

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 912**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2013** E 13708351 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** EP 2822553

54 Título: **Forma de dosificación que comprende lopinavir no cristalino y ritonavir cristalino**

30 Prioridad:

07.03.2012 EP 12001546

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

19.10.2016

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**MEERGANS, DOMINIQUE y
STEFAN, RALPH**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 586 912 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).

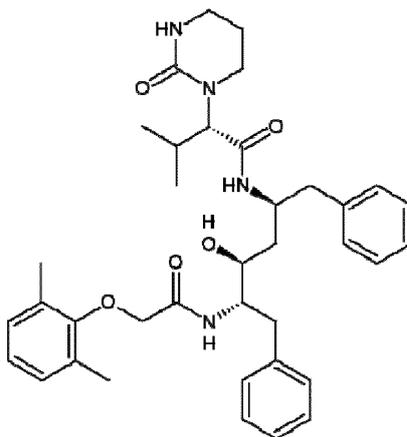
DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación que comprende lopinavir no cristalino y ritonavir cristalino

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral que comprende lopinavir no cristalino y ritonavir cristalino. La invención se refiere además a métodos de preparación de dichas formas de dosificación orales que contienen los principios activos farmacéuticos anteriores.

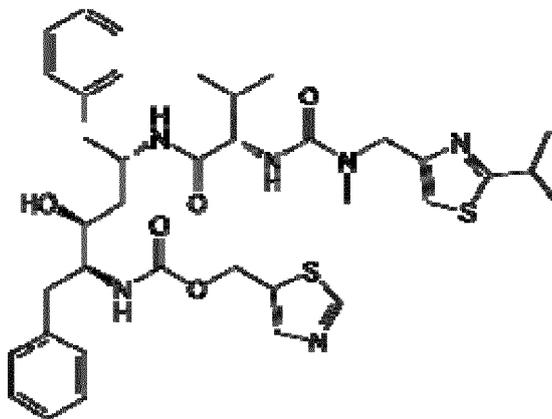
Se notifica que "lopinavir" es el nombre de DCI de (2S)-N-[(2S,4S,5S)-5-[2-(2,6-dimetilfenoxi)acetamido]-4-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-il]-3-metil-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-il)butanamida y se caracteriza por la siguiente fórmula química (I):



fórmula (I)

10 Se notifica que lopinavir es un principio activo antirretroviral, miembro de los inhibidores de proteasa (PI), que se usan para tratar o prevenir una infección causada por virus. Las proteasas son enzimas usadas por virus para escindir proteínas para el ensamblaje final de nuevos viriones. En el caso de lopinavir, se notifican especialmente la prevención de la replicación viral mediante la inhibición de la actividad de proteasas, tales como la proteasa del VIH-1.

15 Se notifica que "ritonavir" es el nombre de DCI de N-[(2S,3S,5S)-3-hidroxi-5-[(2S)-3-metil-2-[[metil([2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil)]carbamoil]amino]butanamido]-1,6-difenilhexan-2-il]carbamato de 1,3-tiazol-5-ilmetilo y se caracteriza por la siguiente fórmula química (II):



fórmula (II)

20 También se notifica que ritonavir es un miembro de la clase de inhibidores de proteasa y se usa en el tratamiento de la infección por VIH y sida. Sin embargo, frecuentemente se describe que se usa ritonavir en una combinación con otros fármacos antirretrovirales, debido a su característica de inhibir la misma enzima del huésped que metaboliza otros inhibidores de proteasa. Debido a esta inhibición de la enzima del huésped anterior, las concentraciones en plasma de los fármacos inhibidores de proteasa adicionales tienden a ser mayores, de modo que pueden disminuirse su dosis y frecuencia de administración.

El documento EP 1 663 183 B1 describe una composición farmacéutica sólida que comprende ritonavir. La composición farmacéutica puede comprender opcionalmente inhibidores de proteasa adicionales, tales como lopinavir, indinavir y saquinavir. Sin embargo, resultó que las composiciones descritas en la técnica muestran un perfil de disolución y plasmático que puede mejorarse, especialmente durante los primeros 30 minutos después de la administración. También es todavía mejorable la uniformidad de contenido de esas composiciones.

El documento US 2007/027172 A1 (DICKMANN DANIEL A. [US] *ET AL*) se refiere a formas cristalinas novedosas de (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-(2-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)amino-1,6-difenilhexano (también conocido como lopinavir) y métodos para su preparación. Pueden usarse las formas cristalinas para purificar o aislar lopinavir o para la preparación de composiciones farmacéuticas para la administración de lopinavir.

KAWABATA Y *ET AL*: "Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS 20111125 ELSEVIER NLD LNKD-DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2011.08.032, vol. 420, n.º 1, 25 de noviembre de 2011 (25-11-2011), páginas 1-10, XP002675398, ISSN: 0378-5173 describen los planteamientos básicos para potenciar la solubilidad de fármacos escasamente solubles en agua, tales como modificación cristalina, micronización, amorfización, autoemulsificación, complejos de ciclodextrina y modificación del pH.

SANDRIEN JANSSENS *ET AL*: "Review: physical chemistry of solid dispersions", JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, vol. 61, n.º 12, 1 de diciembre de 2009 (01-12-2009), páginas 1571-1586, XP55023760, ISSN: 0022-3573, DOI: 10.1211/jpp/61.12.0001 se refieren a la química física de dispersiones sólidas, en particular a dispersiones sólidas de fármacos escasamente solubles en agua para potenciar su biodisponibilidad.

KANZER J. *ET AL*: "In situ formation of nanoparticles upon dispersion of melt extrudate formulations in aqueous medium assessed by asymmetrical flow field-flow fractionation", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NUEVA YORK, NY, EE.UU., vol. 53, n.º 3, 2 de noviembre de 2010 (02-11-2010), páginas 359-365, XP027147796, ISSN: 0731-7085 se refieren a la formación de nanopartículas *in situ* con dispersión de formulaciones de producto extruido en estado fundido en medio acuoso. Se describe que durante procesos de extrusión de fusión en caliente pueden formarse dispersiones sólidas y se notifica que varias de estas formulaciones tienen biodisponibilidad potenciada. Se lleva a cabo una búsqueda del mecanismo subyacente.

Además, resultó que las composiciones conocidas tenían que procesarse dentro de un intervalo muy pequeño y específico de parámetros de proceso, es decir el proceso de fabricación y por tanto la calidad de los productos resultantes es dependiente del dispositivo.

Adicionalmente, a menudo no es satisfactoria la estabilidad de almacenamiento de las composiciones de la técnica anterior, especialmente cuando se almacenan en condiciones de las zonas climáticas III y IV. Estas zonas climáticas se caracterizan por una temperatura de 30°C y una humedad relativa del 35% (zona climática III) y del 70% (zona climática IV).

Por tanto, fue un objeto de la presente invención superar los inconvenientes de las composiciones de la técnica anterior. Por consiguiente, debe proporcionarse una forma de dosificación oral que comprende una combinación de lopinavir y ritonavir y que tiene propiedades *in vitro* e *in vivo* superiores, preferiblemente en combinación con una uniformidad de contenido excelente. Debe minimizarse cualquier efecto de los alimentos. En particular, debe proporcionarse una forma de dosificación oral con propiedades *in vitro* mejoradas, tales como disolución excelente en los primeros 45 minutos. Además, debe evitarse en el perfil de disolución cualquier tiempo de demora. Debe evitarse el tiempo de demora preferiblemente incluso en el caso de que se recubra la forma de dosificación oral con un recubrimiento de HPMC obtenible comercialmente. La forma de dosificación debe comprender solo cantidades menores de productos de descomposición. Estas ventajas deben poder lograrse incluso en las condiciones de almacenamiento rigurosas de las zonas climáticas III y IV. Además, debe poder producirse la forma de dosificación mediante un proceso de fabricación predominantemente independiente del dispositivo.

Sumario de la invención

Según la presente invención, se solucionan los objetos anteriores mediante una forma de dosificación oral que comprende lopinavir no cristalino y ritonavir cristalino y mediante un procedimiento para producir dicha forma de dosificación.

Por tanto, un objeto de la presente invención es una forma de dosificación oral que comprende (a) lopinavir no cristalino y (b) ritonavir cristalino.

Se encontró que la forma de dosificación oral de la presente invención conduce a propiedades *in vitro* e *in vivo* superiores, por ejemplo un perfil de disolución superior (en particular en los primeros 45 minutos) y a niveles plasmáticos superiores. Además, puede obtenerse una uniformidad de contenido mejorada del fármaco, lo que puede garantizar que puede aplicarse la dosis adecuada al paciente. Las ventajas pueden lograrse incluso después de un periodo de almacenamiento prolongado en condiciones rigurosas sin cantidades de descomposición significativas.

Otro objeto de la invención se refiere a un método para preparar la forma de dosificación oral de la presente invención que comprende

(i) proporcionar lopinavir, opcionalmente vehículo y/o excipiente(s) farmacéutico(s),

5 (ii) opcionalmente procesar la mezcla de la etapa (i) para garantizar que se obtiene lopinavir en una forma no cristalina,

(iii) opcionalmente granular la composición farmacéutica de la etapa (ii),

(iv) mezclar el lopinavir de la etapa (i), la mezcla de la etapa (ii) o los gránulos de la etapa (iii) con ritonavir cristalino y opcionalmente excipientes farmacéuticos,

(v) procesar la mezcla de la etapa (iv) para dar una forma de dosificación oral.

