

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 810**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/425** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2004 E 10181250 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2012 EP 2258344**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende una dispersión sólida de ritonavir y lopinavir**

30 Prioridad:

**28.08.2003 US 650178**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.04.2013**

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)  
100 Abbott Park Road  
Abbott Park, Illinois 60064, US**

72 Inventor/es:

**ROSENBERG, JÖRG;  
REINHOLD, ULRICH;  
LIEPOLD, BERND;  
BERNDL, GUNTHER;  
BREITENBACH, JÖRG;  
ALANI, LAMAN y  
GHOSH, SOUMOJEET**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 399 810 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

Forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende una dispersión sólida de ritonavir y lopinavir

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende al menos un inhibidor de la proteasa de VIH y a un procedimiento para preparar la misma.

5 El virus que provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se conoce por diferentes nombres, incluyendo virus linfocítico T III (VTLH-III) o virus asociado a linfadenopatía (VAL) o virus relacionado con el SIDA (VRS) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Hasta ahora, se han identificado dos familias distintas, es decir, VIH-1 y VIH-2.

10 Una de las rutas críticas en un ciclo de vida retroviral es el procesamiento de precursores de poliproteína mediante la proteasa aspártica. Por ejemplo, con el virus VIH, se procesa la proteína gag-pol mediante una proteasa de VIH. Se requiere el procesamiento correcto de las poliproteínas precursoras por la proteasa aspártica para el ensamblaje de viriones infecciosos, convirtiendo así a la proteasa aspártica en una diana atractiva para la terapia antiviral. En particular para el tratamiento de VIH, la proteasa de VIH es una diana atractiva.

15 Una medida de la utilidad potencial de una forma de dosificación oral de un agente farmacéutico es la biodisponibilidad observada tras la administración oral de la forma de dosificación. Diversos factores pueden afectar a la biodisponibilidad de un fármaco cuando se administra por vía oral. Estos factores incluyen solubilidad acuosa, absorción del fármaco a través del tubo digestivo, concentración de la dosificación y efecto de primer paso. La solubilidad acuosa es uno de los más importantes de estos factores. Desafortunadamente, los compuestos que inhiben la proteasa de VIH se caracterizan por tener escasa solubilidad acuosa.

20 Por una variedad de motivos, tales como cumplimiento del paciente y enmascaramiento del sabor, se prefiere habitualmente una forma de dosificación sólida con respecto a una forma de dosificación líquida. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las formas de dosificación sólidas orales de un fármaco proporcionan una biodisponibilidad inferior que las disoluciones orales del fármaco.

25 Ha habido intentos de mejorar la biodisponibilidad proporcionada por formas de dosificación sólidas formando disoluciones sólidas del fármaco. La expresión "disolución sólida" define un sistema en estado sólido en el que el fármaco está dispersado molecularmente por toda una matriz de manera que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en todas partes. Las disoluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes en las mismas forman fácilmente disoluciones líquidas cuando entran en contacto con un medio líquido tal como el jugo gástrico. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una disolución sólida es inferior a la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina. Sin embargo, si la absorción del fármaco en el tubo digestivo es lenta, el fármaco liberado de la disolución sólida puede dar como resultado una alta supersaturación y precipitar en los fluidos acuosos del tubo digestivo.

30 El documento WO 01/34119 da a conocer una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de un compuesto farmacéutico, un portador soluble en agua tal como polietilenglicol (PEG) y un inhibidor de la cristalización seleccionado de polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropilcelulosa (HPMC). Los compuestos farmacéuticos a modo de ejemplo incluyen ritonavir o lopinavir.

35 Existe una necesidad continuada del desarrollo de formas de dosificación sólidas orales mejoradas para inhibidores de proteasa de VIH que tengan estabilidad y biodisponibilidad oral adecuada y que no necesiten altos volúmenes de vehículo.

La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende ritonavir y lopinavir formulados en dispersión sólida, comprendiendo dicha dispersión sólida al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable que tiene una temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) de al menos aproximadamente 50°C y al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB de desde 4 hasta 10.

