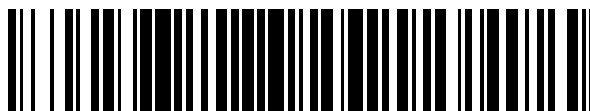


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 136**

51 Int. Cl.:
A61K 31/426 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05799880 .9**
96 Fecha de presentación: **28.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1800681**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54 Título: **Una composición farmacéutica sólida que comprende al tiazolil metil ester del ácido [5S-(5R*,8R,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico y a un procedimiento para prepararla**

30 Prioridad:
28.09.2004 AR P040103504

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2012

73 Titular/es:
**COLL FARMA S.L. (100.0%)
FREDERIC MOMPOU 3º, 4TO. A1
08960 SAN JUST DESVERN, BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:
**ZINI, ELVIRA BEATRIZ;
RODRÍGUEZ, FERNANDO JAVIER y
PAGANITTS, CECILIA**

74 Agente/Representante:
RUO, Alessandro

ES 2 390 136 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

Una composición farmacéutica sólida que comprende al tiazolil metil ester del ácido [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico y a un procedimiento para prepararla.

5 [0001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende al tiazolil metil ester del ácido [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico y a un procedimiento para prepararla.

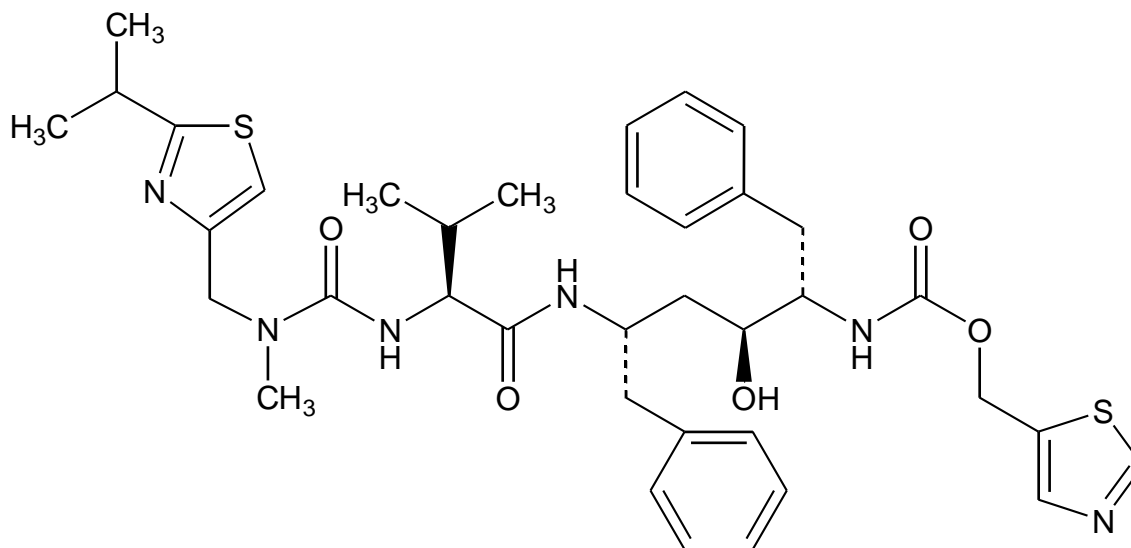
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0002] Los compuestos farmacéuticamente activos pueden suministrarse en una variedad de formas, por ejemplo en cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, comprimidos, etc. En todas estas formas, la selección de los excipientes adecuados es un requisito fundamental para asegurar una buena biodisponibilidad del compuesto terapéuticamente activo.

15 [0003] Se ha determinado que los compuestos que inhiben la proteasa del HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) *in vitro* e *in vivo* son útiles para inhibir las infecciones causadas por este virus y por consiguiente, que son útiles para el tratamiento del SIDA. Los compuestos que inhiben la proteasa del HIV, típicamente, se caracterizan por tener una biodisponibilidad escasa y por lo tanto, existe una necesidad concreta de desarrollar nuevas formas mejoradas para la dosificación oral de los mismos.