10 Se encontró que el método de la presente invención puede llevarse a cabo sin estar sujeto a parámetros de procedimiento muy específicos o dispositivos específicos. Por ejemplo, en el caso de que tenga que fundirse lopinavir para garantizar que se obtiene en una forma no cristalina, este proceso puede llevarse a cabo en una extrusora de fusión así como en un recipiente convencional que puede calentarse. Por el contrario, el procedimiento de la técnica anterior para producir lopinavir amorfo/ritonavir requiere necesariamente dispositivos y parámetros de
15 procedimiento bastante específicos.

Descripción detallada de la invención

En el contexto de esta invención, el término "lopinavir" se refiere habitualmente a (2S)-N-[(2S,4S,5S,-)5-[2-(2,6-dimetilfenoxi)acetamido]-4-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-il]-3-metil-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-il)butanamida según la fórmula (I) anterior. Además, el término "lopinavir" tal como se usa en la presente solicitud puede hacer referencia a
20 lopinavir libre así como a sus sales, hidratos, solvatos, polimorfos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

En una realización preferida de la presente invención se usa lopinavir en forma de lopinavir libre, es decir tal como se muestra en la fórmula (I).

25 Generalmente, el término "no cristalino" se refiere a cualquier estado sólido que no es cristalino. Preferiblemente, lopinavir no cristalino significa lopinavir amorfo, lopinavir en forma de una dispersión sólida o disolución sólida. Se prefiere particularmente lopinavir amorfo como compuesto (a).

Puede usarse el término "amorfo" en el contexto de esta invención para designar el estado de sustancias sólidas, en el que los componentes (átomos, iones o moléculas, es decir en el caso de lopinavir amorfo las moléculas de lopinavir) no muestran ninguna disposición periódica a lo largo de un gran alcance (= orden de largo alcance). En
30 sustancias amorfas, los componentes habitualmente no se disponen de un modo totalmente desordenado y completamente aleatorio, sino que están más bien distribuidos de tal manera que puede observarse una cierta regularidad y similitud con el estado cristalino con respecto a la distancia desde y orientación hacia sus vecinos más próximos (= orden de corto alcance). Por consiguiente, las sustancias amorfas presentan preferiblemente un orden de corto alcance pero no un orden de largo alcance.

35 En contraste con los cristales anisotrópicos, las sustancias no cristalinas sólidas pueden ser isotrópicas. Normalmente, no tienen un punto de fusión definido, sino que en su lugar pasan al estado líquido después de ablandarse lentamente. Pueden distinguirse de sustancias cristalinas experimentalmente por medio de difracción de rayos X, que no revela interferencias claramente definidas para las mismas, sino más bien, en la mayoría de los casos, solo unas pocas interferencias difusas con ángulos de difracción pequeños.

40 El lopinavir no cristalino (a) en la forma de dosificación oral de la invención puede consistir en lopinavir no cristalino puro (a). Alternativamente, también puede contener cantidades pequeñas de componentes de lopinavir cristalino, siempre que no pueda detectarse un punto de fusión definido de lopinavir cristalino en una DSC. Se prefiere una mezcla, que contiene del 60 al 99,999% en peso de lopinavir no cristalino (a) y del 0,001 al 40% en peso de lopinavir cristalino, más preferiblemente las mezclas contienen del 90 al 99,99% en peso de lopinavir no cristalino (a) y del
45 0,01 al 10% de lopinavir cristalino, de manera particularmente preferible del 95 al 99,9% en peso de lopinavir no cristalino (a) y del 0,1 al 5% de lopinavir cristalino.

En el contexto de esta invención, el término "ritonavir" se refiere habitualmente a N-[(2S,3S,5S)-3-hidroxi-5-[(2S)-3-metil-2-[[metil(2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metil]carbamoil] amino]butanamido]-1,6-difenilhexan-2-il]carbamato de 1,3-tiazol-5-ilmetilo según la fórmula (II) anterior. Además, el término "ritonavir" tal como se usa en la presente
50 solicitud puede hacer referencia a ritonavir en forma de la base libre así como a sus hidratos, sales, solvatos, polimorfos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

En una realización preferida de la presente invención el ritonavir cristalino (b) en forma de dosificación oral puede ser preferiblemente la forma polimórfica I de ritonavir. Se da a conocer un método para producir la forma I en el documento EP 1 097 148 B1. En la presente solicitud, la forma I se caracteriza por las siguientes posiciones de

ángulo dos-theta de los picos característicos en la difracción de rayos x de polvo (XRPD):

$3,3^\circ \pm 0,1^\circ$, $8,3^\circ \pm 0,1^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,1^\circ$, $21,5^\circ \pm 0,1^\circ$

Pueden encontrarse picos característicos adicionales:

$6,8^\circ \pm 0,1^\circ$, $19,5^\circ \pm 0,1^\circ$, $23,5^\circ \pm 0,1^\circ$, $24,4^\circ \pm 0,1^\circ$

5 Se muestra una XRPD de forma I de ritonavir en la figura 1.

Se obtienen los diagramas de la difracción de rayos x de los polvos en la configuración de reflexión (geometría de Bragg-Brentano). Se usan portadores de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) como portamuestras, con una cámara de muestras de 20,0 mm de diámetro y 1 mm de profundidad. Se llevan a cabo mediciones por medio de una fuente de rayos x con ánodo de cobre a un voltaje de generador de 40 KV y 40 mA de corriente eléctrica en un circuito de medición de 435,0 mm. Se lleva a cabo la detección con un detector rápido, altamente sensible y sensible a la posición (Vantec-1 de Fa. Bruker AXS, Karlsruhe).

10 Inesperadamente, se ha encontrado que los problemas anteriormente mencionados pueden resolverse ventajosamente cuando se usa la forma I de ritonavir, especialmente ya que se notificó que la forma II es más estable.

15 Puede usarse el término "cristalino" en el contexto de esta invención para designar el estado de sustancias sólidas, en el que los componentes (átomos, iones o moléculas, es decir en el caso de ritonavir cristalino las moléculas de ritonavir) se disponen en un patrón que se repite de manera ordenada, extendiéndose en las tres dimensiones espaciales y por tanto presenta una disposición periódica a lo largo de un gran alcance (= orden de largo alcance).

20 El ritonavir cristalino (b) en la forma de dosificación oral de la invención puede consistir en ritonavir puramente cristalino (b). Alternativamente, también puede contener cantidades pequeñas de componentes de ritonavir no cristalino, siempre que pueda detectarse un punto de fusión definido de lopinavir cristalino en una DSC. Se prefiere una mezcla que contiene del 85 al 99,999% en peso de ritonavir cristalino (b) y del 0,001 al 15% en peso de ritonavir no cristalino, más preferiblemente del 90 al 99,99% en peso de ritonavir cristalino (b) y del 0,01 al 10% de ritonavir no cristalino, de manera particularmente preferible del 95 al 99,9% en peso de ritonavir cristalino (b) y del 0,1 al 5% de ritonavir no cristalino.

25 El ritonavir cristalino comprendido en la forma de dosificación oral de la presente invención puede tener un tamaño de partícula promedio (D50) de 0,5 a 150 μm , preferiblemente de 0,7 a 75 μm , más preferiblemente de 1,0 a 20 μm , de manera particularmente preferible de 1,2 a 10 μm .

30 Además, el ritonavir cristalino comprendido en la forma de dosificación oral puede tener un valor de D10 de la distribución de tamaño de partícula de 0,1 a 15 μm , preferiblemente de 0,2 a 7 μm , más preferiblemente de 0,3 a 3 μm , de manera particularmente preferible de 0,4 a 1 μm .

Además, el ritonavir cristalino comprendido en la forma de dosificación oral puede tener un valor de D90 de la distribución de tamaño de partícula de 2 a 250 μm , preferiblemente de 5 a 100 μm , más preferiblemente de 7 a 40 μm , particularmente de 10 a 25 μm .

35 El término "tamaño de partícula promedio" se refiere habitualmente al valor de D50 de la distribución de tamaño de partícula. Puede determinarse la distribución de partículas por medio de difracción láser. En particular, puede usarse un instrumento Mastersizer 2000 de Malvern Instruments para determinar el tamaño (preferiblemente medición en húmedo con ultrasonidos 60 s, 2.000 rpm, preferiblemente dispersadas en agua, oscurecimiento del 4-6%, llevándose a cabo la evaluación según el modelo de Mie).

40 El tamaño de partícula promedio (D50), que también se denomina valor de D50 de la distribución de volumen integral, se define en el contexto de esta invención como el diámetro de partícula al cual el 50 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro menor que el diámetro que corresponde al valor de D50. Asimismo, el 50 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro mayor que el valor de D50. De manera análoga, se define el valor de D90 de la distribución de volumen integral como el diámetro de partícula al cual el 90 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro menor que el diámetro que corresponde al valor de D90. De manera correspondiente, se define el valor de D10 de la distribución de volumen integral como el diámetro de partícula al cual el 10 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro menor que el diámetro que corresponde al valor de D10.

50 En una realización particularmente preferida la forma de dosificación oral de la presente invención comprende la combinación de lopinavir y ritonavir como principios activos farmacéuticos únicos. En una realización alternativa la forma de dosificación oral de la invención puede comprender lopinavir y ritonavir en combinación con principio(s) activo(s) farmacéutico(s) adicional(es). En el caso de que la forma de dosificación oral de la invención comprenda lopinavir y ritonavir en combinación con principios activos farmacéuticos adicionales, se seleccionan el/los principio(s) activo(s) farmacéutico(s) adicional(es) preferiblemente de zidovudina, lamivudina, tenofovir y/o abacavir.