40 La expresión "dispersión sólida" define un sistema en estado sólido (en contraposición a estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en el que un componente está dispersado uniformemente por todo el otro componente o componentes. Por ejemplo, el principio activo o combinación de principios activos está dispersado en una matriz compuesta por el/los polímero(s) soluble(s) en agua farmacéuticamente aceptable(s) y tensioactivo(s) farmacéuticamente aceptable(s). La expresión "dispersión sólida" abarca sistemas que tienen partículas pequeñas, normalmente de menos de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro, de una fase dispersada en otra fase. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en todas partes o consiste en una fase (tal como se define en termodinámica), una dispersión sólida de este tipo se denominará "disolución sólida" o "disolución vítrea". Una disolución vítrea es un sistema homogéneo, vítreo en el que

se disuelve un soluto en un disolvente vítreo. Disoluciones vítreas y disoluciones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH son sistemas físicos preferidos. Estos sistemas no contienen cantidades significativas de principios activos en su estado cristalino o microcristalino, tal como se demuestra mediante análisis térmico (CDB) o análisis de difracción de rayos X (WAXS).

5 En una realización de la presente invención, la forma de dosificación farmacéutica está compuesta por desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 30% en peso de la forma de dosificación total (preferiblemente desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 25% en peso de la forma de dosificación total) de un inhibidor de proteasa de VIH o una combinación de inhibidores de proteasa de VIH, desde aproximadamente el 50 hasta aproximadamente el 85% en peso de la forma de dosificación total (preferiblemente desde aproximadamente el 60 hasta aproximadamente el 80% en peso de la forma de dosificación total) de un polímero soluble en agua (o cualquier combinación de tales polímeros), desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 20% en peso de la forma de dosificación total (preferiblemente desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 15% en peso de la forma de dosificación total) del tensioactivo (o combinación de tensioactivos), y desde aproximadamente el 0 hasta aproximadamente el 15% en peso de la forma de dosificación total de aditivos.

15 Los compuestos que inhiben la proteasa de VIH adecuados para su uso en la presente invención son (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)-amino-1,6-difenil-3hidroxihexano (ritonavir) y (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; lopinavir).

20 Ritonavir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE.UU.) es un inhibidor de proteasa de VIH que se formula en la forma de dosificación de la invención. Éste así como métodos para preparar el mismo se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 5.542.206 y 5.648.497

Lopinavir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE.UU.) es un inhibidor de proteasa de VIH que se formula en la forma de dosificación de la invención. Éste así como métodos para preparar el mismo, se identifican en la patente estadounidense n.º 5.914.332

25 Las formas de dosificación de la presente invención presentan un comportamiento de liberación y absorción que se caracteriza por alta AUC alcanzable, alta  $C_{m\acute{a}x}$  alcanzable (concentración plasmática máxima) y bajo  $T_{m\acute{a}x}$  (tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima).

30 La presente invención proporciona una forma de dosificación en la que dicho inhibidor de proteasa de VIH es una combinación de ritonavir y lopinavir. En una realización la forma de dosificación muestra una AUC ajustada a la dosis de concentración plasmática de ritonavir en perros de al menos aproximadamente 9  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$  y una AUC ajustada a la dosis de concentración plasmática de lopinavir de al menos aproximadamente 20  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$  (preferiblemente de al menos aproximadamente 22,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ , lo más preferido de al menos aproximadamente 35  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ ).

35 El término "AUC" significa "área bajo la curva" y se usa en su significado normal, es decir, como el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde 0 hasta 24 horas, cuando la forma de dosificación se ha administrado por vía oral a perros (beagle) en condiciones sin ayuno. "Condición sin ayuno" significa que los perros reciben una ración diaria nutricionalmente equilibrada durante el periodo antes de la prueba y el periodo de prueba completo. El AUC tiene unidades de concentración multiplicado por tiempo. Una vez que se han determinado los puntos experimentales de concentración-tiempo, el AUC puede calcularse convenientemente, por ejemplo mediante un programa informático o mediante el método trapezoidal. Todos los datos de AUC en el presente documento se ajustaron a la dosis hasta el nivel de dosis de 100 mg. Para los fines del presente documento, se determina el AUC dentro de un intervalo de dosis en el que el AUC aumenta proporcionalmente con la dosis. La administración de 50 mg de ritonavir o 200 mg de lopinavir, respectivamente, a perros se considera adecuada para determinar los valores de AUC tal como se usa en el presente documento.

45 Las formas de dosificación según la invención se caracterizan por una excelente estabilidad y, en particular, presentan alta resistencia frente a la recristalización o descomposición del/de los principio(s) activo(s). Por tanto, tras su almacenamiento durante 6 semanas a 40°C y el 75% de humedad (por ejemplo, cuando se mantiene en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) sin desecante), las formas de dosificación según la presente invención habitualmente no presentan ningún signo de cristalinidad (tal como se demuestra mediante análisis de CDB o WAXS) y contienen al menos aproximadamente el 98% del contenido en principio activo inicial (tal como se demuestra mediante análisis de HPLC).