20 [0004] En particular, el compuesto [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metil-etil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8, 11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetra-azatridecan-13-oico, ha demostrado ser particularmente efectivo como inhibidor de la proteasa (PI) del HIV. En la actualidad, su uso más difundido es el de potenciador farmacológico (en idioma inglés "booster"). Esto se debe a que cuando se lo administra de manera conjunta con otros PI's (inhibidores de proteasa), los niveles plasmáticos se ven aumentados, causando en algunos casos la reducción de las dosis a administrar.

25 [0005] Ritonavir es el nombre genérico que recibe el compuesto 5S-(5R*,8R*,10R*, 11R*)]-10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid 5-thiazolylmethyl ester (Sinónimos: (2S,3S,5S)-5-[N-[N-[[N-methyl-N-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]amino]carbonyl]valinyl] amino]-2-[N-[(5-thiazolyl)methoxycarbonyl]amino]-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexane, A-84538 ; Abbott 84538; ABT-538, CAS Registry number: [155213-67-5]), el cual responde a la siguiente fórmula estructural:



30

[0006] Este compuesto habría sido originalmente revelado en Estados Unidos en las siguientes patentes:

35 **US 5,541,206**: "Retroviral protease inhibiting compounds" invocando como primera prioridad a la **US1989000355945** del 23 de mayo de 1989. Las patentes **US 5,635,523**: "Retroviral protease inhibiting compounds", **US 5,648,497**: "Retroviral protease inhibiting compounds" y **US 5,674,882**: "Retroviral protease inhibiting compounds" son continuaciones de la patente arriba mencionada.

Patente **US 5,846,987**: "Retroviral protease inhibiting compounds" concedida el 08 de diciembre de 1998 invocando como primera prioridad la **US1992000998114** del 29 de diciembre de 1992. Patente **US 5,886,036**: "Retroviral protease inhibiting compounds" es una continuación de esta última.

[0007] Por otra parte, la patente **US 5,948,436**: “Pharmaceutical composition” concedida el 07 de septiembre de 1999 invocando como primera prioridad **US19931993120886** del 13 de septiembre de 1993, revela una composición farmacéutica que comprende **RITONAVIR**.

5 **[0008]** Aún cuando se ha demostrado ampliamente la utilidad del compuesto arriba mencionado, el ritonavir presenta el inconveniente que no resulta fácil su disolución en medios acuosos, lo que finalmente puede afectar su biodisponibilidad.

10 Hasta la fecha, se ha descrito en la literatura que este compuesto presenta al menos dos formas polimórficas, denominadas como “polimorfo 1” y “polimorfo 2”. Recientemente, la solicitud de patente US 2004/0024031 A1 reveló otras formas cristalinas de ritonavir (polimorfos 3, 4 y 5) y métodos de tratamiento que los emplea. Dicho documento también revela composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas de ritonavir arriba mencionadas. No obstante, dicha solicitud de patente no revela como obtener una composición farmacéutica sólida que resuelva los inconvenientes de solubilidad de la forma 1 de ritonavir, así como tampoco revela el uso de silicatos de un metal alcalino en composiciones farmacéuticas solidas.

15 **[0009]** Para tratar de salvar este inconveniente y lograr una biodisponibilidad del compuesto activo que sea predecible y reproducible entre distintos lotes de medicamentos, se ha sugerido la utilización de ácidos grasos de cadena larga o de una mezcla de un ácido de cadena larga y un alcohol a los que opcionalmente puede adicionarse un surfactante. Por ejemplo, la solicitud de patente argentina **P970105444** revela una composición farmacéutica en forma de solución que comprende: a) un inhibidor de la proteasa del HIV o una combinación de compuestos inhibidores del HIV, b) un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable o
20 una mezcla de un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable y un alcohol farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, c) un surfactante farmacéuticamente aceptable.

