica de la presente invención comprende de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 3,5% en peso de la disolución total de agua. Preferiblemente, el peso de la disolución total de agua es de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 2,0%, más preferiblemente de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,5%; siendo el más preferido aproximadamente 1%.

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

30 El término "ácido farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria hace referencia a (i) un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico y similares, (ii) un ácido mono-, di o tri-carboxílico orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido adípico, ácido alginico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido galactarónico, ácido glutámico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, fumárico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido malónico, ácido maleico, ácido nicotínico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido undecanoico y similares) o (iii) un ácido sulfónico (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, bisulfato de sodio, ácido sulfúrico, ácido canforsulfónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido isetiónico, ácido naftalenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares).

40 El término "tensioactivo farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria hace referencia a un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, derivados de aceite de ricino polioxi-etilénico (por ejemplo, tri-ricinoleato de polioxi-etilenglicerol o aceite de ricino polioxi-etilénico 35 (Cremophor<sup>®</sup>EL, BASF Corp.) o oxiestearato de polioxi-etilenglicerol (Cremophor<sup>®</sup>RH 40 (oxiestearato de glicerol polietilenglicol) o Cremophor<sup>®</sup>RH 60 (aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 60), BASF Corp., y similares) o copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como copolímeros de bloques de polioxi-etileno-polioxi-propileno o polioxi-etileno-polipropilenglicol, tales como Poloxamer<sup>®</sup> 24, Poloxamer<sup>®</sup> 188, Poloxamer<sup>®</sup> 237, Poloxamer<sup>®</sup> 338, Poloxamer<sup>®</sup> 407, y similares, (BASF Wiandotte Corp.) o un monoéster de ácido graso de polioxi-etileno (20) sorbitán (por ejemplo, polioxi-etileno (20) sorbitán (Tween<sup>®</sup>80), monoestearato de polioxi-etileno (20) sorbitán (Tween<sup>®</sup>60), monopalmitato de polioxi-etileno (20) sorbitán (Tween<sup>®</sup>40), monolaurato de polioxi-etileno (20) sorbitán (Tween<sup>®</sup>20)) y similares) o un éster de ácido graso de sorbitán (incluyendo laurato de sorbitán, oleato de sorbitán, palmitato de sorbitán, estearato de sorbitán y similares). Un tensioactivo preferido farmacéuticamente aceptable es aceite de ricino polioxilado 35 (Cremophor<sup>®</sup> EL, BASF Corp.), monolaurato de polioxi-etileno (20) sorbitán (Tween<sup>®</sup> 20), monooleato de polioxi-etileno (20) sorbitán (Tween<sup>®</sup>80) o un éster de ácido graso de sorbitán, por ejemplo oleato de sorbitán. Un tensioactivo más preferido farmacéuticamente aceptable es el aceite de ricino polioxilado 35 (Cremophor<sup>®</sup> EL, BASF Corp.).

60 Según se utiliza en la presente memoria, el término "sustancialmente pura", cuando se utiliza en referencia a una forma polimorfa de ritonavir, hace referencia a una forma polimorfa de ritonavir, la Forma I o la Forma II, que tiene una pureza mayor de aproximadamente 90%. Esto significa que la forma polimorfa de ritonavir 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 pura" hace referencia a una forma polimorfa de ritonavir, la Forma I o la Forma II, que tiene una pureza mayor de aproximadamente 95%. Esto significa que la forma polimorfa de ritonavir no contiene más de aproximadamente 5% de cualquier otro compuesto

5 y, en particular, no contiene más de aproximadamente 5% de cualquier otra forma de ritonavir. Incluso más preferiblemente, el término "sustancialmente pura" hace referencia a una forma polimorfa de ritonavir, la Forma I o la Forma II, que tiene una pureza mayor de de aproximadamente 97%. Esto significa que la forma polimorfa 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.

10 Según se utiliza en la presente memoria, el término "sustancialmente puro", cuando se usa en referencia a ritonavir amorfo, hace referencia a ritonavir amorfo que tiene una pureza mayor de 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 usa en referencia a ritonavir amorfo, hace referencia a ritonavir amorfo, que tiene una pureza mayor de aproximadamente 95%. Esto significa que el ritonavir amorfo 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", cuando se usa en referencia a ritonavir amorfo, hace referencia a ritonavir amorfo que tiene una pureza mayor de aproximadamente 97%. Esto significa que el ritonavir amorfo 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.

20 La composición y preparación de cápsulas blandas de gelatina elástica son bien conocidas en la técnica. La composición de una cápsula de gelatina blanda elástica comprende típicamente de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de gelatina NF y EP, de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% en peso de un plastificante, y de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% por peso de agua. Los plastificantes útiles en la preparación de cápsulas blandas de gelatina elástica son glicerina, sorbitol, o propilenglicol y similares, o combinaciones de los mismos. Una cápsula de gelatina blanda elástica preferida tiene una composición que comprende gelatina NF y EP (Tipo 195) (aproximadamente 42,6% en peso), glicerina (USP) (aproximadamente 96% activa; 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).

30 El material de la cápsula de gelatina elástica blanda puede comprender también aditivos tales como conservantes, colorantes, opacificantes o aromas, y similares.

35 Se pueden utilizar diversos métodos para la fabricación y llenado de las cápsulas de gelatina elástica blanda, por ejemplo, un método de cápsula sin costura, un método rotativo (desarrollado por Scherer) o un método utilizando una máquina Liner<sup>®</sup> o una máquina Accogel<sup>®</sup>, y similares. También se pueden utilizar diversas máquinas de fabricación para la fabricación de las cápsulas.

40 Las cápsulas de gelatina dura se adquieren de Capsugel, Greenwood, S.C. Las cápsulas se llenan manualmente o por medio de una máquina de llenado de cápsulas. El volumen/peso de llenado objetivo depende de la potencia de la disolución de llenado combinada con la concentración de la dosis deseada.

45 En general, las composiciones de esta invención se pueden preparar de la manera siguiente. El medio farmacéuticamente aceptable y/o el ácido graso de cadena larga y etanol o propilenglicol y agua se mezclan a una temperatura de 15-30°C, junto con el antioxidante. Se añade el inhibidor de la proteasa del VIH, o una mezcla de inhibidores de la proteasa del VIH, y se agita hasta que se disuelva. Se añade el agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable mezclando. Se carga el volumen apropiado de la mezcla resultante necesario para proporcionar la dosis deseada del compuesto o compuestos inhibidores de la proteasa de VIH en cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina elástica blanda.

50 Se pueden obtener aumentos similares en la solubilidad de los inhibidores de proteasa de VIH en las formulaciones en disolución oral mediante la adición de agua a intervalos como los descritos en la presente memoria. Las formulaciones orales de la disolución se describen en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.4840.801, expedida el 16 de Enero de 1996.

## 55 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la presente invención.

60 El análisis de difracción de rayos X de polvo de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera. Las muestras para el análisis de difracción de rayos X se prepararon extendiendo el polvo de la muestra (sin requerir trituración previa) en una capa delgada sobre el soporte de muestras y aplanando suavemente la muestra con un portaobjetos de microscopio.

Se utilizó un sistema de difracción de rayos X Nicolet 12/V con los siguientes parámetros: fuente de rayos X: Cu-Kal, rango: 2,00-40,00° Dos Theta; Velocidad de Barrido: 1,00 grados/minuto, Paso de Giro: 0,02 grados, Longitud de Onda : 1,540562 ångstroms.