55 La expresión "tensioactivo farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento se refiere a un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable. La forma de dosificación está compuesta por al menos un tensioactivo que tiene un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10, preferiblemente desde aproximadamente 7 hasta aproximadamente 9. El sistema de HLB

(Fiedler, H.B., Encyclopedia of Excipients, 5ª ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribuye valores numéricos a tensioactivos, recibiendo sustancias lipófilas valores de HLB inferiores y recibiendo sustancias hidrófilas valores de HLB superiores. Los tensioactivos que tienen un valor de HLB de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10 adecuados para su uso en la presente invención incluyen por ejemplo, pero no se limitan a:

5 alquil éteres de polioxietileno, por ejemplo lauril éter de polioxietileno (3), cetil éter de polioxietileno (5), estearil éter de polioxietileno (2), estearil éter de polioxietileno (5); alquilaril éteres de polioxietileno, por ejemplo nonilfenil éter de polioxietileno (2), nonilfenil éter de polioxietileno (3), nonilfenil éter de polioxietileno (4), octilfenil éter de polioxietileno (3);

10 ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, por ejemplo monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300;

monoésteres de ácidos grasos de alquilenglicol, por ejemplo monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol®);

ésteres de ácidos grasos de sacarosa, por ejemplo monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa; o

15 monoésteres de ácidos grasos de sorbitano tales como monolaurato de sorbitano (Span® 20), monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano (Span® 40), o estearato de sorbitano, o

mezclas de uno o más de los mismos.

Se prefieren los monoésteres de ácidos grasos de sorbitano, prefiriéndose particularmente monolaurato de sorbitano y monopalmitato de sorbitano.

20 Además del tensioactivo que tiene un valor de HLB de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10, la forma de dosificación puede comprender tensioactivos farmacéuticamente aceptables adicionales tales como derivados de aceite de ricino de polioxietileno, por ejemplo triricinoleato de polioxietilenglicol o aceite de ricino de polioxil 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) u oxiestearato de polioxietilenglicol tal como aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol 40 (Cremophor® RH 40) o aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol 60 (Cremophor® RH 60); o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como  
25 copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno o polioxietileno-polipropilenglicol, tales como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); o un monoéster de ácido graso de polioxietileno (20) sorbitano, por ejemplo monooleato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween® 80), monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween® 60), monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween® 40), monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween® 20).

30 Cuando se usan tales tensioactivos adicionales, el tensioactivo que presenta un valor de HLB de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10 generalmente representa al menos aproximadamente el 50% en peso, preferiblemente al menos aproximadamente el 60% en peso, de la cantidad total de tensioactivo usado.

El polímero soluble en agua empleado en la presente invención tiene una Tg de al menos aproximadamente 50°C, preferiblemente de al menos aproximadamente 60°C, lo más preferido de desde aproximadamente 80°C hasta  
35 aproximadamente 180°C. Se describen métodos para determinar los valores de Tg de los polímeros orgánicos en "Introduction to Physical Polymer Science", 2ª edición por L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. El valor de Tg puede calcularse como la suma ponderada de los valores de Tg para homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales, es decir, que constituyen el polímero:  $T_g = \sum W_i X_i$  en la que W es el porcentaje en peso de monómero i en el polímero orgánico, y X es el valor de Tg para el homopolímero derivado del  
40 monómero i. Pueden tomarse valores de Tg para los homopolímeros de "Polymer Handbook", 2ª edición por J. Brandrup y E.H. Immergut, Editors, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Polímeros solubles en agua que tienen una Tg tal como se definió anteriormente permiten la preparación de dispersiones sólidas que son mecánicamente estables y, dentro de los intervalos de temperatura habituales, suficientemente estables a la temperatura de modo que las dispersiones sólidas pueden usarse como formas de  
45 dosificación sin procesamiento adicional o compactarse para dar comprimidos con sólo una pequeña cantidad de adyuvantes de preparación de comprimidos.