[0010] De acuerdo con lo revelado en dicha patente, la composición (la cual se encuentra en solución y podría ser utilizada, por ejemplo, en cápsulas de gelatina blandas) tendría una biodisponibilidad mejorada cuando se la compara con la que podría obtenerse con las formas farmacéuticas sólidas conocidas y las suspensiones estándares.

25 **[0011]** No obstante, la formulación revelada en la solicitud de patente argentina **P970105444** presenta un grave inconveniente: posee efectos secundarios indeseables. Esto se debe principalmente a que tanto los ácidos grasos de cadena larga como los alcoholes, los cuales son esenciales en dicha formulación, presentan gran intolerancia hepática. Esta inconveniencia se ve incrementada debido al hecho que los pacientes a ser tratados con dicha formulación son aquellos que están afectados por el virus del HIV.

30 **[0012]** Por otra parte, la elaboración de cápsulas de gelatina blanda presenta entre otras, las siguientes desventajas: necesita el empleo de tecnología, equipo y procedimientos más costosos y complicados. Además, la tecnología para elaborar cápsulas de gelatina blanda requiere de procedimientos más largos y complejos, lo que resulta en un costo de elaboración mayor.

35 **[0013]** Por otro lado, para poder obtener la aprobación para comercializar un medicamento por la autoridad regulatoria, es también necesario demostrar que la formulación del ingrediente activo alcanzará un resultado reproducible en los distintos pacientes. Por ejemplo, en el caso de las formulaciones sólidas en forma de comprimidos es necesario demostrar que las mismas se desintegran y disuelven en un período determinado de tiempo, hasta una dada concentración.

40 **[0014]** Es así que en la actualidad, el ritonavir se encuentra comercializado únicamente como un medicamento en forma de cápsulas blandas y solución oral bajo el nombre comercial de *Norvir*®.

45 Por otro lado, la solicitud de patente WO 95/09614 revela una composición que comprende dióxido de silicio como un absorbente aceptable. Dicho documento no revela el uso de silicatos de un metal alcalino en una composición farmacéutica sólida con el objetivo de mejorar la solubilidad del ritonavir. Además, las composiciones farmacéuticas comprendidas en WO 95/09614 pueden contener una alta cantidad de aceites agregados, los cuales pueden causar intolerancia gástrica.

Así mismo, la solicitud de patente WO 00/25784 revela el uso de ritonavir para mejorar la farmacocinética del tripanavir. Dicho documento no revela una composición farmacéutica con una biodisponibilidad mejorada del ritonavir que comprenda un silicato de un metal alcalino, ni el uso de dicho compuesto para permitir la penetración de ritonavir en los fluidos gástricos.

50 A su vez, la solicitud de patente JP 2006056781 revela un proceso de preparación de una composición farmacéutica donde se mejora la biodisponibilidad de la droga mezclándola en solución con un material poroso. De este modo, la droga se puede depositar sobre este material, solidificar sobre él y tomar su forma, dándole así una mayor superficie para mejorar su biodisponibilidad. Sin embargo, aunque la solicitud JP 2006056781 use ritonavir y silicato de calcio en su realización preferida (ver Ejemplo 11), se refiere explícitamente al uso de ácidos grasos para hacer posible la absorción oral. Así mismo, el proceso descrito en JP 2006056781 puede poner en riesgo la estabilidad del ritonavir,
55 porque cuando éste solidifica puede precipitar en una forma polimórfica diferente, y la forma polimórfica es crítica para

su biodisponibilidad. Adicionalmente, JP 2006056781 no revela un proceso donde el ritonavir se mantenga bajo el estado sólido durante todo el procedimiento de elaboración.

[0015] Por lo tanto, existe la necesidad de producir composiciones farmacéuticas sólidas que contengan ritonavir, adecuadas para la administración en seres humanos y animales, que presenten propiedades químicas y físicas de conformidad con las exigencias de las Autoridades Regulatorias de medicamentos nacionales e internacionales y que no posean las desventajas reveladas más arriba.