5 Se informó de las posiciones de los picos del patrón de difracción de rayos X de polvo característicos de las formas polimorfas en términos de las posiciones angulares (dos theta) con una variabilidad permitida de  $\pm 0,1^\circ$ . Esta variabilidad permitida es especificada por la Farmacopea de los Estados Unidos, páginas 1843-1844 (1995). La variabilidad de  $\pm 0,1^\circ$  está destinada a ser utilizada cuando se comparan dos patrones de difracción de rayos X de polvo. En la práctica, si a un pico del patrón de difracción se le asigna un rango de posiciones angulares (dos theta) que es la posición del pico medido  $\pm 0,1^\circ$  y a un pico del patrón de difracción de otro patrón se le asigna un rango de posiciones angulares (dos theta) que es la posición del pico medido  $\pm 0,1^\circ$  y si esos intervalos de posiciones de los picos se solapan, se considera que los dos picos tienen la misma posición angular (dos theta). Por ejemplo, si se determina que un pico del patrón de difracción tiene una posición del pico de  $5,20^\circ$ , a efectos de comparación la variabilidad permisible permite que al pico se le asigna una posición en el intervalo de  $5,10^\circ - 5,30^\circ$ . Si se determina que un pico de comparación del otro patrón de difracción tiene una posición del pico de  $5,35^\circ$ , a efectos de comparación la variabilidad permisible permite que al pico se le asigne una posición en el intervalo de  $5,25^\circ - 5,45^\circ$ . Debido a que existe un solapamiento entre los dos rangos de posiciones de los picos (por ejemplo,  $5,10^\circ - 5,30^\circ$  y  $5,25^\circ - 5,45^\circ$ ) se considera que los dos picos que están siendo comparados tienen la misma posición angular (dos theta).

20 El análisis de resonancia magnética nuclear en estado sólido de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera. Se utilizó un aparato Bruker AMX-400 MHz con los siguientes parámetros: CP-MAS (giros de ángulo mágico en la polarización cruzada); la frecuencia del espectrómetro para  $^{13}\text{C}$  fue de 100.627952576 MHz; la secuencia de pulsos fue cp2lev; el tiempo de contacto fue de 2,5 milisegundos, la temperatura fue de  $27,0^\circ\text{C}$ , la velocidad de rotación fue de 7000 Hz; retraso en la relajación fue de 6.000 segundos; la anchura del primer pulso fue de 3,8 microsegundos; la anchura del segundo pulso fue de 8,6 microsegundos, tiempo de adquisición fue de 0,034 segundos; la anchura de barrido fue 30303,0 Hz; 2.000 barridos.

30 El análisis infrarrojo cercano por FT de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera. Las muestras se analizaron en forma de polvos no diluidos, puros contenidos en un vial de vidrio transparente de 1 dram. Se utilizó un espectrómetro Nicolet Magna System 750 FT-IR con un accesorio con sonda de fibra óptica para infrarrojo cercano Nicolet Sabir con los siguientes parámetros: la fuente fue luz blanca; el detector fue PbS; el divisor de haz fue  $\text{CaF}_2$ ; el espaciamiento de la muestra fue 1.0000; los bits del digitalizador fueron 20; la velocidad del espejo fue de 0,3165; la apertura fue de 50,00; la ganancia de la muestra fue de 1,0; y el filtro de paso alto fue 200,0000; el filtro de paso bajo fue 11000,0000; el número de análisis de muestras fue de 64; la duración de la recolección fue de 75,9 segundos; la resolución fue de 8,000; el número de puntos de barridos fue de 8480; el número de puntos de FFT fue de 8192; la frecuencia del láser fue de  $15798,0\text{ cm}^{-1}$ ; la posición del pico del interferograma fue de 4096; la apodización fue Happ-Genzel; el número de búsquedas en segundo plano fue de 64 y la ganancia de fondo fue de 1,0.

40 El análisis infrarrojo medio FT de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera. Las muestras se analizaron en forma de polvos no diluidos, puros. Se utilizó un espectrómetro Nicolet Magna System 750 FT-IR con un accesorio de microanálisis por vídeo Spectra-Tech InspectIR y un cristal para reflectancia total atenuada de germanio (Ge ATR) con los siguientes parámetros: la fuente fue infrarroja; el detector fue MCT/A; el divisor de haz fue KBr; la separación de la muestra fue de 2,0000; los bits del digitalizador fueron 20; la velocidad del espejo fue de 1,8988; la apertura fue 100,00; la ganancia de la muestra fue de 1,0; el filtro de paso alto fue 200,0000; el filtro de paso bajo fue 20000,0000; el número de barridos de la muestra fue de 128; la duración de la recolección fue de 79,9 segundos; la resolución fue de 4,000; el número de puntos de barrido fueron B480; el número de puntos de FFT fueron 8192; la frecuencia del láser fue de  $15798,0\text{ cm}^{-1}$ ; la posición del pico del interferograma fue de 4096; la apodización fue triangular; el número de barridos en segundo plano fue de 128 y la ganancia de fondo fue de 1,0.

50 Análisis calorimétrico de barrido diferencial de las muestras se llevó a cabo de la siguiente manera. Se utilizó un analizador térmico TA Instruments 3100 con el módulo de Calorimetría Diferencial de Barrido 2910, junto con soporte lógico Modulated DSC versión 1.1A. Los parámetros de análisis fueron: Peso de la muestra: 2,28 mg, colocada en una bandeja de aluminio sin rizar, cubierta; Velocidad de calentamiento: de temperatura ambiente a  $150^\circ\text{C}$  a  $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$  purgando con nitrógeno.

### **Ejemplo 1**

#### **Preparación de Ritonavir Amorfo**

60 La forma polimorfa cristalina Forma I de ritonavir (100 g) se fundió a  $125^\circ\text{C}$  calentando la Forma I. La masa fundida se mantuvo a una temperatura de  $125^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La masa fundida se enfrió rápidamente mediante la colocación del recipiente que contiene la masa fundida en un frasco Dewar que contenía nitrógeno líquido. El cristal resultante se molió con un mortero y una mano de almirez para proporcionar ritonavir amorfo (100 g). El análisis de

difracción de rayos X de polvo determinó que el producto era amorfo. El análisis calorimétrico de barrido diferencial determinó que el punto de transición vítrea era de aproximadamente 45°C a aproximadamente 49°C. (Comienzo de la medición a 45,4°C y que termina en 49,08°C, con un punto medio de 48,99°C).

### Ejemplo 2

5

#### Preparación de Ritonavir cristalino (Forma II)

El Ritonavir amorfo (40,0 g) se disolvió en etanol anhidro hirviendo (100 ml). Después de permitir que esta solución se enfriara a temperatura ambiente, se obtuvo una disolución saturada. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, el sólido resultante se aisló de la mezcla mediante filtración y se secó al aire para proporcionar la Forma II (aproximadamente 24,0 g).

10

### Ejemplo 3

15 **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**

#### Ejemplo 3a

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

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

25

30

35

#### Ejemplo 3b

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

40

El producto bruto, húmedo del Ejemplo 3a se suspendió en HCl 1 N (192 ml) y la suspensión se calentó a 70°C agitando. Al cabo de 1 hora, se añadió THF (100 ml) y se continuó agitando a 65°C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a continuación a 20-25°C y se agitó durante la noche a 20-25°C. El THF se separó mediante evaporación a vacío y la disolución acuosa resultante se enfrió a aproximadamente 5°C, haciendo que se produjera algo de precipitación. La mezcla acuosa se ajustó a pH 7 por medio de la adición de hidróxido de sodio acuoso al 50% (aproximadamente 18,3 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) a aproximadamente 15°C. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 100 ml de salmuera y la capa orgánica se separó y se agitó con sulfato de sodio (5 g) y Darco G-60 (3 g). Esta mezcla se calentó en una placa caliente durante 1 hora a 45°C. La mezcla caliente se filtró a continuación a través de un lecho de tierra de diatomeas y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (100 ml). El producto filtrado se evaporó a vacío para proporcionar un aceite. El aceite se volvió a disolver en cloruro de metileno (300 ml) y el disolvente se evaporó a vacío. El aceite resultante se secó a temperatura ambiente a vacío para proporcionar el producto deseado (18,4 g) en forma de un jarabe vítreo.