- 5 Preferiblemente, la forma de dosificación oral de la presente invención comprende de 20 mg a 500 mg de lopinavir, más preferiblemente de 30 mg a 400 mg de lopinavir, todavía más preferiblemente de 40 mg a 300 mg de lopinavir, de manera particularmente preferible de 50 mg a 250 mg de lopinavir. Las cantidades generalmente hacen referencia a lopinavir "libre" (es decir cuando lopinavir está presente en forma de una sal o un solvato, por consiguiente debe añadirse la cantidad correspondiente).
- 10 Preferiblemente, la forma de dosificación oral de la presente invención comprende de 5 mg a 150 mg de ritonavir, más preferiblemente de 10 mg a 125 mg de ritonavir, todavía más preferiblemente de 15 mg a 100 mg de ritonavir, de manera particularmente preferible de 20 mg a 75 mg de ritonavir. Las cantidades generalmente hacen referencia a ritonavir "libre" (es decir cuando ritonavir está presente en forma de una sal o un solvato, por consiguiente debe añadirse la cantidad correspondiente).
- 15 En una realización preferida de la invención, el lopinavir no cristalino (a) está presente en una mezcla con un vehículo (c). El término "vehículo (c)" puede hacer referencia a un único vehículo (c) o a una mezcla de más de un vehículo (c). El lopinavir no cristalino (a) en la mezcla con el vehículo (c) puede considerarse como lopinavir (a) en una forma estabilizada. Esta mezcla puede considerarse como un producto intermedio farmacéutico. El producto intermedio preferiblemente se procesa adicionalmente para dar la forma de dosificación oral final.
- 20 En una realización preferida la forma de dosificación oral de la invención puede comprender lopinavir (a) y vehículo (c), en la que la razón en peso de lopinavir no cristalino (a) con respecto a vehículo (c) puede ser de desde 1:10 hasta 10:1, preferiblemente desde 1:7 hasta 7:1, más preferiblemente desde 1:5 hasta 5:1 y particularmente desde 1:3 hasta 2:1.
- 25 En una realización preferida el vehículo (c) puede estar presente en una cantidad del 5 al 75% en peso, preferiblemente del 10 al 70% en peso, más preferiblemente del 15 al 65% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.
- Generalmente, el vehículo (c) puede ser una sustancia que puede inhibir la recristalización de lopinavir no cristalino a cristalino.
- 30 En una realización preferida, el vehículo (c) es una sustancia que inhibe la recristalización de lopinavir no cristalino a cristalino. Preferiblemente, se inhibe la recristalización de tal manera que no más del 20%, preferiblemente no más del 10% del lopinavir no cristalino, presente en el tiempo de fabricación (T₀), se transforma en lopinavir cristalino tras almacenamiento durante tres meses a 45°C / 75% de humedad relativa (HR).
- 35 Generalmente, el vehículo (c) puede ser una sustancia no frágil o frágil.
- 40 Excipientes farmacéuticos, tales como vehículos, generalmente pueden clasificarse con respecto al cambio en la forma de las partículas bajo presión de compresión (compactación): los excipientes plásticos se caracterizan por deformación plástica, mientras que cuando se ejerce fuerza de compresión sobre sustancias frágiles, las partículas tienden a romperse en partículas más pequeñas. Puede cuantificarse el comportamiento frágil sobre la parte del sustrato mediante el aumento en el área de superficie en un moldeo. En la técnica, es habitual clasificar la fragilidad en cuanto a la "presión de fluencia". Según una simple clasificación, los valores para la "presión de fluencia" en este caso son bajos para sustancias plásticas pero altos en el caso de sustancias desmenuzables (Duberg, M., Nyström, C., 1982, "Studies on direct compression of tablets VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction.", Acta Pharm. Suec. 19, 421-436; Humbert-Droz P., Mordier D., Doelker E., "Méthode rapide de détermination du comportement a la compression pour des études de préformulation.", Pharm. Acta Helv., 57, 136-143 (1982)). La "presión de fluencia" describe la presión que debe alcanzarse para que el excipiente (es decir preferiblemente el vehículo) comience a fluir de manera plástica.
- 45 La "presión de fluencia" se calcula preferiblemente usando la recíproca del gradiente del diagrama de Heckel, tal como se describe en York, P., Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 677 (1992). La medición en este caso se realiza preferiblemente a 25°C y a una velocidad de deformación de 0,1 mm/s.
- 50 En el contexto de la presente invención, un excipiente (especialmente un vehículo) se considera un excipiente no frágil cuando tiene una "presión de fluencia" de no más de 120 MPa, preferiblemente no más de 100 MPa, de manera particularmente preferible de 5 a 80 MPa. Habitualmente se describe un excipiente como un excipiente frágil cuando tiene una "presión de fluencia" de más de 80 MPa, preferiblemente más de 100 MPa, de manera particularmente preferible más de 120 MPa, especialmente más de 150 MPa. Excipientes frágiles pueden presentar una "presión de fluencia" de hasta 300 MPa o hasta 400 MPa o incluso hasta 500 MPa.
- Ejemplos de excipientes no frágiles (vehículos) son manitol, povidona, copovidona o almidón.
- Ejemplos de excipientes frágiles (vehículos) son celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio, silicatos o aluminosilicatos, preferiblemente aluminosilicatos de magnesio.
- 55 En una realización particularmente preferida, se usan sustancias frágiles como vehículo (c) en la forma de dosificación oral de la presente invención. Además se prefiere que se usen sustancias frágiles y no solubles en agua

como vehículo (c).

5 En una realización preferida de la invención el vehículo (c) comprende una sustancia inorgánica, preferiblemente una sustancia inorgánica no frágil y/o una sustancia inorgánica no soluble en agua. Una sustancia no soluble en agua generalmente es un excipiente farmacéutico, tal como se especifica en la Farmacopea Europea, con una solubilidad en agua de menos de 33 mg/ml, medida a 25°C. Preferiblemente, la sustancia no soluble en agua tiene una solubilidad de 10 mg/ml o menos, más preferiblemente 5 mg/ml o menos, especialmente de 0,01 a 2 mg/ml (determinada según el método de elución en columna de acuerdo con la directiva de la UE RL67-548-EWG, apéndice V cap. A6).

10 En una realización preferida adicional la sustancia inorgánica (c) puede ser un fosfato o un silicato, preferiblemente un silicato, más preferiblemente un aluminosilicato. Se prefiere especialmente fosfato de dicalcio (por ejemplo Dicalfos AN), o aluminosilicato de magnesio, por ejemplo $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 1,7\text{SiO}_2 \cdot x \text{H}_2\text{O}$.

15 En una realización preferida el vehículo (c), en particular la sustancia inorgánica (c), tiene un área de superficie específica de 50 a 450 m²/g, más preferiblemente de 75 a 400 m²/g, en particular de 100 a 300 m²/g. Se determina el área de superficie específica preferiblemente mediante absorción de gas según la Farmacopea Europea, 6ª edición, capítulo 2.9.26. Para este fin, se usa un instrumento ASAP® 2020 (Micromeritics) y una temperatura de “desgasificación” de 40°C. Sorprendentemente se ha encontrado que el área de superficie específica anteriormente mencionada puede ser beneficiosa para conseguir los objetos anteriormente mencionados (por ejemplo propiedades *in vitro* y *in vivo* superiores), en particular, ya que se notifica que sustancias con un área de superficie específica alta reducen la biodisponibilidad de lopinavir.

20 En una realización preferida, sílice, tal como Aerosil® 200, no funciona como vehículo (c).

25 En una realización alternativa de la invención el vehículo (c) puede ser preferiblemente un polímero orgánico. Además, el vehículo (c) también puede incluir sustancias que se comportan como polímeros. Ejemplos de estas sustancias son grasas y ceras. Además, el vehículo (c) también puede incluir compuestos sólidos, no poliméricos, que pueden contener preferiblemente grupos laterales polares. Ejemplos de estos compuestos son alcoholes de azúcar o disacáridos.

En una realización preferida el vehículo (c) puede ser un polímero. El polímero que va a usarse para la preparación de la composición farmacéutica puede tener preferiblemente una temperatura de transición vítrea (T_g) de más de 45°C, más preferiblemente de 50°C a 150°C, en particular desde 55°C hasta 120°C. Puede ser importante una T_g respectiva para conseguir las propiedades deseadas de la forma de dosificación resultante.

30 En la presente invención, el término “temperatura de transición vítrea” (T_g) describe la temperatura a la cual polímeros amorfos o parcialmente cristalinos cambian del estado sólido al estado líquido. En el proceso, se produce un cambio distintivo en los parámetros físicos, por ejemplo dureza y elasticidad. Por debajo de la T_g, un polímero habitualmente es vítreo y duro, mientras que por encima de la T_g, cambia a un estado de tipo caucho a viscoso. Se determina la temperatura de transición vítrea en el contexto de esta invención por medio de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

35 Para este fin, puede usarse un aparato DSC 1 de Mettler Toledo®. Se lleva a cabo el trabajo a una velocidad de calentamiento de 1-20°C/min, preferiblemente 10°C/min, y a una velocidad de enfriamiento de 5°C a 50°C/min, preferiblemente 50°C/min.

40 En general, el polímero orgánico que va a usarse como vehículo (c) puede tener preferiblemente un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 500.000 g/mol, más preferiblemente desde 1.500 hasta 100.000 g/mol y particularmente desde 2.000 hasta 50.000 g/mol. Se determina el peso molecular promedio en peso preferiblemente por medio de cromatografía de permeación en gel.