[0016] Por ello, la presente invención provee una forma farmacéutica sólida que posee una adecuada biodisponibilidad, una adecuada estabilidad física y química y que puede ser preparada utilizando una tecnología menos costosa y menos complicada que la necesaria para la elaboración de cápsulas blandas.

[0017] Sorprendentemente, hemos encontrado ahora que es posible obtener una formulación farmacéutica sólida que contiene ritonavir mediante un procedimiento simple que resuelve los problemas del arte previo. Dicho procedimiento comprende la preparación de un granulado por vía húmeda o seca, el cual puede ser utilizado para fabricar comprimidos con o sin cubierta, cápsulas rígidas y suspensión extemporánea.

Breve descripción de la invención

[0018] La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica sólida que comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición. En particular, esta composición sólida está libre de ácidos grasos y alcohol. El alcohol empleado es evaporado durante el proceso de elaboración. La invención está definida al igual que sus reivindicaciones.

[0019] Por otra parte, la invención también se relaciona con un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir que comprende una etapa de amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el tiempo de agregado del solvente. En particular, dicho procedimiento comprende una etapa de amasado donde el tiempo de agregado del solvente de granulación es mayor a 4 minutos, donde la velocidad de agregado del solvente de granulación está dentro del rango comprendido entre alrededor de 300 mg/minuto y alrededor de 500 mg/minuto y donde la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 20 y alrededor del 60 % p/p.

Descripción de la invención

[0020] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende excipientes particulares que mejoran la humectación del ritonavir para favorecer su disolución. Estos excipientes pueden seleccionarse entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice. De preferencia, la composición sólida de ritonavir de la invención comprende ritonavir y silicato de calcio, seleccionado como un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición. El silicato de calcio seleccionado posee una densidad menor a 0.35 g/cm^3 . Este valor de densidad es tal que permite obtener una formulación farmacéuticamente aceptable, ya que los silicatos u óxidos de sílice que poseen valores mayores de densidad, con el agregado de agua, endurecen de una manera que los hace imprácticos de ser utilizados en composiciones orales.

[0021] El simple hecho que la composición no contiene ácidos grasos ni alcohol, permite una mejor aceptación del paciente. Esto se debe, entre otras cosas, a que la cantidad diaria de ácidos grasos que consume un paciente bajo tratamiento con Norvir®, provoca el efecto obviamente indeseable de producir trastornos intestinales y en particular provoca una evacuación frecuente de heces acuosas (diarrea).

[0022] Asimismo, además de la importante ventaja arriba mencionada, la composición sólida conteniendo ritonavir de la invención presenta la ventaja de poseer una estabilidad mejorada cuando se la compara con las formulaciones líquidas del arte previo. Esto se debe a que, como es sabido por el experto en la técnica y puede encontrarse en la bibliografía técnica relacionada, existiría una mayor posibilidad de que se produzcan reacciones indeseables en solución que en estado sólido. De hecho, la composición de la invención se mantiene estable durante al menos 24 meses en cadena de frío, esto es, se mantiene estable durante mucho más tiempo que el producto comercializado con el nombre comercial de *Norvir*®. Más aún, debido a su gran estabilidad, la composición de la invención se mantiene estable a temperatura ambiente durante al menos 12 meses. Finalmente, y no menos importante resulta ser que la composición es estable química y físicamente aun cuando se utiliza como materia prima activa al así denominado "polimorfo 1" de ritonavir.

[0023] La composición sólida de la invención se prefiere en forma de cápsula de gelatina dura, comprimido o granulado para suspensión extemporánea. No obstante, la formulación en forma de comprimido recubierto también es deseable. De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica sólida puede comprender ritonavir en combinación con al menos una sustancia terapéuticamente activa diferente de este último.

[0024] Particularmente, mediante la composición farmacéutica de la invención, es posible obtener una composición sólida de ritonavir con biodisponibilidad mejorada, la cual puede ser bioequivalente a, o tener mejor biodisponibilidad

que las composiciones en solución que contienen ácidos grasos, pero de tamaño final más pequeño, lo que permitiría también una mejor aceptación por parte de los pacientes.