45

50

#### Ejemplo 3c

55 **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**

60 La N-((N-metil-N ((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valina (10,6 g, 33,9 mmoles; Patente de los Estados Unidos Núm. 5.539.122 y Solicitud de Patente Internacional Núm. WO 98/00410), el producto de Ejemplo 3b (10,0 g, 32,2 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (5,2 g, 34 mmoles) se disolvieron en THF (200 ml). A continuación se añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 7,0 g, 34 mmoles) a la mezcla de THF y la mezcla se agitó a 22°C durante 4 horas. Se añadió ácido cítrico (25 ml de una solución acuosa al 10%) y la agitación continuó durante 30 minutos. El

60

THF se evaporó a continuación a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con una disolución de ácido cítrico al 10% (175 ml). Se añadió NaCl (5 g) para acelerar la separación de las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con carbonato sódico ac. al 10% (2 x 200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se secó a continuación sobre sulfato de sodio (20 g), se filtró y se evaporó a vacío. El producto resultante (20,7 g de una espuma) se disolvió en acetato de etilo caliente (150 ml) y a continuación se añadió heptano (75 ml). Después de enfriar, se añadieron otros 75 ml de heptano y la mezcla se calentó a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, no se formó precipitado. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se volvió a disolver en una mezcla de 200 ml de acetato de etilo/100 ml de heptano. La pequeña cantidad de sólido no disuelto se separó mediante filtración. El producto filtrado se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de 100 ml de acetato de etilo/50 ml de heptano, produciendo una disolución clara. La disolución se enfrió a -10°C y formó un precipitado blanco. La mezcla se dejó reposar a -15°C durante 24 horas. El sólido resultante se recogió mediante 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 de color beige (16,4 g).

#### 15 **Ejemplo 4**

##### **Preparación de Ritonavir cristalino (Forma II)**

20 A una disolución de 1,595 g de ritonavir de la Forma I en 10 ml de etanol de prueba 200 se le añadieron aproximadamente 50 microgramos de producto del Ejemplo 3c. Esta mezcla se dejó en reposo a aproximadamente 5°C durante 24 horas. Los cristales resultantes se aislaron mediante filtración a través de un filtro de nailon de 0,45 micras y se secaron al aire para proporcionar ritonavir de la Forma II.

#### 25 **Ejemplo 5**

##### **Preparación Alternativa de Ritonavir Cristalino (Forma II)**

30 Se añadió acetato de etilo (6,0 L/kg de ritonavir) a ritonavir (Forma I o una mezcla de la Forma I y la Forma II) en un recipiente de reacción. La mezcla se agitó y se calentó a 70°C hasta que todos los sólidos se disolvieron. La disolución se filtró (utilizando una bomba centrífuga y filtros de cartucho de 12,7x50,8 cm (5x20 pulgadas) que tenían una porosidad de 1,2 micras) y el producto filtrado se dejó enfriar a 52°C a una velocidad de 2-10°C/hora. A esta solución se le añadieron cristales de siembra de ritonavir Forma II (aproximadamente 1,25 g de cristales de siembra de la Forma II/kg de ritonavir) y la mezcla se agitó a 52°C durante no menos de 1 hora a una velocidad de agitación de 15 rpm. La mezcla se dejó enfriar a 40°C a una velocidad de 10°C/hora. Se añadió heptano (2,8 L/kg de ritonavir) a una velocidad de 7L/minuto mezclando. La mezcla se dejó enfriar a 25°C a una velocidad de 10°C/hora mezclando. A continuación la mezcla se agitó durante no menos de 12 horas a 25°C. El producto se aisló mediante filtración utilizando una centrífuga tipo Heinkel (tiempo de funcionamiento aproximadamente 16 horas). El producto se secó a 55°C a vacío (50 mm Hg) durante 16-25 horas para proporcionar cristales de ritonavir de la Forma II.

#### 40 **Ejemplo 6**

##### **Preparación de Ritonavir Amorfo**

45 El ritonavir de la Forma I (40 g) se disolvió en cloruro de metileno (60 ml). Esta solución se añadió lentamente durante 15 minutos a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador de hélice y que contenía hexanos (3,5 L). La suspensión resultante se dejó agitando durante 10 minutos. El precipitado se filtró y se secó a temperatura ambiente en un horno de vacío para proporcionar ritonavir amorfo (40 g).

#### 50 **Ejemplo 7**

##### **Preparación de Ritonavir Amorfo**

55 El Ritonavir de la Forma I (5 g) se disolvió en metanol (8 ml). Esta solución se añadió lentamente a un matraz de fondo redondo equipado con un agitador de hélice y que contenía agua destilada (2 litros), mientras se mantenía la temperatura interna cerca de 0°C. El sólido resultante se filtró para dar un sólido pegajoso que se secó en un horno de vacío para dar ritonavir amorfo (2,5 g).

#### 60 **Ejemplo 8**

##### **Solubilidades comparativas**

Se realizaron experimentos de solubilidad para la Forma I y la Forma II de ritonavir en diferentes medios de formulación. Los datos se proporcionan en las Figuras 3-7.

Las Tablas 1 y 2 proporcionadas a continuación ilustran la composición farmacéutica sin agua. Los Ejemplos 9 y 10 ilustran la composición farmacéutica con agua.

**Tabla 1. Composición de las Formulaciones de T-1 y T 2-**

Componentes	T-1		T-2	
	mg/g	mg/cápsula	mg/g	mg/cápsula
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 de Ricino Polioxilado 35	50,0	50,0	100,0	100,0
(Cremophor®)				
BHT	0,01	0,01	0,01	0,01

5

**Tabla 2. Composición de la Formulación T-1B.**

Componentes	T-1 B	
	mg / g	mg / cap
Ritonavir	200,0	200,0
Alcohol, deshidratado, USP	120,0	120,0
Ácido oleico, NF	619,5	619,5
Aceite de Ricino Polioxilado 35	60,0	60,0
(Cremophor®)		
BHT	0,5	0,5

### Ejemplo 9

#### 10 Preparación de Norvir® (100 mg) Cápsulas de Gelatina Blanda

El siguiente protocolo se emplea en la preparación de 1000 cápsulas de gelatina blanda:

Escala		Cantidad
(mg/cápsula)	Nombre	(G)
QS	Nitrógeno, NF	C.S.
118,0	Etanol, deshidratado, USP, Prueba 200	118,0
2,0	Etanol, deshidratado, USP, Prueba 200	2,0
0,25	Butilhidroxitolueno, NF	0,25
704,75	El ácido oleico, NF	704,75
100,0	Ritonavir	100,0
10,0	Agua purificada, USP (destilada)	10,0
60,0	Aceite de Ricino Polioxilado 35, NF	60,0
5,000	Ácido Oleico, NF	5,000