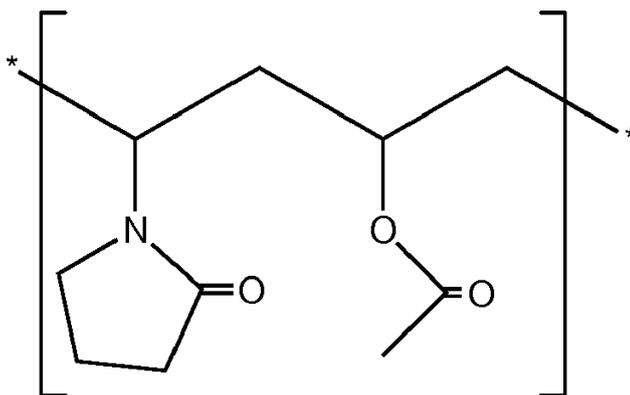
45 Si se disuelve el polímero orgánico usado como vehículo (c) en agua en una cantidad del 2% en peso, la disolución resultante puede tener preferiblemente una viscosidad de 1 a 50 mPa•s, más preferiblemente de 1,5 a 20 mPa•s, e incluso más preferiblemente desde 2 hasta 12 mPa•s o (especialmente en el caso de HPMC) desde 12 hasta 18 mPa•s, medida a 25°C, y determinada según la Farmacopea Europea 6.0, capítulo 2.2.10.

En la presente invención, pueden usarse polímeros hidrófilos preferiblemente como vehículo (c). El término “polímeros hidrófilos” se refiere generalmente a polímeros que presentan grupos hidrófilos. Ejemplos de grupos hidrófilos adecuados pueden ser grupos hidroxilo, sulfonato, carboxilato y amonio cuaternario.

50 El vehículo (c) puede comprender, por ejemplo, los siguientes polímeros: polisacáridos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC, especialmente sales de sodio y calcio), etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCS), acetato-succinato de hidroxipropilcelulosa (HPCAS), succinato de hidroxietilmetilcelulosa (HEMCS), acetato-succinato de hidroxietilcelulosa (HECAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato-succinato de hidroxietilmetilcelulosa (HEMCAS), carboximetilcelulosa (CMC), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), polímeros

de ácido acrílico y sus sales, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (tales como Kollidon® VA 64, BASF), polialquilenglicoles en gelatina, tales como polipropilenglicol o preferiblemente polietilenglicol, gelatina y mezclas de los mismos.

- 5 El vehículo (c) preferiblemente usado puede ser polivinilpirrolidona, preferiblemente con un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 60.000 g/mol, especialmente de 12.000 a 40.000 g/mol, copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, especialmente con un peso molecular promedio en peso de 45.000 a 75.000 g/mol y/o polímeros de ácido acrílico y sus sales, especialmente con un peso molecular promedio en peso de 50.000 a 250.000 g/mol. Además, puede usarse preferiblemente HPMC, especialmente con un peso molecular promedio en peso de 20.000 a 90.000 g/mol y/o preferiblemente una proporción de grupos metilo del 10 al 35% y una proporción de grupos hidroxilo del 1 al 35%. Asimismo, puede usarse preferiblemente HPMC, especialmente con un peso molecular promedio en peso de 50.000 a 100.000 g/mol. Además, puede usarse preferiblemente polietilenglicol con un peso molecular promedio en peso de 2.000 a 40.000 g/mol, especialmente desde 3.500 hasta 25.000 g/mol. Asimismo, puede usarse preferiblemente un copolímero de bloque de polietileno/polipropileno, en el que el contenido de polietileno puede ser preferiblemente del 70 al 90% en peso. El copolímero de bloque de polietileno/polipropileno tiene preferiblemente un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 30.000 g/mol, más preferiblemente desde 3.000 hasta 15.000 g/mol. Más preferiblemente, puede usarse celulosa microcristalina así como celulosa microcristalina silicificada, especialmente cuando presenta un peso molecular promedio en peso de 100.000 a 750.000 g/mol, en particular de 125.000 a 650.000 g/mol. Puede determinarse el peso molecular promedio en peso habitualmente por medio de cromatografía de permeación en gel.
- 10
- 15
- 20 En una realización preferida, el vehículo (c) usado puede ser un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, especialmente con un peso molecular promedio en peso de 45.000 a 75.000 g/mol. El copolímero puede caracterizarse por la siguiente fórmula estructural (III):



Fórmula (III)

- 25 Asimismo, puede ser preferiblemente posible usar alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, xilitol como vehículos (c).
- En una realización preferida la forma de dosificación oral puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticos (d).
- Ejemplos de excipientes farmacéuticos son deslizantes, cargas, aglutinantes, disgregantes, tensioactivos y lubricantes.
- 30 Pueden usarse deslizantes para mejorar la fluidez. Por ejemplo, puede usarse talco como deslizante. Más preferiblemente, se usa sílice coloidal (por ejemplo Aerosil®). Preferiblemente, el deslizante puede estar presente en una cantidad de hasta el 3% en peso, en particular, del 0,1 al 2% en peso, basándose en la forma de dosificación oral. Preferiblemente, la sílice tiene un área de superficie específica de 50 a 400 m²/g, medida mediante absorción de gas según la Farmacopea Europea, 6.0, capítulo 2.9.26.
- 35 Pueden usarse cargas para aumentar el peso y el volumen aparente de un fármaco de baja dosis hasta un límite en el cual puede formarse una dosificación farmacéutica. Las cargas pueden satisfacer varios requisitos, tales como ser químicamente inertes, no higroscópicas, biocompatibles, fácilmente procesables y pueden presentar buenas propiedades biofarmacéuticas. Ejemplos de cargas son lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, carbonato de calcio, celulosa y otros.
- 40 Las cargas pueden estar presentes en la forma de dosificación oral de la presente invención en una cantidad del 0 al 50% en peso, preferiblemente del 1 al 35% en peso, más preferiblemente del 5 al 30% en peso y todavía más preferiblemente del 10 al 25% en peso del peso total de la forma de dosificación oral.

Los aglutinantes se consideran habitualmente como sustancias para garantizar que la forma de dosificación oral (en particular el comprimido) puede formarse con la resistencia mecánica requerida. En la presente invención preferiblemente polímeros orgánicos, que se describieron anteriormente como vehículo (c), también actúan como aglutinantes.

- 5 Los disgregantes habitualmente son compuestos que pueden potenciar la capacidad del producto intermedio para romperse en fragmentos más pequeños cuando está en contacto con un líquido, preferiblemente agua. Disgregantes preferidos son carboximetilalmidón de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilglicolato sódico (por ejemplo Explotab[®]), polisacáridos que se hinchan, por ejemplo polisacárido de soja, carragenano, agar, pectina, almidón y derivados de los mismos, proteína, por ejemplo formaldehído-caseína, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos. Se prefiere particularmente crospovidona.

10 El disgregante puede estar presente en la forma de dosificación oral de la presente invención en una cantidad del 0 al 20% en peso, preferiblemente del 1 al 17% en peso, más preferiblemente del 3 al 15% en peso y todavía más preferiblemente del 5 al 12% en peso del peso total de la forma de dosificación oral.

- 15 Los tensioactivos habitualmente son sustancias que disminuyen la tensión superficial entre dos fases, permitiendo o apoyando así la formación de dispersiones o funcionando como solubilizante. Tensioactivos comunes pueden ser sulfatos de alquilo (por ejemplo laurilsulfato de sodio), sales de alquiltrimetilamonio, etoxilatos de alcoholes, sorbitanos y similares. Se prefieren sorbitanos y se prefiere especialmente monododecanoato de sorbitano.

- 20 El tensioactivo puede estar presente en la forma de dosificación oral de la presente invención en una cantidad del 0 al 10% en peso, preferiblemente del 0,1 al 8% en peso, más preferiblemente del 0,3 al 5% en peso y todavía más preferiblemente del 0,7 al 4,0% en peso del peso total de la forma de dosificación oral.

- 25 Generalmente se usan lubricantes con el fin de reducir la fricción de deslizamiento. En particular, la intención es reducir la fricción de deslizamiento encontrada durante el prensado de los comprimidos entre el punzón que se mueve hacia arriba y abajo en el troquel y la pared del troquel por una parte, y entre el borde del comprimido y la pared del troquel por otra parte. Lubricantes adecuados son, por ejemplo, ácido esteárico, ácido adípico, estearilfumarato de sodio y/o estearato de magnesio. Se prefiere particularmente estearilfumarato de sodio.

Generalmente se usan lubricantes en una cantidad de hasta el 3% en peso, preferiblemente del 0,1 al 2% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación.

- 30 Está en la naturaleza de los excipientes farmacéuticos que a veces pueden llevar a cabo más de una función en una formulación farmacéutica. Por tanto, el vehículo (c) puede actuar como excipiente (d) y viceversa. Por ejemplo, la povidona puede actuar tanto como vehículo como aglutinante. Sin embargo, con el fin de proporcionar una delimitación no ambigua, la creencia por tanto aplicará preferiblemente que una sustancia, que se usa como excipiente particular, no se usa simultáneamente también como excipiente farmacéutico adicional. Por ejemplo, celulosa microcristalina, si se usa como un vehículo (c), tampoco se usa por ejemplo como disgregante (aun cuando la celulosa microcristalina también presenta un cierto efecto de disgregación).