5 [0025] En particular, la presente invención provee formulaciones sólidas de ritonavir que presentan una disolución de al menos el 75% luego de 15 minutos (medio de disolución utilizado: de 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 100 rpm en equipo de disolución n°:1 (USP)).

[0026] La composición farmacéutica sólida de la invención puede ser obtenida mediante un procedimiento seguro en el cual el ritonavir se granula tanto por vía húmeda como por vía seca con excipientes adecuados que facilitan su humectación.

10 [0027] Es por lo tanto, otro de los objetos de la invención, un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir que comprende las etapas de granular y mezclar y opcionalmente una etapa intermedia que comprende mezclar. Dependiendo de la forma farmacéutica final que se tenga la intención de producir, el procedimiento puede incluir compresión, recubrimiento, encapsulado y/o dosificado.

15 [0028] En particular, otro objeto de la presente invención es proveer un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir que comprende una etapa de amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el tiempo de agregado del solvente. De preferencia, el procedimiento de la invención comprende una etapa de amasado donde el tiempo de agregado del solvente de granulación es mayor a 4 minutos, donde la velocidad de agregado del solvente de granulación está comprendido dentro del rango de entre alrededor de 300 mg/minuto y alrededor de 500 mg/minuto y donde la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 20 y alrededor del 60 % p/p. Más preferentemente aún, en la etapa de amasado, la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 35 y alrededor del 40 % p/p.

20 [0029] Para mejores resultados, de manera preferencial, la etapa de amasado se realiza durante un período de entre alrededor de 5 y alrededor de 7 minutos, y debe utilizarse como solvente de granulación una mezcla de etanol agua 70-30 p/p, en el cual se encuentra previamente disuelto el aglutinante.

25 [0030] Mientras un determinado número de formas de presentación de la presente invención se encuentran aquí descritas, es evidente que lo ejemplificado puede alterarse para proporcionar otras composiciones sólidas que utilizan las formulaciones y los procedimientos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el ámbito de aplicación de la presente invención incluye todas las formas sólidas alternativas y variaciones que se encuentran definidas en la descripción precedente y en la ejemplificación y reivindicaciones que se incluyen a continuación. Así, la invención no deberá considerarse como limitada a las formulaciones específicas que se presentan aquí a título de ejemplo.

EJEMPLOS DE REALIZACIONES CONTEMPLADAS POR LA SIGUIENTE INVENCION:

Ejemplo 1:

Composición farmacéutica sólida de ritonavir:

35 [0031]

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,2 mg
Kollidón CL	20,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	10,0 mg
Tabletose 80	244,8 mg
Starch 1500	20,0 mg
Estearato de magnesio	4,0 mg
Solvente de Granulación	N.C. (compresión directa)
<i>Total del núcleo</i>	<i>400,0 mg</i>

Ejemplo 2:

Composición farmacéutica sólida conteniendo 100 mg de ritonavir:

[0032]

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	46,5 mg
Kollidón CL	46,5 mg
Kollidón VA 64	4,5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>200,0 mg</i>

5

Ejemplo 3:

[0033]

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	46,5 mg
Kollidón CL	46,5 mg
Kollidón VA 64	4,5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>200,0 mg</i>

10 Ejemplo 4:

[0034]

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Kollidón VA 64	20,0 mg
Almidón de Maiz	492,0 mg

ES 2 390 136 T3

Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>1000,0 mg</i>

Ejemplo 5:

[0035]

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Lactosa monohidrato	492,0 mg
PVP K30	20,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>1000,0 mg</i>

5

Ejemplo 6:

[0036]

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Lactosa monohidrato	492,0 mg
Kollidón VA 64	20,0 mg
Almidón de Maiz	246,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>1000,0 mg</i>

Ejemplo 7:

[0037]

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Lactosa monohidrato	123,0 mg
Kollidón VA 64	20,0 mg
Almidón de Maiz	369,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>1000,0 mg</i>