El polímero soluble en agua comprendido en la forma de dosificación es un polímero que preferiblemente tiene una viscosidad aparente, cuando se disuelve a 20°C en una disolución acuosa al 2% (p/v), de aproximadamente 1 a aproximadamente 5000 mPa.s, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 700 mPa.s, y lo más preferido de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mPa.s. Los polímeros solubles en agua adecuados para su uso en la presente invención incluyen por ejemplo, pero no se limitan a:

homopolímeros y copolímeros de N-vinil-lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo,

5 ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular acetato-ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;

poli(óxidos de alquileo) de alto peso molecular tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

10 poliacrilatos y polimetacrilatos tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo),

poliacrilamidas,

15 polímeros de acetato de vinilo tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado (también denominado "poli(alcohol vinílico)" parcialmente saponificado),

poli(alcohol vinílico),

oligo y polisacáridos tales como carragenanos, galactomananos y goma xantana, o mezclas de uno o más de los mismos.

20 De estos, se prefieren homopolímeros o copolímeros de N-vinilpirrolidona, en particular un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Un polímero particularmente preferido es un copolímero de aproximadamente el 60% en peso del copolímero de N-vinilpirrolidona y aproximadamente el 40% en peso del copolímero de acetato de vinilo.

25 Las formas de dosificación de la invención pueden contener al menos un aditivo convencional, tal como reguladores del flujo, lubricantes, agentes espesantes (cargas) y disgregantes. En general, el aditivo está contenido en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 15% en peso en relación con el peso de la forma de dosificación.

30 Pueden usarse diversos métodos para fabricar las formas de dosificación sólidas según la invención. Estos métodos comprenden la preparación de una disolución sólida del inhibidor de proteasa de VIH o la combinación de inhibidores de proteasa de VIH en una matriz del polímero soluble en agua y el tensioactivo, y conformarla para dar la forma de comprimido requerida. Alternativamente, el producto de disolución sólida puede subdividirse en gránulos, por ejemplo mediante trituración o molienda, y los gránulos pueden compactarse posteriormente para dar comprimidos.

Existen diversas técnicas para preparar disoluciones sólidas incluyendo extrusión por fusión, secado por pulverización y evaporación en disolución, prefiriéndose la extrusión por fusión.

35 El procedimiento de extrusión por fusión comprende las etapas de preparar una masa fundida homogénea del inhibidor de proteasa de VIH o la combinación de inhibidores de proteasa de VIH, el polímero soluble en agua y el tensioactivo, y enfriar la masa fundida hasta que se solidifica. "Fundir" significa una transición a un estado líquido o gomoso en el que es posible que un componente se incruste de manera homogénea en el otro. Normalmente, un componente se fundirá y los otros componentes se disolverán en la masa fundida formando así una disolución.

40 Fundir implica habitualmente calentar por encima del punto de reblandecimiento del polímero soluble en agua. La preparación de la masa fundida puede tener lugar de una variedad de formas. El mezclado de los componentes puede tener lugar antes de, durante o tras la formación de la masa fundida. Por ejemplo, los componentes pueden mezclarse en primer lugar y luego fundirse o simultáneamente mezclarse y fundirse. Habitualmente, la masa fundida se homogeniza con el fin de dispersar los principios activos eficazmente. Además, puede ser conveniente fundir en primer lugar el polímero soluble en agua y luego mezclar y homogeneizar los principios activos.

45 Habitualmente, la temperatura de fusión está en el intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 250°C, preferiblemente desde aproximadamente 80 hasta aproximadamente 180°C, lo más preferido desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 140°C.

50 Los principios activos pueden emplearse como tales o como una disolución o dispersión en un disolvente adecuado tal como alcoholes, hidrocarburos alifáticos o ésteres. Otro disolvente que puede usarse es dióxido de carbono

Líquido. El disolvente se elimina, por ejemplo se evapora, tras la preparación de la masa fundida.

Pueden incluirse diversos aditivos en la masa fundida, por ejemplo reguladores del flujo tales como sílice coloidal; lubricantes, cargas, disgregantes, plastificantes, estabilizantes tales como antioxidantes, estabilizantes frente a la luz, eliminadores de radicales, estabilizantes frente al ataque microbiano.