- 35 En otra realización de la invención, se obtiene la mezcla del lopinavir no cristalino (a) y el vehículo (c) mediante un proceso de fusión. Para este fin, lopinavir, preferiblemente lopinavir cristalino, se funde en presencia del vehículo (c), en el que se garantiza que se obtiene el lopinavir en una forma no cristalina. Alternativamente, puede obtenerse la mezcla del lopinavir no cristalino (a) y el vehículo (c) mediante un proceso de fusión. Con respecto a realizaciones preferidas de estas características de la forma de dosificación de la presente invención, se remite a las explicaciones dadas a continuación para el procedimiento de la presente invención.

40 En una realización preferida la forma de dosificación oral de la invención puede comprender preferiblemente una fase intragranular que comprende lopinavir no cristalino (a), opcionalmente vehículo (c) y uno o más excipiente(s) (d), y una fase extragranular que comprende ritonavir cristalino (b), opcionalmente vehículo (c) y excipiente(s) adicional(es) (d).

- 45 En una realización alternativa preferida la fase extragranular puede comprender además uno o más principios activos, preferiblemente seleccionados de zidovudina, lamivudina, tenofovir y/o abacavir.

En el caso de que la fase intragranular comprenda lopinavir no cristalino (a) y una sustancia inorgánica como vehículo (c), la fase intragranular preferiblemente no comprende ningún excipiente adicional. En particular, en este caso la fase intragranular preferiblemente no comprende un polímero soluble en agua.

- 50 La fase extragranular puede comprender preferiblemente más vehículo(s) (c). En una realización preferida, la fase extragranular preferiblemente comprende al menos un vehículo no frágil y al menos un vehículo frágil. El al menos un vehículo no frágil (c), comprendido en la fase extragranular, puede ser preferiblemente un polímero orgánico que preferiblemente también puede tener propiedades de unión. Por ejemplo, el vehículo no frágil (c) en la fase extragranular puede ser preferiblemente polivinilpirrolidona, HPMC o un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, por ejemplo con un peso molecular promedio en peso de 25.000 a 80.000 g/mol. Se prefiere particularmente
- 55 copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo.

ES 2 586 912 T3

En una realización preferida la forma de dosificación oral de la presente invención puede comprender preferiblemente las siguientes cantidades de componentes: del 5 al 40% en peso, preferiblemente del 10 al 35% en peso, más preferiblemente del 15 al 25% en peso de lopinavir (a),

del 1 al 10% en peso, preferiblemente del 2 al 9% en peso, más preferiblemente del 4 al 8% en peso de ritonavir (b),

5 del 5 al 75% en peso, preferiblemente del 10 al 60% en peso, más preferiblemente del 15 al 45% en peso de vehículo (c),

del 0 al 1% en peso, preferiblemente del 0,01 al 0,8% en peso, más preferiblemente del 0,02 al 0,5% en peso de deslizante,

del 0 al 40% en peso, preferiblemente del 10 al 35% en peso, más preferiblemente del 15 al 30% en peso de carga,

10 del 0 al 20% en peso, preferiblemente del 3 al 17% en peso, más preferiblemente del 5 al 12% en peso de disgregante,

del 0 al 20% en peso, preferiblemente del 2 al 15% en peso, más preferiblemente del 3 al 10% en peso de tensioactivo,

15 del 0 al 3% en peso, preferiblemente del 0,3 al 2,5% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 2,0% en peso de lubricante,

en la que los % en peso se basan en el peso total de la forma de dosificación.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral de la presente invención comprende preferiblemente:

una fase interior que comprende

20 del 5 al 40% en peso, preferiblemente del 10 al 35% en peso, más preferiblemente del 15 al 25% en peso de lopinavir (a),

del 2 al 55% en peso, preferiblemente del 5 al 45% en peso, más preferiblemente del 10 al 35% en peso de vehículo (c),

en la que el vehículo (c) es preferiblemente una sustancia frágil y/o una sustancia inorgánica, más preferiblemente un aluminosilicato, y además preferiblemente no comprende un polímero soluble en agua;

25 y una fase externa que comprende

del 1 al 10% en peso, preferiblemente del 2 al 9% en peso, más preferiblemente del 4 al 8% en peso de ritonavir (b),

del 0 al 50% en peso, preferiblemente del 2 al 45% en peso, más preferiblemente del 5 al 40% en peso de vehículo (c),

30 en la que el vehículo (c) preferiblemente comprende una sustancia no frágil, más preferiblemente un polímero hidrófilo, en particular povidona o copovidona o HPMC y, opcionalmente, una sustancia frágil, preferiblemente un aluminosilicato o celulosa microcristalina, más preferiblemente celulosa microcristalina, en la que la razón de sustancia no frágil con respecto a sustancia frágil es preferiblemente de entre 4:10 y 1:25,

del 0 al 1% en peso, preferiblemente del 0,01 al 0,8% en peso, más preferiblemente del 0,02 al 0,5% en peso de deslizante,

35 del 0 al 40% en peso, preferiblemente del 10 al 35% en peso, más preferiblemente del 15 al 30% en peso de carga,

del 0 al 20% en peso, preferiblemente del 3 al 17% en peso, más preferiblemente del 5 al 12% en peso de disgregante,

del 0 al 20% en peso, preferiblemente del 2 al 15% en peso, más preferiblemente del 3 al 10% en peso de tensioactivo, en particular, monododecanoato de sorbitano,

40 del 0 al 3% en peso, preferiblemente del 0,3 al 2,5% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 2,0% en peso de lubricante, en la que los % en peso se basan en el peso total de la forma de dosificación.

En una realización preferida la forma de dosificación oral de la presente invención está en forma de una cápsula o un comprimido. En el caso de la forma de una cápsula, la presente forma de dosificación está preferiblemente en forma de una cápsula de vaina dura o vaina blanda. Alternativamente, la forma de dosificación puede estar presente en forma de un polvo o preferiblemente granulado, que se almacena en una bolsita o un sobre.

45

En particular, la forma de dosificación oral de la presente invención es un comprimido, preferiblemente un

comprimido para uso peroral. Alternativamente, podría ser un comprimido dispersante o un comprimido dispersable oral (ODT).

Otro objeto de la presente invención es un método para preparar una forma de dosificación oral según la presente invención que comprende las etapas de

- 5 (i) proporcionar lopinavir, opcionalmente vehículo (c) y/o excipiente farmacéutico (d),
- (ii) opcionalmente procesar la mezcla de la etapa (i) para garantizar que se obtiene lopinavir en una forma no cristalina,
- (iii) opcionalmente granular el lopinavir de la etapa (i) o la mezcla de etapa (ii),
- 10 (iv) mezclar la mezcla de la etapa (i) o la mezcla procesada de la etapa (ii) o los gránulos de la etapa (iii) con ritonavir cristalino (b) y vehículos (c) adicionales y/o uno o más excipientes farmacéuticos (d),
- (v) procesar la mezcla de la etapa (iv) para dar una forma de dosificación oral.

15 Generalmente, en la etapa (i) lopinavir, preferiblemente lopinavir cristalino, puede estar presente en una cantidad del 20 al 100% en peso, preferiblemente del 25 al 60% en peso, más preferiblemente del 30 al 55% en peso, y particularmente preferida entre el 33 y el 51% en peso, basándose en el peso total de la mezcla resultante de la etapa (i).

Generalmente, en la etapa (i), el vehículo (c) puede estar presente en una cantidad del 0 al 80% en peso, preferiblemente del 40 al 75% en peso, más preferiblemente del 45 al 70% en peso, y particularmente preferida entre el 49 y el 67% en peso, basándose en el peso total de la mezcla resultante de la etapa (i).

20 Vehículos (c) especialmente preferidos en estas realizaciones puede ser sustancias frágiles y/o inorgánicas, preferiblemente silicatos, más preferiblemente aluminosilicatos de magnesio. Si es así, en la etapa (i) la cantidad de excipiente (d) puede ser preferiblemente del 0% en peso.

25 En una realización alternativa el vehículo (c) puede ser preferiblemente un polímero orgánico. Si es así, el excipiente (d) puede ser preferiblemente un deslizante. El deslizante, una sílice pirogénica de este tipo, puede estar presente preferiblemente en una cantidad del 0 al 20% en peso, preferiblemente del 0,5 al 15% en peso, más preferiblemente del 1 al 12% en peso, y particularmente preferida entre el 1,5 y el 10% en peso, basándose en el peso total de la mezcla resultante de la etapa (i).

En una realización preferida, puede llevarse a cabo la provisión en la etapa (i) con dispositivos de mezclado convencionales, por ejemplo en un mezcladora de caída libre como Turbula® T 10B (Bachofen AG, Suiza). Puede llevarse a cabo el mezclado, por ejemplo, durante de 1 minuto a 1 hora, preferiblemente durante de 5 a 30 minutos.

30 En una realización alternativa, en la etapa (I) puede proporcionarse lopinavir preferiblemente en forma no cristalina. En ese caso, preferiblemente puede omitirse la provisión de un vehículo y/o excipiente farmacéutico.

35 En la etapa (ii) opcional se procesa la mezcla de la etapa (i) con el fin de garantizar que se obtiene lopinavir en una forma no cristalina. Esto significa que si en la etapa (i) se emplea lopinavir en forma no cristalina, entonces puede omitirse la etapa (ii). Sin embargo, si en la etapa (i) se emplea lopinavir en forma cristalina, entonces la etapa (ii) es necesaria. En el último caso, las condiciones de procedimiento de la etapa (ii) tienen que elegirse de tal manera que se transforme lopinavir cristalino en lopinavir no cristalino. En una realización preferida la etapa (ii) de procedimiento comprende preferiblemente un proceso de fusión.

En una realización preferida la etapa (ii) de procedimiento opcional puede ser un proceso de fusión, especialmente una extrusión en estado fundido o proceso de granulación en estado fundido.

40 En una realización preferida de la etapa de fusión (ii) el vehículo (c) puede ser una sustancia inorgánica, preferiblemente un silicato, más preferiblemente un aluminosilicato de magnesio. Las condiciones de fusión se seleccionan preferiblemente de tal manera que se obtiene el lopinavir en una forma no cristalina. Las condiciones de fusión específicas pueden depender preferiblemente del punto de fusión de lopinavir. Por tanto, las temperaturas deben ser por ejemplo de desde 1°C hasta 10°C, preferiblemente desde 2°C hasta 5°C, superiores al punto de fusión de lopinavir. En una realización preferida, durante la etapa de fusión (ii) se usan temperaturas de desde 80 hasta 160°C, preferiblemente desde 100 hasta 150°C, más preferiblemente desde 120 hasta 140°C.

50 En una realización alternativa del proceso de fusión, el vehículo (c) puede ser preferiblemente un polímero orgánico. De nuevo, las condiciones de fusión se seleccionan preferiblemente de tal manera que se obtiene el lopinavir en una forma no cristalina. Las condiciones de fusión específicas pueden depender de la cantidad y el tipo de vehículo (c). Habitualmente, para la etapa de fusión se aplican temperaturas que están entre el punto de transición vítrea Tg del vehículo y un límite superior de temperatura de aproximadamente hasta 200°C. Preferiblemente, la temperatura está entre la Tg del vehículo +5°C y 150°C, más preferiblemente entre la Tg del vehículo + 10°C y 130°C.

Preferiblemente, se eligen lopinavir y el vehículo (c) en tales cantidades que resulta una mezcla eutéica.

Inesperadamente se encontró que fundiendo solo uno de los principios activos, concretamente lopinavir, en lugar de ambos principios activos se aumentan significativamente las propiedades deseables de la forma de dosificación resultante. El mezclado de las sustancias proporcionadas en la etapa (i) debe llevarse a cabo preferiblemente antes del proceso de fusión.

5

Después del proceso de fusión puede enfriarse la mezcla fundida. En una realización preferida, se lleva a cabo la etapa de enfriamiento del lopinavir o mezcla de lopinavir/vehículo fundido en condiciones de enfriamiento, elegidas de tal manera que el lopinavir no cristalino permanece en una forma no cristalina. Preferiblemente, la velocidad de enfriamiento es de 5 a 50°C por minuto, en particular de 45 a 50°C por minuto.

10

En una realización preferida, en la etapa (iii) opcional se granula la mezcla resultante de la etapa de fusión (ii). En el caso de una etapa de fusión (ii) puede granularse la mezcla o bien en el estado fundido o bien preferiblemente después de haberse enfriado. La etapa (iii) de granular la mezcla, que resulta de la etapa de fusión (ii), puede llevarse a cabo preferiblemente, por ejemplo, mediante un proceso de extrusión. Por tanto, las etapas (ii) y (iii) preferiblemente pueden considerarse como procesos de extrusión en estado fundido o granulación en estado fundido. Generalmente, el proceso de extrusión debe poder proporcionar partículas esencialmente esféricas. Extrusoras adecuadas son, por ejemplo, extrusoras de alimentación con husillo (axial o placa final, cúpula y radial) o extrusoras por gravedad (rodillo de cilindro, rodillo de engranaje o radial). Se prefieren extrusoras de alimentación con husillo.

15

La granulación también puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante una mezcladora de alta cizalladura, preferiblemente que pueda calentarse (por ejemplo Diosna® P1/6). En este caso, las etapas (i), (ii) y (iii) pueden considerarse como un proceso con diferentes secuencias de parámetros especiales. La primera secuencia puede ser la etapa (i) sin calentamiento, la segunda secuencia puede ser una mezcla de etapa (i) y etapa (ii) con calentamiento, la secuencia tres puede incluir partes de la etapa (ii) y la etapa (iii). Parámetros preferidos de las secuencias pueden ser dependientes del lopinavir y el vehículo (c), preferiblemente un silicato, más preferiblemente un aluminosilicato de magnesio.

20

25

En una realización preferida puede llevarse a cabo la granulación con una extrusora de husillo de fusión (por ejemplo Thermo Fisher® Eurolab 16), en la que las etapas (i) y (iii) pueden unificarse en un proceso continuo. Generalmente, puede aplicarse un gradiente de temperatura, preferiblemente de entre 45°C y 180°C, más preferiblemente entre 55°C y 150°C, en particular entre 65°C y 130°C.

30

En una realización preferida se eligen las condiciones de granulación en la etapa (iii) de tal manera que la composición farmacéutica granulada resultante puede comprender un tamaño de partícula promedio (D50) de 10 a 500 µm, más preferiblemente de 30 a 250 µm, además preferiblemente de 50 a 200 µm, lo más preferiblemente de 70 a 170 µm.

35

La densidad aparente de la composición farmacéutica granulada que resulta de la etapa (iii) del procedimiento de la presente invención puede oscilar habitualmente entre 0,2 y 0,85 g/ml, preferiblemente entre 0,25 y 0,85 g/ml, más preferiblemente entre 0,3 y 0,75 g/ml.

La mezcla de la etapa (ii) o los gránulos de la etapa (iii), que comprenden lopinavir no cristalino, pueden considerarse como "fase intragranular".

40

En la etapa (iv), se mezclan la mezcla de la etapa (i) (cuando se proporciona lopinavir en forma no cristalina), la mezcla procesada de la etapa (ii) o los gránulos de la etapa (iii) con ritonavir cristalino y opcionalmente vehículo (c) y/o excipiente(s) adicional(es) (d).

Puede llevarse a cabo el mezclado (iv) con dispositivos de mezclado, por ejemplo en una mezcladora de caída libre como Turbula® T 10B (Bachofen AG, Suiza). Puede llevarse a cabo el mezclado, por ejemplo, durante de 1 minuto a 1 hora, preferiblemente durante de 5 a 30 minutos.

45

En una realización preferida el vehículo (c) usado en la etapa de mezclado (iv) puede ser preferiblemente el mismo vehículo (c) o mezcla de vehículo tal como se usa para la preparación de la mezcla que contiene lopinavir no cristalino (a) y vehículo (c).

Con respecto al/los excipiente(s) (d) usado(s) en la etapa (iv), se remite a los excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) (d) anteriormente mencionado(s).

50

En la etapa (v), se procesa la mezcla de la etapa (iv) para dar una forma de dosificación oral. La etapa (v) puede comprender, por ejemplo, comprimir la mezcla de la etapa (iv) para dar comprimidos o cargar la mezcla de la etapa (iv) en cápsulas, bolsitas o sobres. Preferiblemente se comprime la mezcla para dar comprimidos.

En una realización, puede realizarse el procesamiento de la mezcla de la etapa (iv) para dar una forma de dosificación oral cargando la mezcla de la etapa (iv) en cápsulas, preferiblemente cápsulas de vaina dura. Para esta

carga de la mezcla de la etapa (iv) en cápsulas, pueden usarse sistemas de dosificación dependientes (por ejemplo un tornillo sin fin) o preferiblemente sistemas de dosificación independientes (por ejemplo MG2, Matic (IMA)).

5 En una realización preferida, se comprime la mezcla de la etapa (iv) para dar comprimidos, por ejemplo, en una prensa rotatoria, por ejemplo en una prensa Fette[®] (Fette GmbH, Alemania) o Riva[®] Piccola (Riva, Argentina) o una prensa excéntrica, por ejemplo una Korsch[®] EKO. La fuerza de compresión oscila habitualmente entre 1 y 50 kN, preferiblemente entre 3 y 40 kN. Los comprimidos resultantes tienen preferiblemente una dureza de 30 a 400 N, más preferida de 50 a 325 N, todavía más preferida desde 65 hasta 275 N, en particular desde 85 hasta 225 N, en los que la dureza se mide según la Farmacopea Europea, 6.0, capítulo 2.9.8.

10 Además, los comprimidos de la invención tienen preferiblemente un contenido de principio(s) activo(s) que se encuentra dentro de la concentración del 90 al 110%, preferiblemente del 95 al 105%, especialmente preferido desde el 98 hasta el 102% del contenido promedio de los principio(s) activo(s). Se determina esta "uniformidad de contenido" con una prueba según la Farmacopea Europea, 6.0, capítulo 2.9.6. Según esa prueba, el contenido de los principios activos de cada comprimido individual de cada 20 comprimidos debe encontrarse entre el 90 y el 110%, preferiblemente el 95 y el 105%, especialmente el 98 y el 102% del contenido promedio del/de los principio(s) activo(s). Por tanto, el contenido de los fármacos activos en cada comprimido de la invención difiere del contenido promedio del principio activo en como máximo el 10%, preferiblemente como máximo el 5 y especialmente como máximo el 2%.

15 Además, los comprimidos resultantes tienen preferiblemente una friabilidad de menos del 5%, de manera particularmente preferible menos del 2%, especialmente menos del 1%. Se determina la friabilidad según la Farmacopea Europea, 6.0, capítulo 2.9.7. La friabilidad de los comprimidos se refiere generalmente a comprimidos sin recubrimiento.

20 La forma de dosificación de los comprimidos de la invención puede ser un comprimido peroral, que puede tragarse sin masticar. El comprimido puede estar preferiblemente recubierto con película.

25 Generalmente, pueden emplearse recubrimientos de película que no afectan a la liberación del/de los principio(s) activo(s) y recubrimientos de película que afectan a la liberación del/de los principio(s) activo(s), con comprimidos según la invención. Se prefieren los recubrimientos de película que no afectan a la liberación del/de los principio(s) activo(s).

30 Ejemplos preferidos de recubrimientos de película que no afectan a la liberación del principio activo pueden ser aquellos que incluyen poli(met)acrilato, metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP) y mezclas de los mismos. Estos polímeros pueden tener un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 150.000 g/mol.

En una realización preferida alternativa, el recubrimiento de película puede afectar a la liberación del principio activo. Ejemplos de recubrimiento de película que afectan a la liberación del principio activo son recubrimientos retardantes y recubrimientos de película resistentes al jugo gástrico.

35 Además el recubrimiento puede estar libre de principio activo. Sin embargo, también es posible que el recubrimiento pueda contener un principio activo (lopinavir y/o ritonavir, preferiblemente solo ritonavir). En un caso de este tipo, esta cantidad de principio activo funcionaría como dosis inicial. En un caso de este tipo, el recubrimiento puede comprender preferiblemente del 1 al 45% en peso, preferiblemente del 5 al 35% en peso, lo más preferiblemente del 10 al 30% en peso de lopinavir o ritonavir, basándose en la cantidad total de lopinavir o ritonavir contenida en el comprimido.

40 En el caso preferido de que el recubrimiento de película no contenga un principio activo (a) o (b), dicho recubrimiento puede tener un grosor de 2 μm a 100 μm , preferiblemente de desde 20 hasta 60 μm . En caso de que un recubrimiento contenga un principio activo (a) o (b), el grosor del recubrimiento es habitualmente de 10 μm a 200 μm , preferiblemente de desde 50 hasta 125 μm .

45 La forma de dosificación oral de la presente invención puede emplearse preferiblemente en el tratamiento y la prevención de la infección causada por virus, especialmente infección causada por virus VIH.

50 Cuando se tratan las enfermedades que se indican para el principio activo o la combinación de principios activos en las formas de dosificación orales de la invención, se obtienen habitualmente resultados satisfactorios cuando se administra lopinavir contenido en la forma de dosificación en una dosis diaria de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 160 a 960 mg, más preferiblemente de 200 a 900 mg y particularmente de 400 a 800 mg. Para el mismo fin, se administra ritonavir contenido en la forma de dosificación en una dosis diaria de 25 a 250 mg, preferiblemente de 40 a 240 mg, más preferiblemente de 50 a 225 mg y particularmente de 100 a 200 mg. En las mismas dosis, son posibles aplicaciones de menos de una vez al día, tal como cada dos, tres o cuatro días, por ejemplo en una formulación de liberación retardada. Puede variarse la pauta posológica dentro de o incluso fuera de este marco con el fin de obtener los resultados de tratamiento óptimos.

55 En una realización preferida la composición y/o la forma de dosificación según la invención proporciona una

liberación inmediata (“LI”) de lopinavir/ritonavir. Esto significa que el perfil de liberación de la forma de dosificación de la invención según el método de la USP (paleta, 900 ml, agua con C12E10 0,06 M (lauril éter de polioxietileno-10), 75 rpm, 37°C) después de 10 minutos indica habitualmente una liberación de contenido de al menos el 20%, después de 20 minutos una liberación de contenido de al menos el 30%, después de 30 minutos una liberación de contenido de al menos el 45% y después de 45 minutos una liberación de contenido de al menos el 55%.

Ejemplos

Extrusión de fusión en caliente

Ejemplo 1

Se mezcló lopinavir cristalino con aluminosilicato de magnesio, $Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 1,7SiO_2 \cdot x H_2O$. Entonces se alimentó la mezcla en polvo a una extrusora de doble husillo *Pharma 16 de Thermo Scientific a una temperatura de fusión de 130°C. Durante la etapa de fusión, se produjo una conversión completa en lopinavir amorfo. Se cortó el producto extruido en trozos y se permitió que solidificase. Se molieron los trozos extruidos usando un molino universal de alto impacto Quadro Comil Underdriven® con un tamiz de raspado de 800 µm. Se combinó el material molido en una mezcladora agitadora T10B de Turbula® con ritonavir, celulosa microcristalina (Avicel® PH 102), copovidona (Kollidon® VA 64) y crospovidona (Kollidon® CL) durante 15 minutos. Después de la adición de estearilfumarato de sodio y combinación durante 5 minutos adicionales, se comprimió la mezcla en polvo en una prensa excéntrica Korsch® EKO para dar comprimidos alargados de 21 mm (825 mg) con una dureza de aproximadamente 150 N cada uno, que contenían

Intragenular		
Lopinavir		200 mg
$Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 1,7SiO_2 \cdot x H_2O$		200 mg
Extragenular		
Ritonavir		50 mg
Celulosa microcristalina		240 mg
Copovidona		60 mg
Crospovidona		60 mg
Estearilfumarato de sodio		15 mg

Parámetros de extrusión de fusión en caliente

zona	boquilla	zona 10	zona 9	zona 8	zona 7	zona 6	zona 5	zona 4	zona 3	zona 2	Dosificación
Temp. objetivo [°C]	20	130	130	130	130	130	130	130	130	70	20

velocidad de husillo [rpm]	dosificación de sólidos [%]	par de torsión [%]	presión de masa [bar]
30	5,00	30,00	---

Ejemplo 2

Se mezcló lopinavir cristalino con aluminosilicato de magnesio, $Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 1,7SiO_2 \cdot x H_2O$. Entonces se alimentó la mezcla en polvo a una extrusora de doble husillo *Pharma 16 de Thermo Scientific a una temperatura de fusión de 130°C. Durante la etapa de fusión, se produjo una conversión completa en lopinavir amorfo. Se cortó el producto extruido en trozos y se permitió que solidificase. Se molieron los trozos extruidos usando un molino universal de alto impacto Quadro Comil Underdriven® con un tamiz de raspado de 800 µm. Se mezclaron todos los ingredientes, excepto estearilfumarato de sodio, en una mezcladora agitadora T10B de Turbula® durante 15 minutos. Antes se incorporó laurato de sorbitano (Span® 20) mediante granulación con celulosa microcristalina (Avicel® PH 102) y lactosa monohidratada + povidona (Ludipress® LCE) en una mezcladora de alta cizalladura Diosna® P1-6. Después de la adición de estearilfumarato de sodio y combinación durante 5 minutos adicionales, se comprimió la mezcla en polvo en una prensa excéntrica Korsch® EKO para dar comprimidos alargados de 21 mm (1025 mg) con una dureza de aproximadamente 150 N cada uno, que contenían

Intragenular		
Lopinavir		200 mg
$Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 1,7SiO_2 \cdot x H_2O$		200 mg
Extragenular		
Ritonavir		50 mg
Celulosa microcristalina		240 mg

Lactosa monohidratada + povidona	160 mg
Laurato de sorbitano	40 mg
Copovidona	60 mg
Crospovidona	60 mg
Estearilfumarato de sodio	15 mg

Parámetros de extrusión de fusión en caliente

zona	boquilla	zona 10	zona 9	zona 8	zona 7	zona 6	zona 5	zona 4	zona 3	zona 2	Dosificación
Temp. objetivo [°C]	20	130	130	130	130	130	130	130	130	70	20

velocidad de husillo [rpm]	dosificación de sólidos [%]	par de torsión [%]	presión de masa [bar]
30	5,00	30,00	---

Ejemplo comparativo

El ejemplo comparativo se corresponde con el ejemplo 3 de la solicitud de patente EP 1 663 183 B1.

- 5 Se combinó copovidona con monolaurato de sorbitano (Span 20) en una mezcladora de alta cizalladura Diosna. Se mezclaron los gránulos resultantes con ritonavir, lopinavir y sílice coloidal. Entonces se alimentó la mezcla en polvo a una extrusora de doble husillo con una temperatura de fusión de 119°C. Se cortó el producto extruido en trozos y se permitió que solidificase. Se molieron los trozos extruidos usando un comolino de Retsch. Se combinó el material molido con estearilfumarato de sodio y sílice coloidal durante 10 minutos. Se comprimió la mezcla en polvo en una
- 10 prensa excéntrica EK0 de Korsch para dar comprimidos (601 mg), que contenían cada uno

Lopinavir	100 mg
Ritonavir	25 mg
Copovidona	427 mg
Monolaurato de sorbitano	42 mg
Sílice coloidal	6 mg
Estearilfumarato de sodio	1 mg