5 Ejemplo 8:

[0038]

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Kollidón VA 64	20,0 mg
Almidón de Maiz	492,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>1000,0 mg</i>

Ejemplo 9 Comparación con el producto de Abbott

10 [0039]

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Etanol	136,75 mg

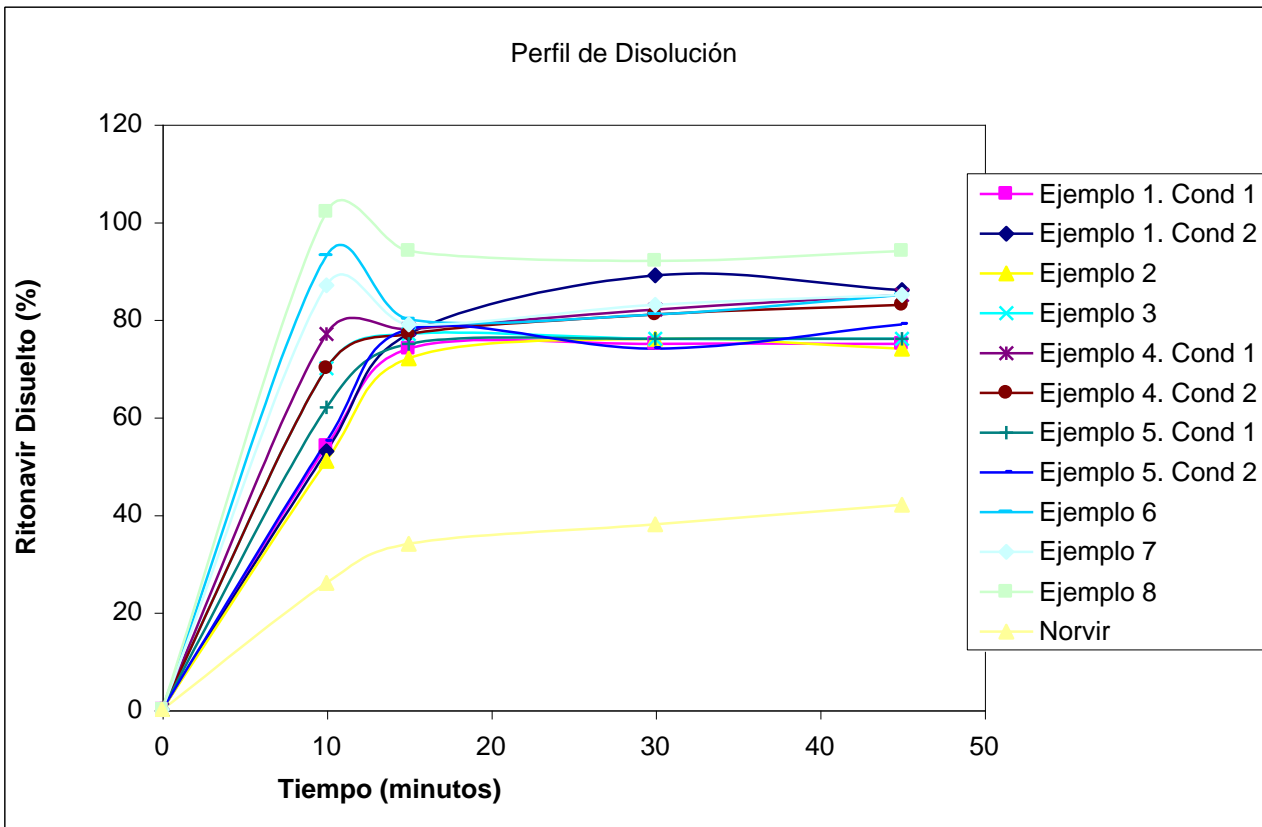
Aceite de ricino de polioxilo 35	120,0 mg
Propilenglicol	50,0 mg
Triglicéridos de cadena mediana	36,0 mg
Polisorbato 80 y 30	36,0 mg
Ácido cítrico	30,75 mg
Glicéridos poliglicolizados saturados	260,0 mg
<i>Total de la cápsula</i>	<i>769,5 mg</i>

Ejemplo 10: Ensayo de disolución.

[0040] Ensayo comparativo de composiciones farmacéuticas de ritonavir de acuerdo con la invención y el producto comercial Norvir®.

- 5 1) Condición "1": Medio: Agua
 Aparato: Cestas
 Velocidad: 100 rpm
- 2) Condición "2": Medio: HCl 0,1N
 Aparato: Paletas
 Velocidad: 50 rpm

10



Ejemplo 11:

[0041] Procedimiento para elaborar un granulado de ritonavir de acuerdo con la invención.

5 **[0042]** El ritonavir se tamiza para homogenizar el tamaño de partícula hasta un tamaño comprendido entre 100 µm y 1000 µm. Por la misma malla se tamiza una cantidad de silicato de calcio, polivinil pirrolidona y lactosa monohidrato. Se mezcla en un mezclador de polvo adecuado durante el tiempo y la velocidad suficiente como para garantizar homogeneidad y prevenir la formación de polvos muy finos.

[0043] La mezcla se granula en un equipo adecuado, utilizando crospovidona disuelta en una mezcla de alcohol etílico-agua. Esta proporción puede variar dependiendo del granulador a emplear. Las variables de granulación se ajustan para obtener un granulado cuya superficie específica garantice un buen mojado.

10 **[0044]** El granulado se seca empleando tanto un lecho fluido como un secador estático, dependiendo de la tecnología de granulación escogida.

[0045] El granulado obtenido se mezcla con polivinil pirrolidona y estearato de magnesio. Si corresponde, puede agregarse además un conservante, edulcorante, saborizante y colorante.

15 **[0046]** Se tamiza luego por una malla adecuada, la que se escogerá de acuerdo a la forma farmacéutica en la cual va a ser empleado este granulado.

Ejemplo 12:

[0047] Procedimiento para la elaboración de un granulado de ritonavir de acuerdo con la invención.

20 **[0048]** El ritonavir se tamiza para homogenizar el tamaño de partícula hasta un tamaño comprendido entre alrededor de 100 µm y alrededor de 1000 µm. Por la misma malla se tamiza una cantidad de silicato de calcio, polivinil pirrolidona y almidón de maíz. Se mezcla en un mezclador de polvo adecuado durante el tiempo y la velocidad suficiente como para garantizar homogeneidad y evitar la formación de polvos muy finos.

[0049] La mezcla se granula en un equipo adecuado, utilizando crospovidona disuelta en una mezcla de alcohol etílico-agua, cuya proporción puede variar dependiendo del granulador a emplear. Se ajustan las variables de granulación para obtener un granulado cuya superficie específica garantice un buen mojado.

25 **[0050]** El granulado se seca empleando un lecho fluido o un secador estático, dependiendo de la tecnología de granulación escogida.

[0051] El granulado obtenido se mezcla con polivinil pirrolidona y estearato de magnesio. Si corresponde, se agrega además un conservante, edulcorante, saborizante y colorante.

30 **[0052]** Se tamiza luego por una malla adecuada, la que se escogerá de acuerdo a la forma farmacéutica en la cual va a ser empleado este granulado.

Ejemplo 13: Ensayo de estabilidad

35 **[0053]** Se realizó un ensayo de estabilidad física en el cual se mantuvo composiciones farmacéuticas de acuerdo con los ejemplos 1 a 9 durante 6 meses bajo condiciones de stress a 40°C de temperatura y 75 % de humedad relativa. No se observaron cambios significativos en la composición química, apariencia física ni en la disolución de las composiciones.