- 15 Un tanque de mezclado y un recipiente adecuado se purgan con nitrógeno. Se pesan 118,0 g de etanol, se cubren con un manto de nitrógeno, y se mantienen para su uso posterior. La segunda alícuota de etanol (2 g) se pesa, y se mezcla con 0,25 g de hidroxitolueno butilado hasta que se aclara. La mezcla se cubre con un manto de nitrógeno y se mantiene. El tanque de mezclado principal se calienta a 28°C (sin sobrepasar 30°C). A continuación se cargan 704,75 g de ácido oleico en el tanque de mezclado. Se añaden a continuación 100,0 g de ritonavir al ácido oleico

mezclando. A continuación se añaden etanol/hidroxitolueno butilado al tanque de mezclado, seguido de los 118,0 g de etanol medidos 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 disolución se aclara (durante no menos de 30 minutos). Se raspa el ritonavir de los lados del recipiente, y se mezcla durante no menos de 30 minutos adicionales. Se cargan en el tanque 60,0 g de aceite de ricino polioxilado 35 y se mezcla hasta que se vuelve uniforme. La solución se almacena a 2-8°C hasta la encapsulación. Se introducen 1,0 g de la disolución en cada cápsula de gelatina blanda (troquel: 18 oblongo [18BE]; gel: 005L2DDXHB-EP; colorantes de gel: blanco 920P). Las cápsulas de gelatina blanda se secan a continuación, y se almacenan a 2-8°C.

### 10 **Ejemplo 10**

#### **Preparación de ABT-378/Norvir®(133,3/33,3 mg)**

#### **Cápsulas de gelatina blanda**

15 El siguiente protocolo se emplea en la preparación de 1000 cápsulas de gelatina blanda:

<b>Escala</b>		<b>Cantidad</b>
<b>(mg/cápsula)</b>	<b>Nombre</b>	<b>(g)</b>
C.S.	Nitrógeno, NF	C.S.
578,6	Ácido Oleico, NF	578,6
33,3	Ritonavir	33,3
64,1	Propilenglicol, USP	64,1
4,3	Agua, purificada, USP (destilada)	4,3
133,3	ABT-378	133,3
10,0	Ácido Oleico, NF	10,0
21,4	Aceite de Ricino Polioxilado 35, NF	21,4
10,0	Ácido Oleico, NF	10,0

20 Un tanque de mezclado y un recipiente adecuado se purgan con nitrógeno. A continuación se cargan 578,6 g de ácido oleico en el tanque de mezclado. El tanque de mezclado se calienta a 28°C (sin sobrepasar 31°C) y se inicia el mezclado. Se añaden a continuación 33,3 g de ritonavir a la mezcla con ácido oleico. El propilenglicol y el agua se añaden al tanque de mezclado, y se continúa mezclando hasta que la disolución es clara. Se añaden a continuación 133,3 g de ABT-378 al tanque de mezclado, y se continúa mezclando. A continuación se cargan en el tanque 10 g de ácido oleico y se mezcla hasta que la disolución es clara. Se añaden 21,4 g de Aceite de Ricino polioxilado 35, NF al tanque de mezclado, y se continúa mezclando, seguido de la adición de 10 g de Ácido Oleico, NF. Se recoge una muestra, y la disolución se almacena a 2-8°C hasta que la encapsulación. Se introducen 0,855 (+1 3%) g de la disolución en cada cápsula de gelatina blanda (troquel: 12BF; gel: L1.25DDXHBHM-EP; colorante en gel: Naranja 419T-EP). Las cápsulas de gelatina blanda son inspeccionadas y limpiadas a continuación, y se almacenan a 2-8°C.

### 30 **Ejemplo 11**

#### **Protocolo para la Biodisponibilidad Oral**

35 Los perros (perros Beagle, sexos mixtos, con un peso de 7-14 kg) se mantuvieron en ayunas durante una noche antes de la dosificación, pero se les permitió agua ad libitum. Cada perro recibió una dosis subcutánea de 100 mg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación. Cada perro recibió una sola forma de dosificación correspondiente a una dosis de 5 mg/kg del fármaco. La dosis estuvo seguida de aproximadamente 10 mililitros de agua. Las muestras de sangre se obtuvieron de cada animal antes de la dosificación y 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de la administración del fármaco. El plasma se separó de los glóbulos rojos mediante centrifugación y se congelaron (-30°C) hasta su análisis. Las concentraciones de fármaco de origen se determinaron mediante HPLC de fase inversa con detección UV a baja longitud de onda después de la extracción líquido-líquido de las muestras de plasma. El área bajo la curva del fármaco de origen se calculó mediante el método trapezoidal en el transcurso de tiempo del estudio. La biodisponibilidad absoluta de cada composición de ensayo se calculó comparando el área bajo la curva después de la dosificación oral con la obtenida a partir de una sola dosis intravenosa. Cada cápsula o composición de la cápsula se evaluó en un grupo que contenía al menos seis perros; los valores registrados son promedios para cada grupo de perros.

**Realizaciones Adicionales de la invención**

5 En una realización adicional, preferiblemente el disolvente en la composición de la invención comprende (1) un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total; (2) propilenglicol en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 12% en peso de la disolución total; y (3) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,5% en peso de la disolución total.

10 En otra realización, el disolvente comprende (1) ácido oleico en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total; (2) propilenglicol de en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 12% en peso de la disolución total; y (3) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,5% en peso de la disolución total.

15 De acuerdo con una realización adicional, la composición comprende preferiblemente:

- (a) ritonavir y ABT-378 en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 45% en peso de la disolución total;
- (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende (i) ácido oleico en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 99% en peso de la disolución total y (2) propilenglicol en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 15 % en peso de la disolución total, y
- 20 (c) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,5% en peso de la disolución total.

De acuerdo con otra realización, la composición comprende preferiblemente:

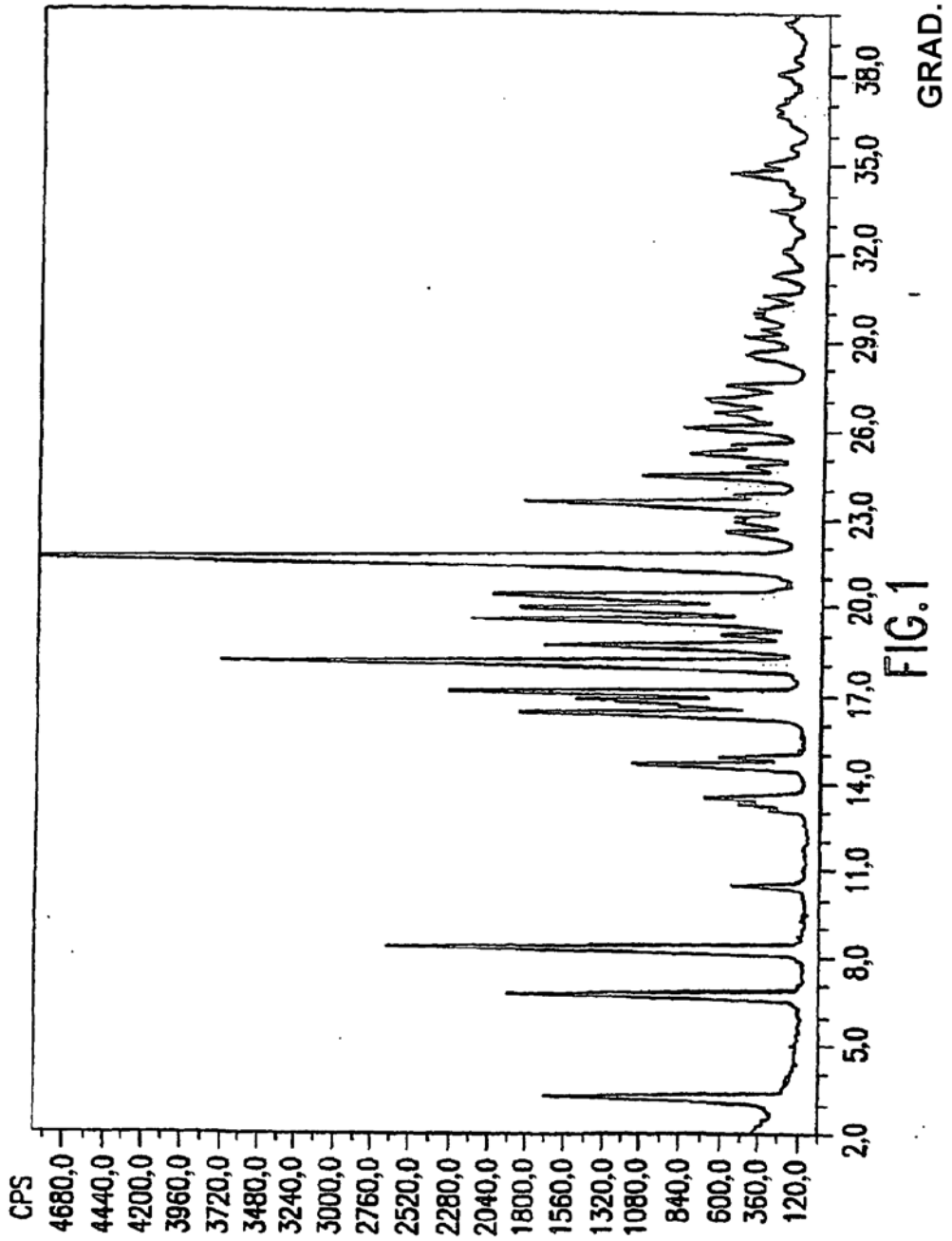
- 25 (a) ritonavir y ABT-378 en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 45% en peso de la disolución total,
- (b) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende (1) ácido oleico en una cantidad de aproximadamente 70% a aproximadamente 75% en peso de la disolución total; y (2) glicol de propileno en una cantidad de aproximadamente 1% aproximadamente 8% en peso de la disolución total; y
- 30 (c) agua en una cantidad de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 1,5% en peso de la disolución total.

En la última realización, preferiblemente la disolución se encapsula en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC).



**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)-amino)-2-(N-((5-tiazolil)metoxycarbonil)amino)-1,6-difenil-3-hidroxihexano solubilizado (ritonavir), o una combinación de ritonavir solubilizado y (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-(2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano (ABT-378), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en una disolución que comprende:
- 5 un medio y/o un ácido graso de cadena larga o una mezcla de los mismos;  
un alcohol farmacéuticamente aceptable;
- 10 agua; y  
opcionalmente, un tensioactivo farmacéuticamente aceptable;
- donde dicho alcohol farmacéuticamente aceptable no es etanol cuando dicho ácido graso es un ácido graso de cadena larga o una mezcla de ácidos grasos de cadena larga.
- 15 2. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, donde dicho medio y/o ácido graso de cadena larga es el ácido oleico.
3. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, donde dicho tensioactivo es aceite de ricino Polioxilado 35.
- 20 4. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 donde la disolución está encapsulada en una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la disolución contiene de 0,4% a 3,5% en peso de la disolución total de agua.
- 25 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la disolución contiene de 0,4% a 2,0% en peso de la disolución total de agua.
- 30 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la disolución contiene de 0,4% a 1,5% en peso de la disolución total de agua.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la disolución contiene aproximadamente 1% en peso de la disolución total de agua.