Tal como puede observarse en las figuras 2 y 3, el comprimido según el presente ejemplo 2 muestra perfiles de disolución superiores tanto para lopinavir como para ritonavir en comparación con el comprimido preparado según el ejemplo 3 del documento EP 1 663 183 B1. En particular, los perfiles de disolución de ambos principios activos del presente comprimido no muestran ningún tiempo de demora.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación oral que comprende
 - (a) lopinavir no cristalino, y
 - (b) ritonavir cristalino.
- 5 2. Forma de dosificación oral según la reivindicación 1, en la que el lopinavir no cristalino (a) está presente en una mezcla con un vehículo (c).
3. Forma de dosificación oral según la reivindicación 2, en la que la razón en peso de lopinavir no cristalino (a) con respecto a vehículo (c) es de desde 1:5 hasta 5:1.
- 10 4. Forma de dosificación oral según la reivindicación 2 ó 3, en la que el vehículo (c) es un polímero orgánico o una sustancia inorgánica.
5. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que el vehículo (c) es un silicato.
- 15 6. Forma de dosificación oral según la reivindicación 5, en la que el vehículo (c) presenta un área de superficie específica de desde 75 hasta 350 m²/g, midiéndose el área de superficie específica según la Farmacopea Europea 6.0, 2.9.26.
7. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que el vehículo (c) es una sustancia frágil, que tiene una presión de fluencia de desde 80 MPa hasta 500 MPa.
8. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que se obtiene la mezcla del lopinavir no cristalino (a) y el vehículo (c) mediante un proceso de extrusión.
- 20 9. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la forma de dosificación comprende

una fase intragranular que comprende lopinavir no cristalino (a), opcionalmente vehículo (c) y/o excipiente (d); y

una fase extragranular que comprende ritonavir cristalino (b), opcionalmente vehículo (c) y/o excipiente(s) adicional(es) (d).
- 25 10. Forma de dosificación oral según la reivindicación 9, en la que la fase intragranular comprende un vehículo frágil (c), y la fase extragranular comprende un vehículo no frágil (c) y un tensioactivo.
- 30 11. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la forma de dosificación comprende

del 10 al 35% en peso de lopinavir (a),

del 2 al 9% en peso de ritonavir (b),

del 10 al 50% en peso de vehículo (c),

del 0 al 0,8% en peso de deslizante,

del 10 al 35% en peso de carga,

- 35 del 3 al 17% en peso de disgregante,
- del 2 al 15% en peso de tensioactivo,
- del 0,3 al 2,5% en peso de lubricante,

basándose en el peso total de la forma de dosificación.
- 40 12. Forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la forma de dosificación oral está en forma de una cápsula o un comprimido.
13. Método para preparar una dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende
 - (i) proporcionar lopinavir, opcionalmente vehículo (c) y/o excipiente(s) farmacéutico(s) (d),

- (ii) opcionalmente procesar la mezcla de la etapa (i) para garantizar que se obtiene lopinavir en una forma no cristalina,
 - (iii) opcionalmente granular la composición farmacéutica de la etapa (ii),
 - 5 (iv) mezclar el lopinavir de la etapa (i), la mezcla de la etapa (ii) o los gránulos de la etapa (iii) con ritonavir cristalino y opcionalmente vehículo (c) y/o excipiente(s) farmacéutico(s) (d),
 - (v) procesar la mezcla de la etapa (iv) para dar una forma de dosificación oral.
14. Método según la reivindicación 13, en el que el procesamiento de la etapa (ii) comprende un proceso de fusión.

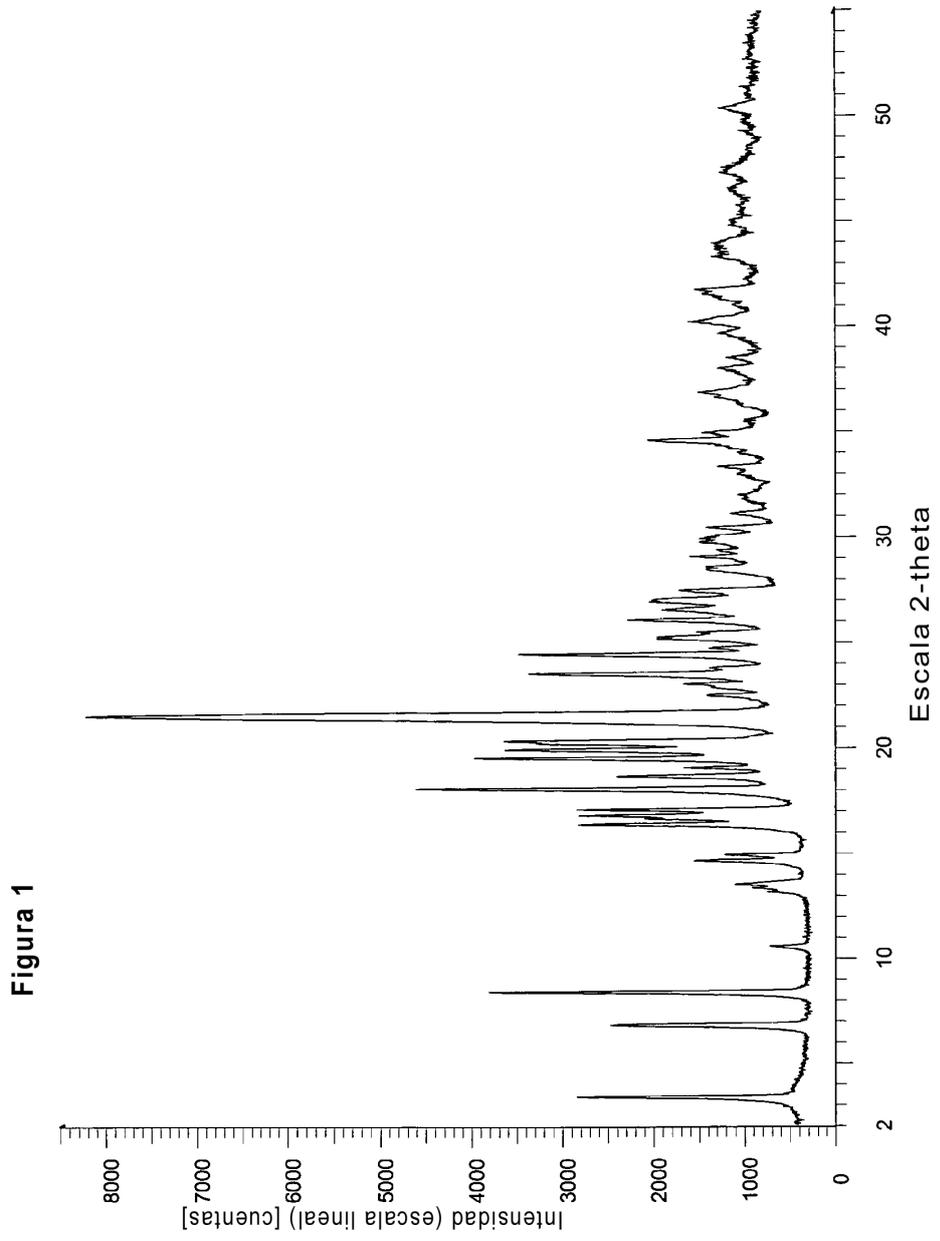


Figura 2

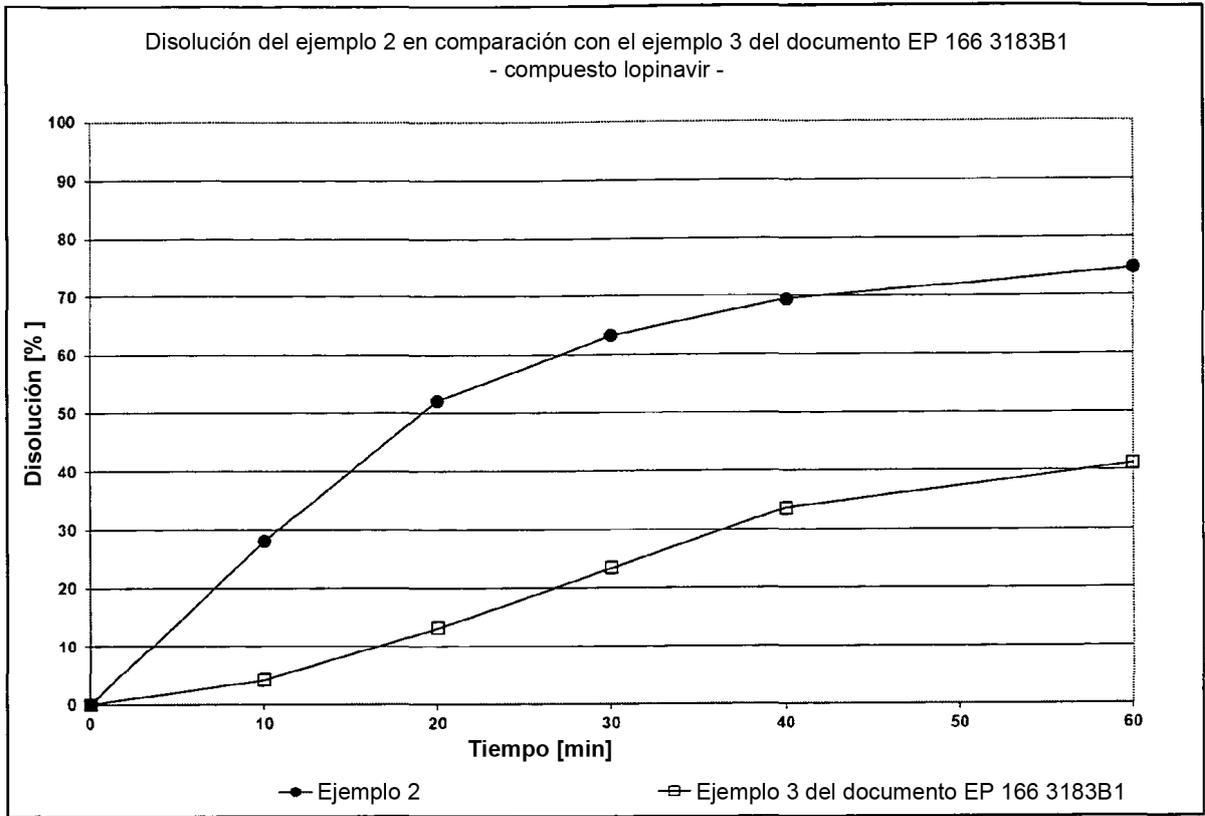


Figura 3