Ejemplo 14: Ritonavir 50 mg + Lopinavir 200 mg

[0054]

40

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	50,0
Lopinavir	mg	200,0
Silicato de calcio	mg	60,0

ES 2 390 136 T3

Kollidón CL	mg	60,0
Almidón de Maíz	mg	140,0
Kollidón VA 64	mg	10,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	75,0
Estearato de Magnesio	mg	5,0
Peso x Núcleo	mg	600,0

Ejemplo 15: Ritonavir 100 mg + Lopinavir 400 mg

[0055]

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	100,0
Lopinavir	mg	400,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	280,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	150,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1200,0

5

Ejemplo 16: Ritonavir 50 mg + Saquinavir 500 mg

[0056]

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	50,0
Saquinavir	mg	500,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	260,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	120,0

ES 2 390 136 T3

Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1200,0

Ejemplo 17: Ritonavir 50 mg + Indinavir 400 mg

[0057]

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	50,0
Indinavir	mg	400,0
Silicato de calcio	mg	130,0
Kollidón CL	mg	130,0
Almidón de Maíz	mg	300,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	160,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1200,0

5

Ejemplo 18: Ritonavir 100 mg + Tenofovir 300 mg

[0058]

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	100,0
Tenofovir	mg	300,0
Silicato de calcio	mg	130,0
Kollidón CL	mg	130,0
Almidón de Maíz	mg	310,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	200,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1200,0

Ejemplo 19: Ritonavir 100 mg + Amprenavir 600 mg

10

[0059]

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	100,0
Amprenavir	mg	600,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	200,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	130,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1300,0

Ejemplo 20: Ritonavir 100 mg + Fosamprenavir 700 mg

[0060]

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	100,0
Fosamprenavir	mg	700,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	100,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	130,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1300,0

5

Ejemplo 21: Ritonavir 100 mg + Atazanavir 400 mg

[0061]

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	100,0
Atazanavir	mg	400,0
Silicato de calcio	mg	120,0

ES 2 390 136 T3

Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	280,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	150,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1200,0

Ejemplo 22: Ritonavir 200 mg + Tripanavir 500 mg

[0062]

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	200,0
Tripanavir	mg	500,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	200,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	130,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1300,0

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica sólida que comprende una forma farmacéutica sólida de ritonavir y silicato de calcio, el cual permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición. Dicha composición, libre de ácidos grasos y alcohol, está caracterizada por que el compuesto ritonavir se encuentra en su forma polimórfica 1.
2. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que se encuentra en forma de comprimidos con o sin cubierta, cápsulas rígidas o suspensión extemporánea.
- 10 3. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que además comprende uno o más excipientes seleccionados entre Kollidon CL, Kollidon VA 64, almidón de maíz, lauril sulfato de sodio, Tablettose 80, starch 1500, estearato de magnesio, lactosa monohidrato y PVP K30.
4. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que además comprende uno o más excipientes seleccionados entre conservantes, edulcorantes, saborizantes y colorantes.
- 15 5. Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica sólida caracterizado por que comprende una etapa de amasado donde el tiempo de agregado del solvente de granulación es mayor a 4 minutos, donde la velocidad de agregado del solvente de granulación está comprendida dentro del rango de entre alrededor de 300 mg/minuto y alrededor de 500 mg/minuto y donde la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 20 y alrededor del 60 % p/p.
- 20 6. Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que en la etapa de amasado, la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 35 y alrededor del 40 % p/p.
7. Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que la etapa de amasado se realiza durante un período de entre alrededor de 5 y alrededor de 7 minutos.
- 25 8. Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por que se utiliza como solvente de granulación una mezcla de etanol/agua 70-30 p/p, en el cual se encuentra previamente disuelto el aglutinante.
9. Un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por que se utiliza como solvente de granulación una mezcla de etanol/agua 70-30 p/p, en el cual se encuentra previamente disuelto kollidon 64.
- 30 10. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que comprende ritonavir en combinación con al menos una sustancia terapéuticamente activa diferente de este último.
- 35 11. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo la reivindicación 10, caracterizada por que la sustancia terapéuticamente activa diferente de ritonavir se selecciona entre lopinavir, saquinavir, indinavir, tenofovir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir y tripanavir.