5 La fusión y/o mezclado tiene lugar en un aparato habitual para este fin. Los particularmente adecuados son prensas extrusoras o amasadoras. Las prensas extrusoras adecuadas incluyen prensas extrusoras de un único husillo, prensas extrusoras de husillos acoplados o si no prensas extrusoras de múltiples husillos, preferiblemente prensas extrusoras de doble husillo, que pueden ser corrotatorias o contrarrotatorias y, opcionalmente, estar equipadas con discos de amasado. Se apreciará que las temperaturas de trabajo estarán también determinadas por la clase de  
10 prensa extrusora o la clase de configuración dentro de la prensa extrusora que se usa. Parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la prensa extrusora puede proporcionarse mediante elementos de calentamiento. Sin embargo, la fricción y el cizallamiento del material en la prensa extrusora pueden proporcionar también una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar en la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

15 La masa fundida oscila entre pastosa y viscosa. La conformación de la mezcla extruida se lleva a cabo convenientemente mediante una calandria con dos rodillos contrarrotatorios con depresiones mutuamente coincidentes en su superficie. Puede lograrse una amplia gama de formas de comprimidos usando rodillos con diferentes formas de depresiones: alternativamente, la mezcla extruida se corta en trozos, o bien antes (corte en caliente) o bien tras la solidificación (corte en frío).

20 Opcionalmente, el producto de disolución sólida resultante se tritura o se muele para dar gránulos. Los gránulos pueden compactarse entonces. Compactación significa un procedimiento mediante el cual una masa de polvo que comprende los gránulos se densifica a alta presión con el fin de obtener un producto compacto con baja porosidad, por ejemplo un comprimido. La compresión de la masa de polvo se realiza habitualmente en una prensa de comprimidos, más específicamente en un troquel de acero entre dos punzones móviles. Cuando una forma de dosificación sólida de la invención comprende una combinación de más de un inhibidor de proteasa de VIH (o una  
25 combinación de un inhibidor de proteasa de VIH con otros uno o más principios activos), por supuesto es posible preparar por separado productos de disolución sólida de los principios activos individuales y combinar los productos molidos o triturados antes de la compactación.

30 Se usa preferiblemente al menos un aditivo seleccionado de reguladores del flujo, disgregantes, agentes espesantes (cargas) y lubricantes en la compactación de los gránulos. Los disgregantes promueven una rápida disgregación del producto compacto en el estómago y mantienen los gránulos que se liberan separados entre sí. Disgregantes adecuados son polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa de sodio reticulada. Se seleccionan agentes espesantes adecuados (también denominados "cargas") de lactosa, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (Avicell®), silicatos, en particular dióxido de silicio, óxido de  
35 magnesio, talco, almidón de patata o maíz, isomaltosa, poli(alcohol vinílico).

Se seleccionan reguladores del flujo adecuados de sílice altamente dispersada (Aerosil®), y ceras o grasas animales o vegetales.

40 Se usa preferiblemente un lubricante en la compactación de los gránulos. Se seleccionan lubricantes adecuados de polietilenglicol (por ejemplo, que tiene un Mw de desde 1000 hasta 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearilfumarato de sodio y similares.

Pueden usarse otros diversos aditivos, por ejemplo tintes tales como tintes azo, pigmentos orgánicos o inorgánicos tales como óxido de aluminio o dióxido de titanio, o tintes de origen natural; estabilizantes tales como antioxidantes, estabilizantes frente a la luz, eliminadores de radicales, estabilizantes frente al ataque microbiano.

45 Pueden proporcionarse formas de dosificación según la invención como formas de dosificación que consisten en varias capas, por ejemplo comprimidos laminados o de múltiples capas. Pueden estar en forma abierta o cerrada. "Formas de dosificación cerradas" son aquellas en las que una capa está completamente rodeada por al menos otra capa. Las formas de múltiples capas tienen la ventaja de que pueden procesarse dos principios activos que son incompatibles entre sí, o que pueden controlarse las características de liberación del/de los principio(s) activo(s). Por ejemplo; es posible proporcionar una dosis inicial incluyendo un principio activo en una de las capas externas y una  
50 dosis de mantenimiento incluyendo el principio activo en la(s) capa(s) interna(s). Pueden producirse tipos de comprimidos de múltiples capas comprimiendo dos o más capas de gránulos. Alternativamente, pueden producirse formas de dosificación de múltiples capas mediante un procedimiento conocido como "coextrusión". En esencia, el procedimiento comprende la preparación de al menos dos composiciones de masa fundida diferentes tal como se explicó anteriormente, y el paso de estas composiciones fundidas a una boquilla de coextrusión conjunta. La forma de la boquilla de coextrusión depende de la forma del fármaco requerida. Por ejemplo, son adecuadas boquillas con  
55

un hueco de boquilla plano, denominadas boquillas de ranura, y boquillas con una rendija anular.