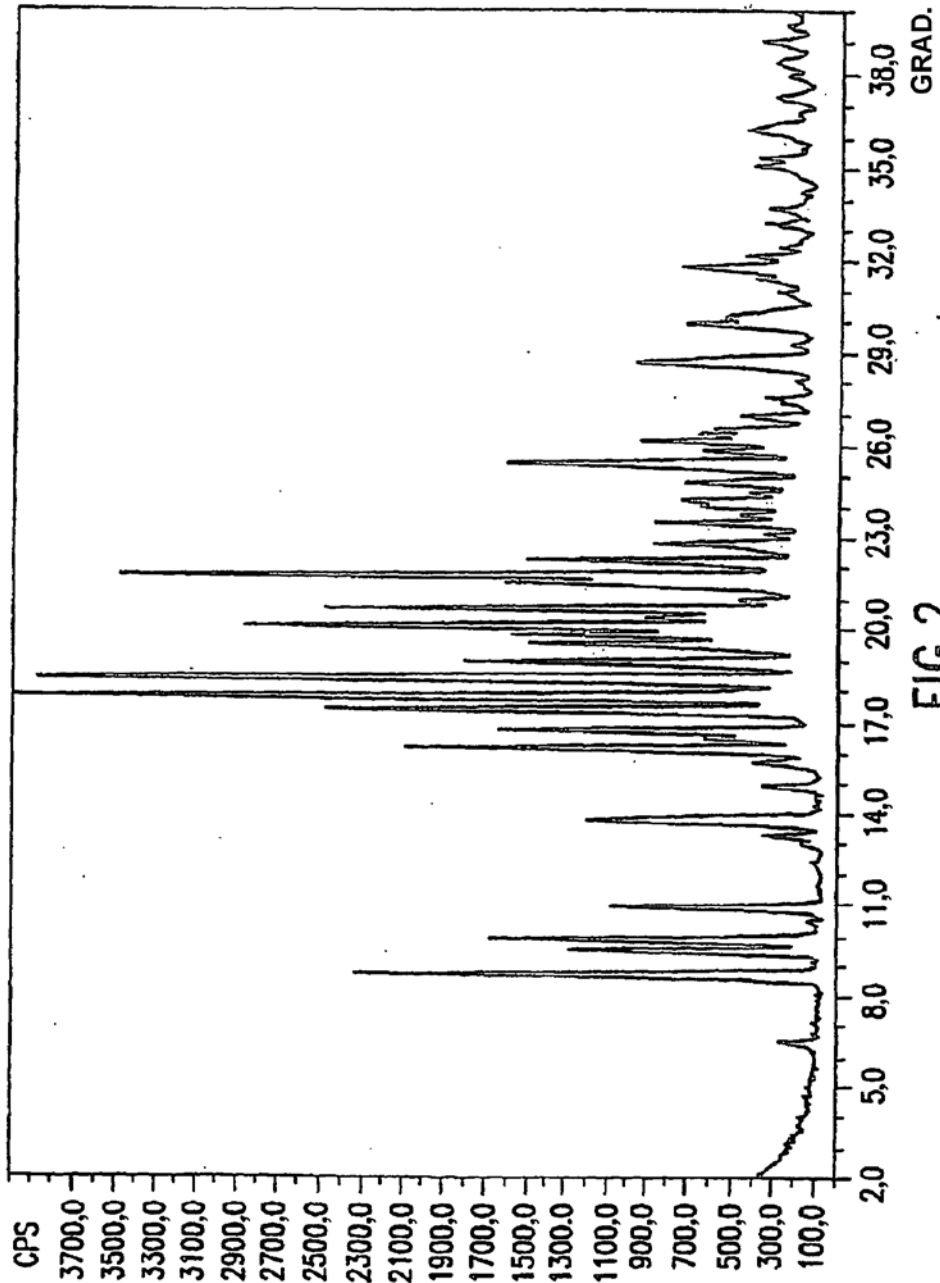


FIG.2

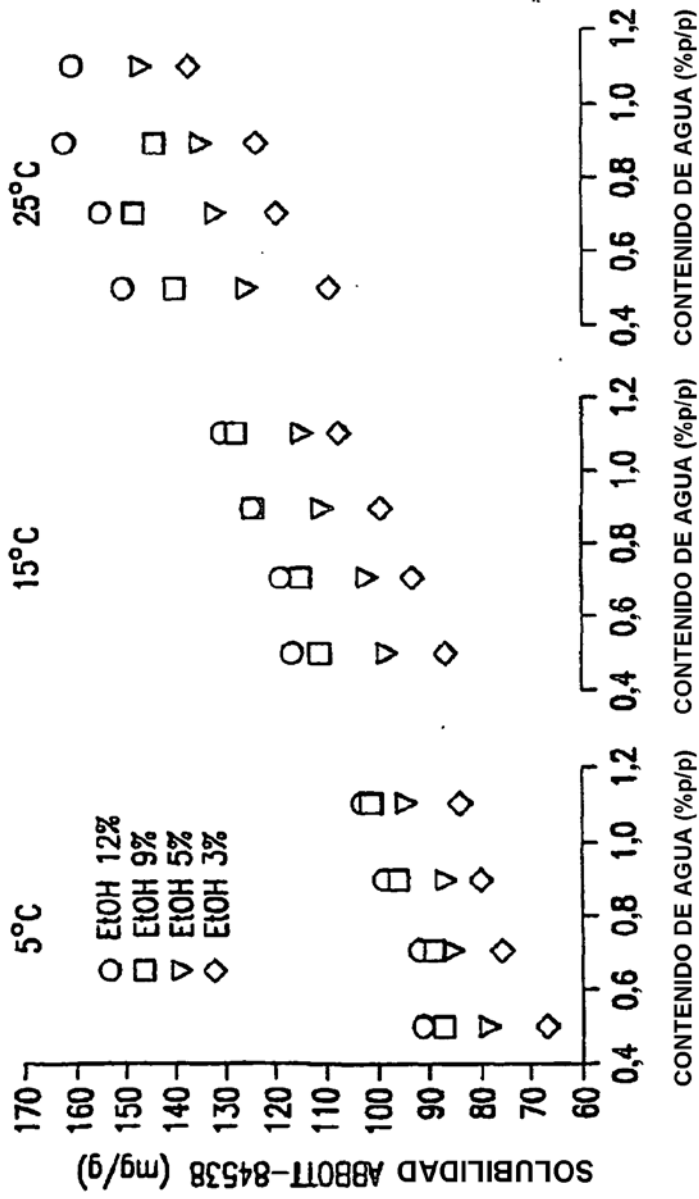
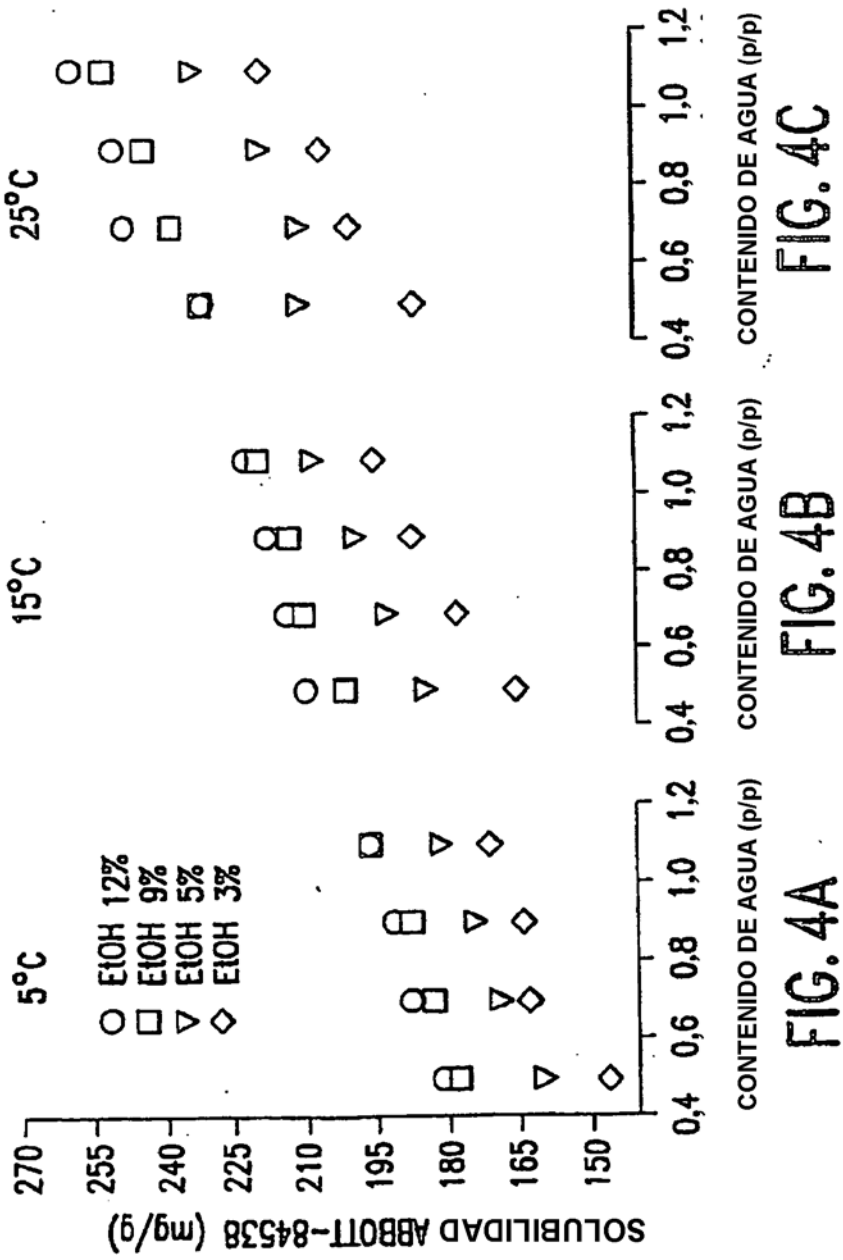


FIG. 3A

FIG. 3B

FIG. 3C



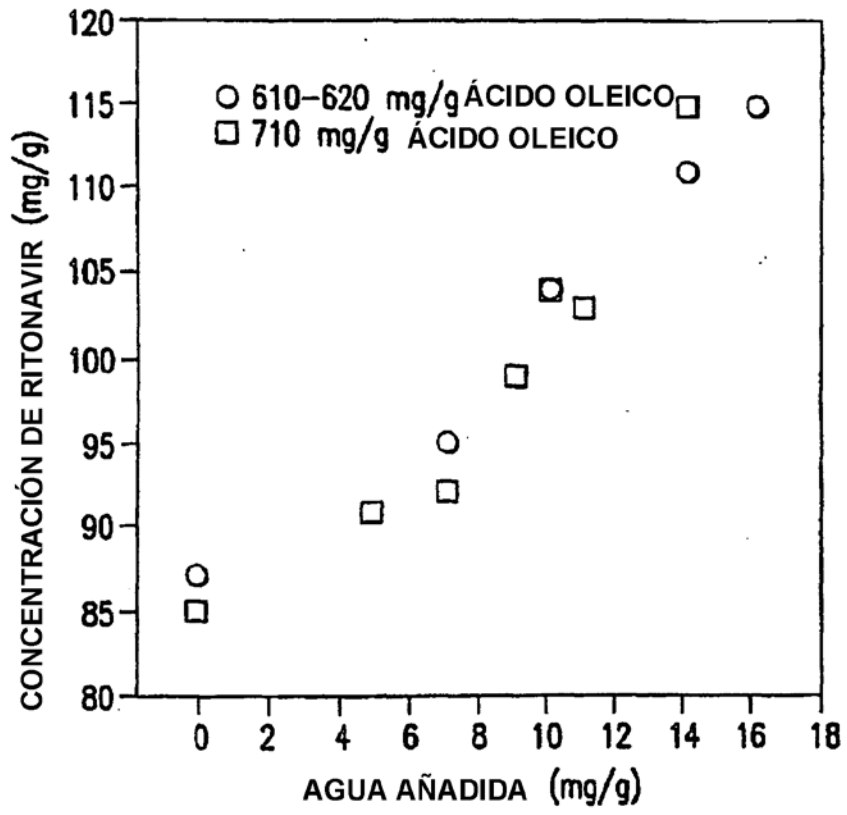


FIG.5

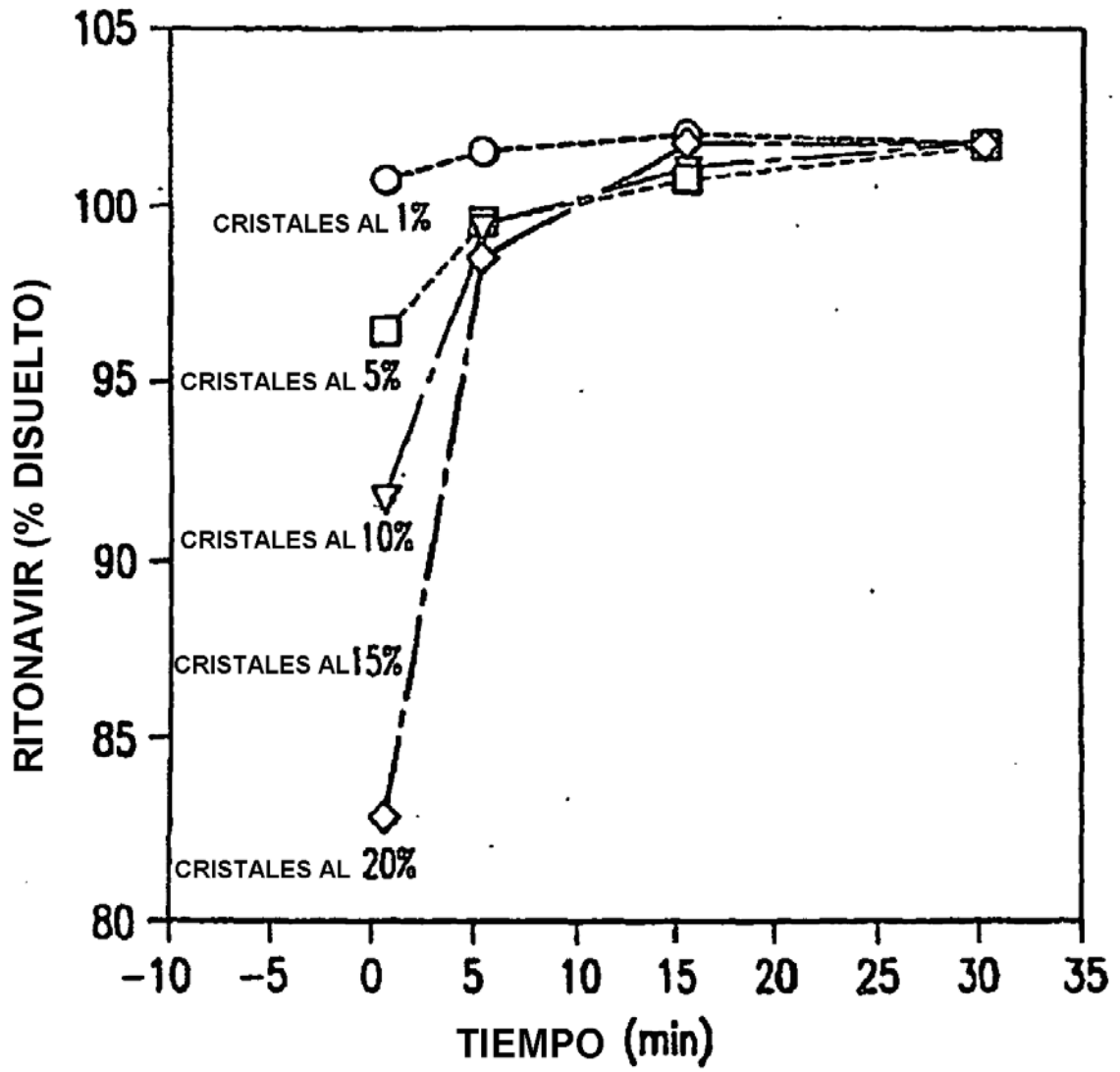


FIG.6

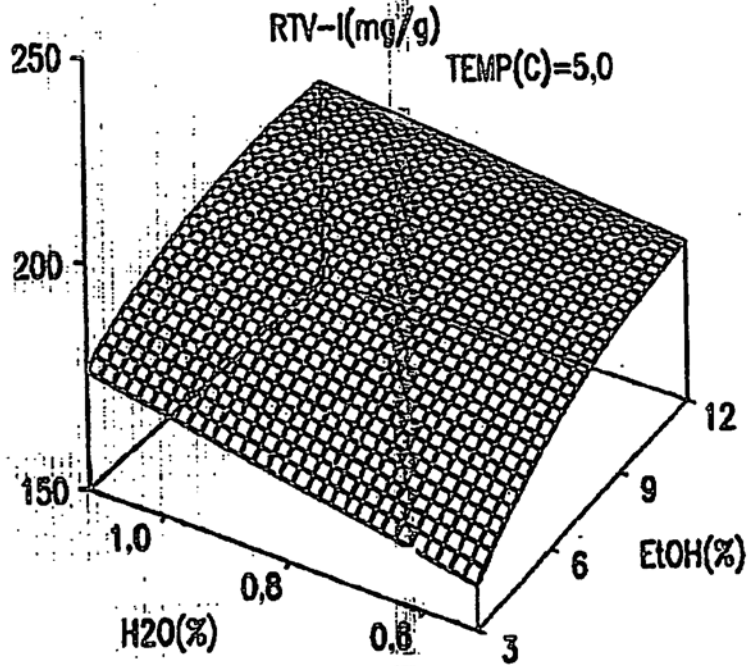


FIG. 7A

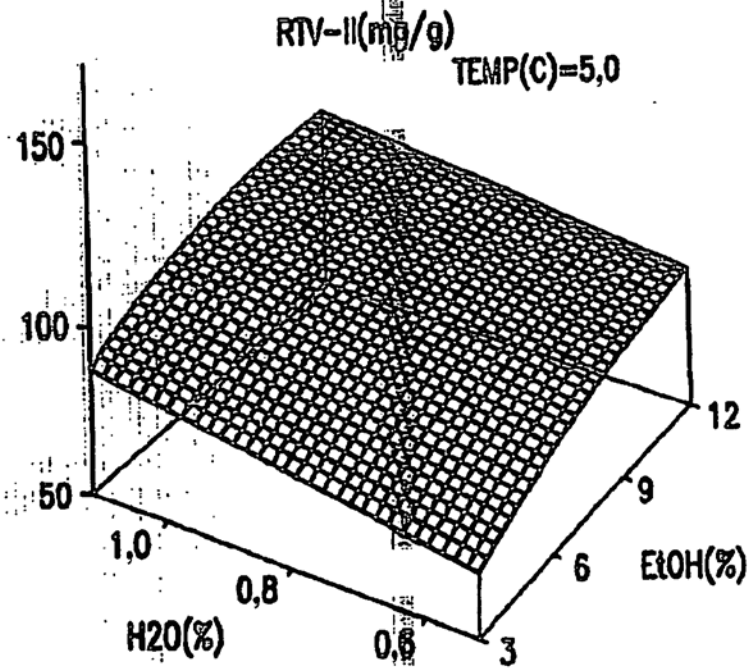


FIG. 7B



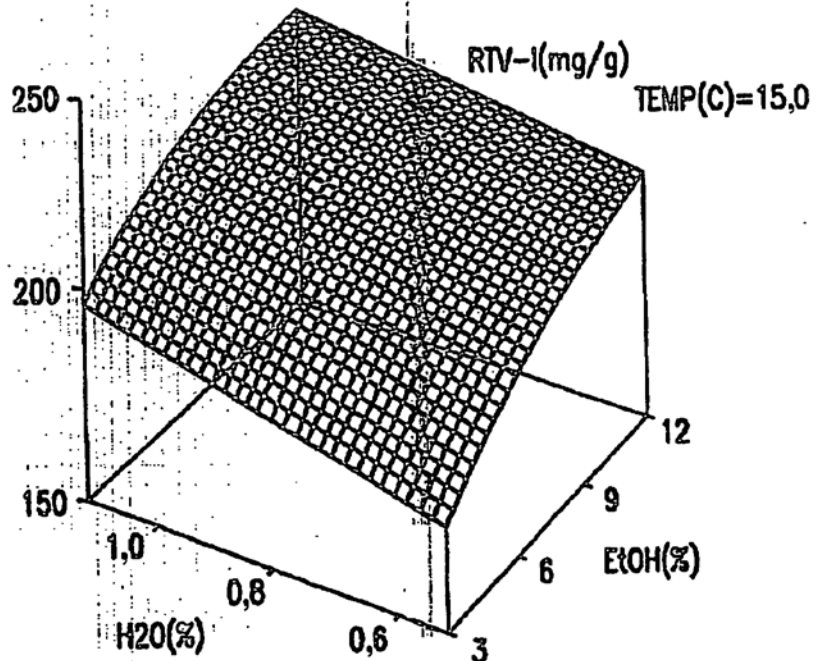


FIG. 7C

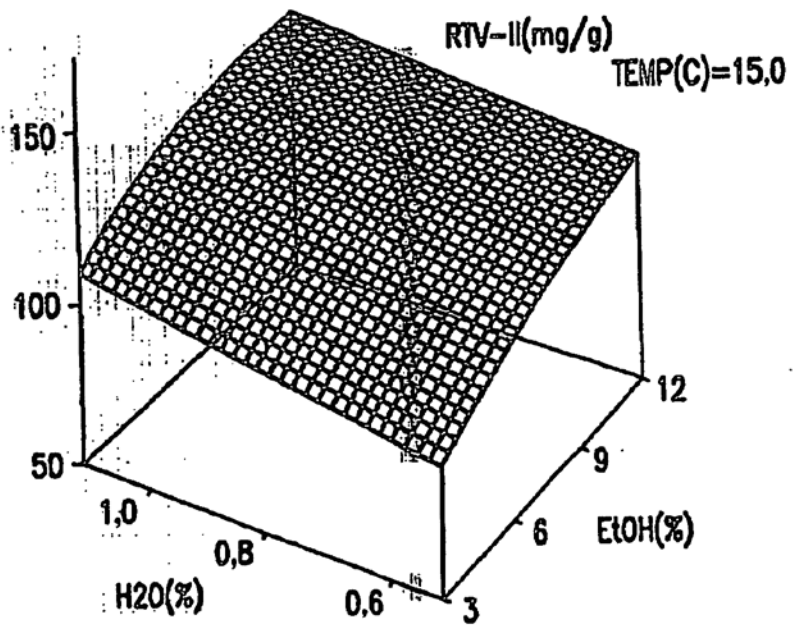


FIG. 7D

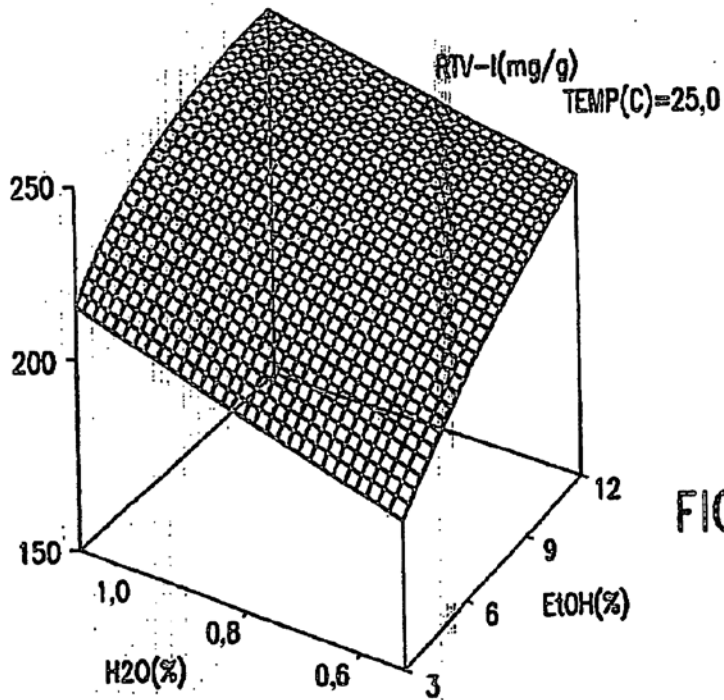


FIG. 7E

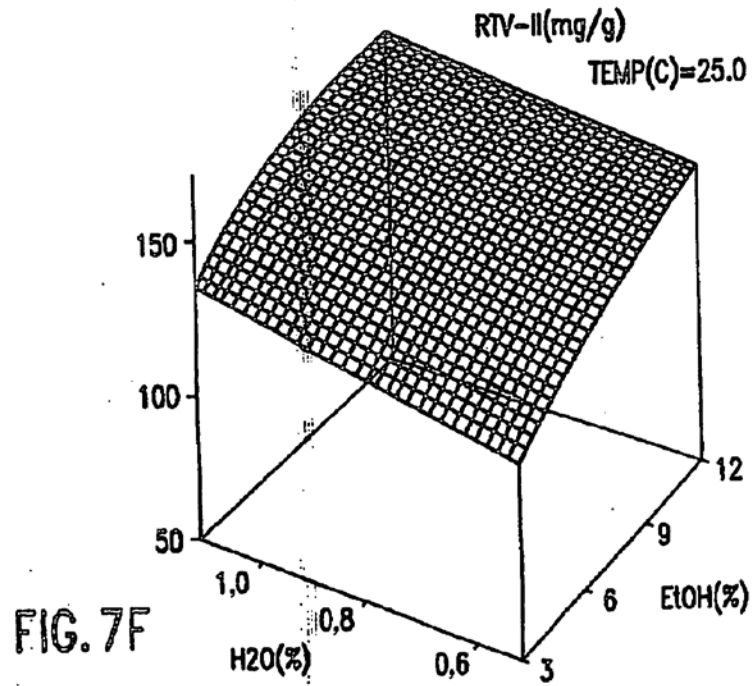


FIG. 7F