Con el fin de facilitar la ingesta de una forma de dosificación de este tipo por un mamífero, es ventajoso proporcionar a la forma de dosificación una forma apropiada. Comprimidos grandes que pueden tragarse cómodamente tienen por tanto preferiblemente una forma alargada en lugar de redonda.

5 Un recubrimiento de película sobre el comprimido contribuye adicionalmente a la facilidad con la que puede tragarse. Un recubrimiento de película también mejora el sabor y proporciona un aspecto elegante. Si se desea, el recubrimiento de película puede ser un recubrimiento entérico. El recubrimiento de película incluye habitualmente un material de formación de película polimérico tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero de formación de película, el recubrimiento de película puede comprender además un plastificante, por ejemplo polietilenglicol, un tensioactivo, por ejemplo un tipo Tween®, y opcionalmente un pigmento, por ejemplo dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento de película también puede comprender talco como antiadhesivo. El recubrimiento de película representa habitualmente menos de aproximadamente el 5% en peso de la forma de dosificación.

15 La dosis exacta y frecuencia de administración depende del estado particular que está tratándose, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, tal como conocen bien los expertos en la técnica.

A continuación en la tabla 1 se muestran composiciones a modo de ejemplo de la presente invención para la administración combinada de ritonavir/lopinavir, y los valores son en % en peso.

Tabla 1

Ritonavir	18 - 22,5 en total	4,17	4,17
Lopinavir		16,67	16,67
Copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40)	65 - 75	71,16	70,12
Span 20 (monlaurato de sorbitano)	4 - 10	7,0	5,02
Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol)	0 - 10	-	3,02
Sílice coloidal	0 -3	1,0	1,0

20 Las composiciones anteriores se procesan mediante extrusión por fusión. Las mezclas extruidas resultantes pueden usarse como tales o molerse y comprimirse para dar comprimidos, preferiblemente mediante el uso de adyuvantes de preparación de comprimidos adecuados tales como estearilfumarato de sodio, sílice coloidal, lactosa, isomaltosa, silicato de calcio y estearato de magnesio, celulosa o hidrogenofosfato de calcio.

25 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla.

#### Protocolo para los estudios de biodisponibilidad oral

30 Los perros (perros beagle, sexos mezclados, que pesaban aproximadamente 10 kg) recibieron una dieta equilibrada con un 27% de grasa y se les dio acceso a agua a voluntad. Cada perro recibió una dosis subcutánea de 100 µg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación. Se administró a cada perro una dosis única que correspondía a aproximadamente 200 mg de lopinavir, aproximadamente 50 mg de ritonavir o aproximadamente 200 mg de lopinavir y aproximadamente 50 mg de ritonavir, respectivamente. A la dosis le siguieron aproximadamente 10 mililitros de agua. Se extrajeron muestras de sangre de cada animal antes de la dosificación y a las 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas tras la administración del fármaco. Se separó el plasma de los glóbulos rojos mediante centrifugación y se congeló (-30°C) hasta su análisis. Se determinaron las concentraciones de inhibidores de proteasa de VIH mediante HPLC en fase inversa con detección UV a longitud de onda baja tras la extracción líquido-líquido de las muestras de plasma. Se calculó el área bajo la curva (AUC) mediante el método trapezoidal a lo largo del transcurso de tiempo del estudio. Se evaluó cada forma de dosificación en un grupo que contenía 8 perros; los valores notificados son promedios para cada grupo de perros.

**Ejemplo comparativo**

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 78,17 partes en peso) con ritonavir (4,16 partes en peso), lopinavir (16,67 partes en peso) y sílice coloidal (1,0 partes en peso). Se alimentó entonces la mezcla de polvo a una prensa extrusora de doble husillo (diámetro de husillo de 18 mm) a una velocidad de 2,0 kg/h y una temperatura de fusión de 133°C. Se alimentó la masa fundida clara, completamente transparente a una calandria con dos rodillos contrarrotatorios que tienen cavidades mutuamente coincidentes en sus superficies. Se obtuvieron así comprimidos de 1080 mg. El análisis de CDB y WAXS no reveló ninguna prueba de material de fármaco cristalino en la formulación.

El AUC ajustada a la dosis en perros era de 0,52  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para ritonavir y 4,54  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para lopinavir. Este ejemplo muestra que disoluciones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH sin tensioactivo añadido producen una biodisponibilidad muy escasa.

**Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)**

Se combinó copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 68,17 partes en peso) con Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicol; 10,00 partes en peso) en una mezcladora de alta cizalladura Diosna. Se mezclaron los gránulos resultantes con ritonavir (4,17 partes en peso), lopinavir (16,67 partes en peso) y sílice coloidal (1,00 partes en peso). Se alimentó entonces la mezcla de polvo a una prensa extrusora de doble husillo Leistritz Micro 18 a una velocidad de 2,3 kg/h y una temperatura de fusión de 126°C. Se cortó la mezcla extruida en trozos y se dejó solidificar. Se molieron los trozos extruidos usando un molino universal de alto impacto. Se combinó el material molido (86,49 partes en peso) en una mezcladora de tolva con lactosa monohidratada (6,00 partes en peso), PVP reticulada (6,00 partes en peso), sílice coloidal (1,00 partes en peso) y estearato de magnesio (0,51 partes en peso). Se comprimó la combinación de polvo para dar comprimidos de 1378,0 mg en una prensa de comprimidos de punzón único Fette E 1. Se recubrieron entonces los comprimidos con una película en una cubeta de recubrimiento pulverizando una dispersión acuosa para el recubrimiento de película (Opadry, disponible de Colorcon) a una temperatura de 60°C.

El AUC ajustada a la dosis en perros era de 0,60  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para ritonavir y 7,43  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para lopinavir. Este ejemplo muestra que la inclusión de un tensioactivo en disoluciones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH mejora la biodisponibilidad lograda.

**Ejemplo 2**

Se combinó copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 853,8 partes en peso) con Span 20 (monolaurato de sorbitano; 83,9 partes en peso) en una mezcladora de alta cizalladura Diosna. Se mezclaron los gránulos resultantes con ritonavir (50 partes en peso), lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (12 partes en peso). Se alimentó entonces la mezcla de polvo a una prensa extrusora de doble husillo (diámetro de husillo de 18 mm) a una velocidad de 2,1 kg/h y una temperatura de fusión de 119°C. Se alimentó la mezcla extruida a una calandria con dos rodillos contrarrotatorios que tienen cavidades mutuamente coincidentes en sus superficies. Se obtuvieron así comprimidos de 1120 mg.

El AUC ajustada a la dosis en perros era de 10,88  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para ritonavir y 51,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para lopinavir. Este ejemplo muestra que la inclusión de un tensioactivo que tiene un HLB de 4 a 10 en disoluciones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH mejora notablemente la biodisponibilidad lograda.

**Ejemplo 3**

Se repitió el ejemplo 2, sin embargo, se cortó la mezcla extruida en trozos y se dejó solidificar. Se molieron los trozos extruidos hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , usando un molino universal de alto impacto. Se combinó el material molido en una mezcladora de tolva con estearilfumarato de sodio (12,3 partes en peso) y sílice coloidal (8,0 partes en peso) durante 20 min. Se comprimó la combinación de polvo en una máquina de comprimidos rotatoria con 3 punzones (6500 comprimidos/h). Se recubrieron entonces los comprimidos con una película en una cubeta de recubrimiento pulverizando una dispersión acuosa para el recubrimiento de película (Opadry) a una temperatura de 60°C.

El AUC ajustada a la dosis en perros era de 14,24  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para ritonavir y 52,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para lopinavir.

**Ejemplo 4**

Se combinó copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 841,3 partes en peso) con



5 Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol; 36,2 partes en peso), Span 20 (monolaurato de sorbitano; 60,2 partes en peso) en una mezcladora de alta cizalladura Diosna. Se mezclaron los gránulos resultantes con ritonavir (50 partes en peso), lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (12 partes en peso). Se alimentó entonces la mezcla de polvo a una prensa extrusora de doble husillo (diámetro de husillo de 18 mm) a una velocidad de 2,1 kg/h y una temperatura de fusión de 114°C. Se alimentó la mezcla extruida en una calandria con dos rodillos contrarrotatorios que tienen cavidades mutuamente coincidentes en sus superficies. Se obtuvieron así comprimidos de 1120 mg.

10 El AUC ajustada a la dosis en perros era de 10,96  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para ritonavir y 46,5  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para lopinavir. Este ejemplo muestra que puede usarse satisfactoriamente una combinación de un tensioactivo que tiene un HLB de 4 a 10 y un tensioactivo adicional.

#### Ejemplo 5

15 Se repitió el ejemplo 4, sin embargo, se cortó la mezcla extruida en trozos y se dejó solidificar. Se molieron los trozos extruidos hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , usando un molino universal de alto impacto. Se combinó el material molido en una mezcladora de tolva con estearilfumarato de sodio (13,9 partes en peso), sílice coloidal (7,0 partes en peso), isomaltosa DC100 (159,4 partes en peso) y silicato de calcio (7,0 partes en peso) durante 20 min. Se comprimió la combinación y se recubrió con una película tal como se describe en ejemplo 1.

El AUC ajustada a la dosis en perros era de 10,38  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para ritonavir y 42,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg para lopinavir.

#### 20 Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)

25 Se combinó copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 683,3 partes en peso) con Span 40 (monopalmitato de sorbitano; 67,2 partes en peso) en una mezcladora de alta cizalladura Diosna. Se mezclaron los gránulos resultantes con lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (9,6 partes en peso). Se alimentó entonces la mezcla de polvo a una prensa extrusora de doble husillo (diámetro de husillo de 18 mm) a una velocidad de 2,1 kg/h y una temperatura de fusión de 119°C. Se cortó la mezcla extruida en trozos y se dejó solidificar. Se molieron los trozos extruidos usando un molino universal de alto impacto. Se combinó el material molido en una mezcladora de tolva con estearilfumarato de sodio (7,9 partes en peso), sílice coloidal (11,3 partes en peso), isomaltosa DC100 (129,1 partes en peso) y dodecilsulfato de sodio (15,6 partes en peso). Se comprimió la combinación y se recubrió con una película tal como se describe en el ejemplo I.

30 Se administraron conjuntamente comprimidos que corresponden a 200 mg de lopinavir a perros junto con 50 mg de ritonavir. El AUC ajustada a la dosis de lopinavir era de 38,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100$  mg.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende ritonavir y lopinavir, formulados en una dispersión sólida, comprendiendo dicha dispersión sólida al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable que tiene una Tg de al menos 50°C y al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB de desde 4 hasta 10.
2. Forma de dosificación según la reivindicación 1, en el que dicha dispersión sólida es una disolución vítrea o disolución sólida.
- 10 3. Forma de dosificación según la reivindicación 1, que comprende una combinación de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB de desde 4 hasta 10 y otro tensioactivo farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. Forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicho tensioactivo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en lauril éter de polioxietileno (3), cetil éter de polioxietileno (5), estearil éter de polioxietileno (2), estearil éter de polioxietileno (5); nonilfenil éter de polioxietileno (2), nonilfenil éter de polioxietileno (3), nonilfenil éter de polioxietileno (4), octilfenil éter de polioxietileno (3); monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300; monolaurato de propilenglicol; monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa; monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, estearato de sorbitano, o mezclas de uno o más de los mismos.
- 20 5. Forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicho tensioactivo farmacéuticamente aceptable es un éster de ácido graso de sorbitano.
6. Forma de dosificación según la reivindicación 1, que comprende, en relación con el peso de la forma de dosificación, desde el 5 hasta el 30% en peso de ritonavir y lopinavir, desde el 50 hasta el 85% en peso de dicho polímero soluble en agua, desde el 2 hasta el 20% en peso de dicho tensioactivo y desde el 0 hasta el 15% en peso de aditivos.
- 25 7. Forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que dicho polímero soluble en agua tiene una Tg de desde 80 hasta 180°C.
- 30 8. Forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que dicho polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en homopolímeros de N-vinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, copolímeros de N-vinilpirrolidona y propionato de vinilo, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquil-alquilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos de celulosa, succinatos de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo), copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado, carragenanos, galactomananos, goma xantana o mezclas de uno o más de los mismos.
- 35 9. Forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que dicho polímero soluble en agua es un homopolímero o copolímero de N-vinilpirrolidona.
- 40 10. Forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que dicho polímero soluble en agua es un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo.
11. Forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores del flujo, disgregantes, agentes de carga y lubricantes.
- 45 12. Forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que dicho polímero soluble en agua es un copolímero del 60% en peso del copolímero, N-vinilpirrolidona y el 40% en peso del copolímero, acetato de vinilo.
13. Forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que dicho tensioactivo farmacéuticamente aceptable es monolaurato de sorbitano.

14. Forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, en la que dicho tensioactivo farmacéuticamente aceptable es monopalmitato de sorbitano.

15. Forma de dosificación sólida según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero.