

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 559**

51 Int. Cl.:

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2013 PCT/EP2013/000659**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO13131646**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2013 E 13708352 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2822554**

54 Título: **Forma farmacéutica que comprende lopinavir y ritonavir**

30 Prioridad:

07.03.2012 EP 12001545

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

25.10.2016

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm, DE

72 Inventor/es:

MEERGANS, DOMINIQUE y

HOLFINGER, KONSTANTIN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 587 559 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

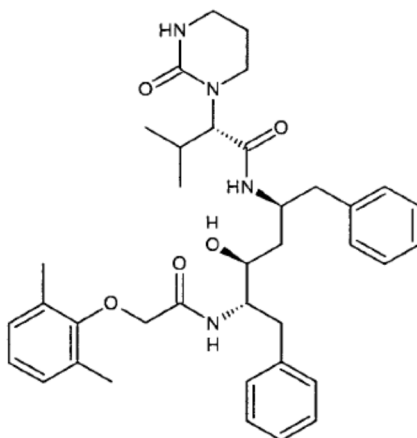
Forma farmacéutica que comprende lopinavir y ritonavir

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a una forma farmacéutica oral que comprende lopinavir cristalino y ritonavir cristalino, en donde el lopinavir cristalino está presente en una mezcla con un vehículo frágil. La invención se refiere además a métodos de preparar dichas formas farmacéuticas orales que contienen los agentes farmacéuticos activos anteriores.

10 "Lopinavir" se describe que es el nombre 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-diacinán-1-il)butanamida y está caracterizado por la siguiente fórmula química (I):

15

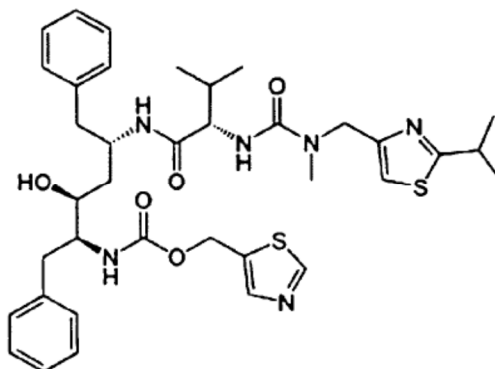


fórmula (I)

20 Se describe que lopinavir es una sustancia activa antirretroviral, un miembro de los inhibidores de proteasas (IP), que se usan para tratar o prevenir infecciones causadas por virus. Las proteasas son enzimas usadas por los virus para cortar proteínas para el ensamblaje final de nuevos viriones. En el caso de lopinavir se describe, especialmente la prevención de la replicación vírica inhibiendo la actividad de proteasas, tal como proteasa de VIH-1.

25 "Ritonavir" se describe que es el nombre 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]butanido]-1,6-difenilhexan-2-il]carbamato de 1,3-tiazol-5-ilmetilo y está caracterizado por la siguiente fórmula química (II):

25



fórmula (II)

30 También se describe que ritonavir es un miembro de la clase de inhibidores de proteasas y se usa en el tratamiento de la infección por VIH y SIDA. Sin embargo, con frecuencia ritonavir se describe como que se usa en una combinación con otros fármacos antirretrovirales debido a su capacidad de inhibir la misma enzima huésped que metaboliza otros inhibidores de proteasas. Debido a esta inhibición de la enzima huésped anterior, las concentraciones en plasma de los fármacos inhibidores de proteasas adicionales tienden a ser mayores de modo que su dosis y frecuencia en administración se puede disminuir.

35

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

Además, resultó que las composiciones conocidas se tenían que procesar en 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.

Además, la estabilidad de almacenamiento de las composiciones del estado de la técnica con frecuencia no es satisfactoria, especialmente cuando se almacenan en condiciones de 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, era un objeto de la presente invención superar las desventajas de las composiciones del estado de la técnica. Consecuentemente, se debe proporcionar una forma farmacéutica oral que comprende una combinación de lopinavir y ritonavir y que tiene propiedades *in vitro* e *in vivo* superiores, preferiblemente en combinación con uniformidad de contenido excelente. Se debe minimizar cualquier efecto alimenticio. En particular, se debe proporcionar una forma farmacéutica oral con propiedades *in vitro* mejoradas, tal como excelente disolución en los primeros 45 minutos. Además, en el perfil de disolución, se debe prevenir cualquier tiempo de retraso. El tiempo de retraso se debe prevenir preferiblemente incluso en el caso en que la forma farmacéutica oral esté recubierta con un recubrimiento de HPMC comercialmente disponible. La forma farmacéutica debe comprender solo cantidades minoritarias de productos de descomposición. Esas ventajas deben ser alcanzables incluso en las duras condiciones de almacenamiento de las zonas climáticas III y IV. Además, la forma farmacéutica debe ser producible por un proceso de fabricación predominantemente independiente de dispositivo.

Compendio de la invención

Según la presente invención, los objetos anteriores se resuelven mediante una forma farmacéutica oral que comprende lopinavir cristalino en una mezcla con un vehículo frágil y ritonavir cristalino y mediante un proceso para producir dicha forma farmacéutica.

Por tanto, un objeto de la presente invención es una forma farmacéutica que comprende (a) lopinavir cristalino en una mezcla con un vehículo frágil (c), y (b) ritonavir cristalino.

Se encontró que la forma farmacéutica oral de la presente invención produce propiedades *in vitro* e *in vivo* superiores, por ejemplo, un perfil de disolución superior (en particular en los primeros 45 minutos) y niveles de plasma superiores. Además, Se puede lograr una uniformidad de contenido mejorada del fármaco, que puede asegurar que la dosis apropiada se puede aplicar al paciente. Las ventajas eran alcanzables incluso después de un periodo de almacenamiento largo en condiciones duras sin cantidades significativas de descomposición.

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

- (i) proporcionar lopinavir cristalino, vehículo frágil y opcionalmente excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s),
- (ii) procesar la mezcla del paso (i) en donde se asegura que lopinavir se mantiene en forma cristalina,
- (iii) opcionalmente granular la composición farmacéutica del paso (ii),
- (iv) mezclar la mezcla del paso (ii) o los gránulos del paso (iii) con ritonavir cristalino y opcionalmente vehículo(s) y/o excipientes farmacéuticos,
- (v) procesar la mezcla del paso (iv) a una forma farmacéutica oral.

Descripción detallada de la invención

En el contexto de esta invención, el término "lopinavir" habitualmente se refiere 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-diacinan-1-il)butanamida según la fórmula (I). Además, el término "lopinavir" como se usa en la presente solicitud se puede referir a lopinavir libre, así como a sus sales, hidratos, solvatos, polimorfos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

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

El término "cristalino" se puede usar en el contexto de esta invención para designar el estado de sustancias sólidas en que los componentes (átomos, iones o moléculas, es decir, en el caso de lopinavir cristalino las moléculas de

lopinavir) están organizados en un patrón ordenadamente repetitivo, que se extiende en las tres dimensiones espaciales y por tanto muestra una organización periódica sobre un gran intervalo (= intervalo de largo alcance).

5 En contraste con sustancia no cristalinas sólidas, por ejemplo, sustancias amorfas, las sustancias cristalinas pueden ser anisótropas. Normalmente, tienen un punto de fusión definido. Se pueden distinguir de sustancias no cristalinas experimentalmente por medio de difracción de rayos X, en donde las sustancias cristalinas normalmente revelan interferencias claramente definidas, mientras que las sustancias muestran en la mayoría de los casos solo unas pocas interferencias difusas con ángulos de difracción pequeños.

10 El lopinavir cristalino (a) en la forma farmacéutica oral de la invención puede consistir en lopinavir cristalino puro (a). Alternativamente, también contener pequeñas cantidades de componentes de lopinavir no cristalinos, siempre que se pueda detectar un punto de fusión de lopinavir cristalino en un DSC. Se prefiere una mezcla, que contenga del 60 al 99,999% en peso de lopinavir cristalino (a) y del 0,001 al 40% en peso de lopinavir no cristalino, más preferiblemente la mezcla contiene del 90 al 99,99% en peso de lopinavir cristalino (a) y del 0,01 al 10% en peso de lopinavir no cristalino, en particular preferiblemente la muestra contiene del 95 al 99,9% en peso de lopinavir cristalino (a) y del 0,1 al 5% en peso de lopinavir no cristalino.

20 En una forma de realización preferida de la presente invención el lopinavir cristalino (a) en la forma farmacéutica oral puede preferiblemente comprender forma polimórfica I hidratada de lopinavir. En la presente solicitud, la forma I hidratada de lopinavir se caracteriza por la siguiente difracción en polvo de rayos X (XRPD):

8,5°±0,1°, 11,1°±0,1°, 14,8°±0,1°, 19,1°±0,1°, 21,2°±0,1°,

25 Se pueden encontrar picos característicos adicionales:

11,7°±0,1°, 15,3°±0,1°, 21,8°±0,1°, 22,5°±0,1°

30 Además, se encontró que la forma polimórfica I de lopinavir se puede convertir a otra forma polimórfica de lopinavir, por ejemplo, en condiciones de almacenamiento, es decir a forma polimórfica III de lopinavir. Por tanto, en otra forma de realización preferida de la presente invención el lopinavir cristalino (a) en la forma farmacéutica oral puede comprender preferiblemente la forma polimórfica III de lopinavir. En la presente solicitud, la forma III se caracteriza por la siguiente difracción en polvo de rayos X (XRPD):

35 4,9°±0,1°, 7,3°±0,1°, 12,2°±0,1°, 16,5°±0,1°, 17,7°±0,1°,

Se pueden encontrar picos característicos adicionales:

6,4°±0,1°, 8,8°±0,1°, 12,8°±0,1°, 14,8°±0,1°

40 En el contexto de esta invención, el término "ritonavir" habitualmente se refiere 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" como se usa en la presente solicitud se puede referir a ritonavir en la forma de la base libre, así como a sus hidratos, sales, solvatos, polimorfos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

45 En una forma de realización preferida de la presente invención el ritonavir cristalino (b) en la forma farmacéutica oral puede ser preferiblemente la forma polimórfica I de ritonavir. La forma I se divulga en el documento EP 1 097 148 B1. En la presente solicitud, la forma I se caracteriza por las siguientes posiciones del ángulo dos theta de los picos característicos en la difracción en polvo de rayos X (XRPD):

50 3,3°±0,1°, 8,3°±0,1°, 18,1°±0,1°, 21,5°±0,1°

Se pueden encontrar picos característicos adicionales:

55 6,8°±0,1°, 19,5°±0,1°, 23,5°±0,1°, 24,4°±0,1°

60 Los diagramas de difracción de rayos X de los polvos se obtienen en configuración de reflexión (geometría de Bragg-Brentano). Se usan soportes de polimetilmetacrilato (PMMA) como soportes de las muestras, con una cámara de muestra de 20,0 mm de diámetro y 1 mm de profundidad. Las medidas se realizan por medio de una fuente de rayos X con ánodo de cobre y un voltaje generador de 40 KV y corriente eléctrica de 40 mA en un circuito de medida de 435,0 mm. La detección se lleva a cabo con un detector rápido, muy sensible y sensible a la posición (Vantec-1 de Fa. Brucker AXS, Karlsruhe).

65 Se ha encontrado inesperadamente que los problemas mencionados anteriormente se pueden resolver ventajosamente cuando se usa la forma I de ritonavir, especialmente puesto que se describió que la forma II era más estable.

5 El ritonavir cristalino (b) en la forma farmacéutica oral de la invención puede consistir en ritonavir puramente cristalino (b). Alternativamente, también puede contener cantidades pequeñas de componentes de ritonavir no cristalinos, siempre que se pueda detectar un punto de fusión definido de ritonavir cristalino en un 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 preferida es una mezcla que contiene del 90 al 99,99% en peso de ritonavir cristalino (b) y del 0,01 al 10% de ritonavir no cristalino, particularmente preferida es una mezcla que contiene del 95 al 99,9% en peso de ritonavir cristalino (b) y del 0,1 al 5% de ritonavir no cristalino.

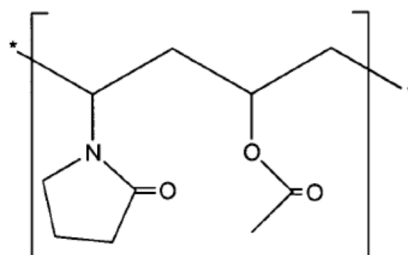
10 El término "vehículo (c)" se puede referir a un único vehículo (c) o una mezcla de más de un vehículo (c). El vehículo (c) puede ser una sustancia que es capaz de estabilizar un principio farmacéutico activo cristalino, preferiblemente lopinavir y ritonavir, especialmente actuando como un soporte y/o encerrando dicho principio farmacéutico activo.

15 En la presente invención se pueden usar preferiblemente polímeros hidrofílicos como vehículo (c). El término "polímeros hidrofílicos" generalmente se refiere a polímeros que poseen grupos hidrofílicos. Los ejemplos de grupos hidrofílicos adecuados pueden ser grupos hidroxilo, sulfonato, carboxilato y amonio cuaternario.

20 El vehículo (c) puede comprender, por ejemplo, los siguientes polímeros; polisacáridos, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC, especialmente las 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, alcohol polivinílico, polímeros de ácido acrílico y sus sales, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (tal como Kollidon® VA 64, BASF), gelatina polialquilenglicoles tal como polipropilenglicol o preferiblemente polietilenglicol, gelatina y mezclas de los mismos.

30 El vehículo (c) preferiblemente usado puede ser polivinilpirrolidona, preferiblemente con un peso molecular medio 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 medio en peso de 45.000 a 75.000 g/mol y/o polímeros de ácido acrílico y sus sales, especialmente con un peso molecular medio en peso de 50.000 a 250.000 g/mol. Además, HPMC se puede usar preferiblemente, especialmente con un peso molecular medio 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 grupo hidroxilo del 1 al 35%.
 35 Asimismo, HPC se puede usar preferiblemente, especialmente con un peso molecular medio en peso de 50.000 a 100.000 g/mol. Además, se puede usar preferiblemente polietilenglicol con un peso molecular medio en peso de 2.000 a 40.000 g/mol, especialmente de 3.500 a 25.000 g/mol. Asimismo, se puede usar preferiblemente un copolímero en bloque de polietileno/polipropileno en donde el contenido en polietileno puede ser preferiblemente del 70 al 90% en peso. El copolímero en bloque de polietileno/polipropileno preferiblemente tiene un peso molecular medio en peso de 1.000 a 30.000 g/mol, más preferiblemente de 3.000 a 15.000 g/mol. Más preferiblemente, se puede usar celulosa microcristalina, así como celulosa cristalina silicificada, especialmente cuando posee un peso molecular medio en peso de 100.000 a 750.000 g/mol, en particular de 125.000 a 650.000 g/mol. El peso molecular medio en peso se puede determinar habitualmente por medio de cromatografía de filtración en gel.

45 En una forma de realización, el vehículo (c) usado puede ser un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, especialmente con un peso molecular medio en peso de 45.000 a 75.000 g/mol. El copolímero se puede caracterizar por la siguiente fórmula estructural (III):



fórmula (III)

50 Asimismo, puede ser preferiblemente posible usar polioles tal como manitol, sorbitol, xilitol como vehículos (c).

55 Generalmente, un excipiente farmacéutico (tal como un vehículo) puede ser un excipiente vehículo no frágil o frágil. En la presente invención es esencial que al menos un vehículo frágil esté presente. Además, puede estar presente un vehículo no frágil adicional.

Los excipientes farmacéuticos, tal como vehículos, se pueden clasificar en general 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 compresiva sobre sustancia frágiles, las partículas tienden a romperse en partículas más pequeñas. El comportamiento frágil en la parte del sustrato se puede cuantificar por el aumento en el área de superficie en un moldeado. En la técnica, es habitual clasificar la fragilidad en términos de "presión de fluencia". Según una clasificación simple, los valores para la "presión de fluencia" aquí son bajos para sustancias plásticas pero altos en el caso de sustancias friables (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 à la compression pour des études de préformulation.", Pharm. Acta Helv., 57, 136-143 (1982)). La "presión de fluencia" describe la presión que se tiene que alcanzar para que el excipiente (es decir, preferiblemente el vehículo) empiece a fluir plásticamente.

La "presión de fluencia" preferiblemente se calcula usando el recíproco del gradiente del gráfico de Heckel, como se describe en York, P., Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 677 (1992). La medida en este caso preferiblemente se hace a 25°C y a una velocidad de deformación de 0,1 mm/s.

En el contexto de la presente invención, un excipiente (especialmente un vehículo) se juzga un excipiente no frágil cuando tiene una "presión de fluencia" de no más de 120 MPa, preferiblemente no más de 100 MPa, en particular preferiblemente de 5 a 80 MPa. Un excipiente habitualmente se describe como un excipiente frágil cuando tiene una "presión de fluencia" de más de 80 MPa, preferiblemente más de 100 MPa, en particular preferiblemente más de 120 MPa, especialmente más de 150 MPa. Los excipientes frágiles pueden mostrar una "presión de fluencia" de hasta 300 MPa o hasta 400 MPa o incluso hasta 500 MPa.

Los ejemplos de excipientes (vehículos) no frágiles son manitol, povidona, copovidona o almidón.

Los ejemplos de excipientes (vehículos) frágiles son hidrogenofosfato de calcio, silicatos o aluminosilicatos, celulosa microcristalina silicificada y celulosa microcristalina.

El lopinavir cristalino (a) está presente en una mezcla con un vehículo frágil (c). Esta mezcla se puede considerar como un intermedio o como una frase intragranular. El intermedio preferiblemente se procesa adicionalmente para dar la forma farmacéutica oral final.

En una forma de realización preferida, lopinavir cristalino se puede distribuir sustancialmente de forma homogénea sobre y/o en el vehículo frágil (c). Es particularmente preferido que lopinavir se adsorba en la superficie del vehículo frágil (c).

Esto significa que en la mezcla de lopinavir cristalino y vehículo frágil, lopinavir se puede preferiblemente aplicar a y/o depositar en el vehículo frágil. La expresión "aplicado a" en este contexto significa unido a la superficie del vehículo por interacciones fisicoquímicas, tal como fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno, o interacciones de transferencia de carga. Es preferible que al menos el 50%, más preferiblemente al menos el 70%, incluso más preferiblemente al menos el 90%, especialmente al menos el 95% del vehículo frágil esté en contacto con lopinavir.

El lopinavir aplicado al vehículo frágil (c) y/o depositado en el vehículo puede preferiblemente estar presente en forma sólida. El lopinavir está preferiblemente en forma sólida en la mezcla anterior.

En una forma de realización preferida adicional el vehículo frágil (c) puede ser una sustancia inorgánica o un polímero orgánico, preferiblemente un polímero orgánico.

Los polímeros orgánicos usados como vehículo frágil (c) pueden ser preferiblemente polímeros orgánicos hidrofílicos. Esto significa polímeros que poseen grupos hidrofílicos. Los ejemplos de grupos hidrofílicos adecuados son grupos hidroxilo, alcoxi, acrilato, metacrilato, sulfonato, carboxilato y amonio cuaternario. Los grupos hidroxilo son preferidos.

Además, el polímero orgánico que se va a usar como vehículo (c) preferiblemente tiene un peso molecular medio en peso de 5.000 a 1.000.000 g/mol, más preferiblemente de 10.000 a 150.000 g/mol. El peso molecular medio en peso preferiblemente se determina en el contexto de esta solicitud por medio de cromatografía de filtración en gel. Cuando el polímero usado en la preparación del intermedio se disuelve en agua en una cantidad del 2% en peso, la dispersión resultante preferiblemente tiene una viscosidad de 0,1 a 18 mPa·s, más preferiblemente de 0,5 a 15 mPa·s, especialmente de 1 a 8 mPa·s, medida a 25°C y preferiblemente determinada según Ph. Eur. 6.0, capítulo 2.2.10.

Además, en una forma de realización preferida, el polímero orgánico (c) que está presente en la mezcla con lopinavir cristalino puede ser preferiblemente un polímero orgánico que tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) de 50-200°C, preferiblemente 60-150°C, particularmente 75-120°C.

En una forma de realización preferida adicional, el polímero orgánico (c) que está presente en la mezcla con lopinavir cristalino preferiblemente puede ser un polímero orgánico que tiene una temperatura de fusión (T_m) de 80-300°C, preferiblemente de 100-290°C, particularmente de 180-280°C.

El término "temperatura de transición vítrea" (T_g) se usa para describir la temperatura a la que polímeros amorfos o parcialmente cristalinos cambian del estado sólido al estado líquido. En el proceso, se produce un cambio claro en parámetros físicos, por ejemplo, dureza y elasticidad. Por debajo de la temperatura de transición vítrea un polímero habitualmente es vítreo y duro, mientras que por encima de la temperatura de transición vítrea cambia a un estado de tipo goma a viscoso. La temperatura de transición vítrea se determina en el contexto de esta invención por medio de calorimetría diferencial de barrido dinámica (DSC).

Para este fin se puede usar un aparato de DSC 1 de Mettler Toledo. El trabajo se realiza a una velocidad de calentamiento de 1-20°C/min, preferiblemente 10°C/min, y a una velocidad de enfriamiento de 5-50°C/min, preferiblemente 50°C/min.

En una forma de realización preferida adicional el polímero orgánico (c) presente en la mezcla con lopinavir cristalino puede ser celulosa microcristalina salicificada o celulosa microcristalina. Especialmente preferida es celulosa microcristalina.

En una forma de realización preferida adicional, hidrogenofosfato de calcio, silicatos o aluminosilicatos se pueden usar como un vehículo frágil (c).

En una forma de realización preferida, sílice, tal como Aerosil® 200, no se considera como vehículo frágil (c).

Se prefiere además que se usen sustancias frágiles y no solubles en agua como el vehículo (c) que está presente en la mezcla con lopinavir cristalino.

En una forma de realización preferida de la invención el vehículo (c) comprende un polímero orgánico frágil y/o una sustancia inorgánica frágil, preferiblemente un polímero orgánico frágil no soluble en agua y/o una sustancia inorgánica frágil no soluble en agua, preferiblemente un polímero orgánico frágil no soluble en agua. Una sustancia no soluble en agua generalmente es un excipiente farmacéutico 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 (determinado según el método de elución en columna conforme con la Directiva EU RL67-548-EWG, Apéndice V, Capítulo A6).

En una forma de realización preferida, el lopinavir cristalino (a) comprendido en la forma farmacéutica oral de la presente invención puede tener un tamaño medio de partícula (D₅₀) de 0,3 a 50 µm, preferiblemente de 0,5 a 40 µm, más preferiblemente de 1,0 a 25 µm, en particular preferiblemente de 1,5 a 20 µm.

Además, el lopinavir cristalino comprendido en la forma farmacéutica oral puede tener un valor D₁₀ de la distribución del tamaño de partícula de 0,1 a 15 µm, preferiblemente de 0,2 a 10 µm, más preferiblemente de 0,25 a 6 µm, en particular preferiblemente de 0,3 a 2 µm.

Además, el lopinavir cristalino comprendido en la forma farmacéutica oral puede tener un valor D₉₀ de la distribución del tamaño de partícula de 2 a 200 µm, preferiblemente de 4 a 125 µm, más preferiblemente de 8 a 75 µm, en particular preferiblemente de 12 a 60 µm.

Resultó que un perfil de disolución mejorado y nivel en plasma superior del lopinavir se puede alcanzar sin la necesidad de convertir el principio activo en una forma amorfa. Por tanto, el lopinavir cristalino que está presente en la mezcla con el vehículo frágil y que tiene preferiblemente el tamaño medio de partícula mencionado anteriormente no muestra las propiedades no deseadas generalmente relacionadas con agentes activos en forma amorfa tal como mala procesabilidad y estabilidad de almacenamiento reducida.

En otra forma de realización de la presente invención el ritonavir cristalino comprendido en la forma farmacéutica oral de la presente invención puede tener un tamaño medio de partícula (D₅₀) de 0,5 a 150 µm, preferiblemente de 0,7 a 75 µm, más preferiblemente de 1,0 a 20 µm, en particular preferiblemente de 1,2 a 10 µm.

Además, el ritonavir cristalino comprendido en la forma farmacéutica oral puede tener un valor D₁₀ de la distribución del tamaño de partícula de 0,1 a 15 µm, preferiblemente de 0,2 a 7 µm, más preferiblemente de 0,3 a 3 µm, en particular preferiblemente de 0,4 a 1 µm.

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

El término "tamaño medio de partícula" habitualmente se refiere al valor D50 de la distribución del tamaño de partícula. la distribución de partícula se puede determinar por medio de difracción de luz. En particular, se puede usar un Malvern Instruments Mastersizer 2000 para determinar el tamaño (preferiblemente medida húmeda con ultrasonidos 60 segundos, 2.000 rpm, preferiblemente dispersada en agua, oscurecimiento del 4%, la evaluación se realiza según el modelo de Mie).

El tamaño medio de partícula (D50) que también se indica valor D50 de la distribución de volumen integral, se define en el contexto de esta invención como el diámetro de partícula al que el 50 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro menor que el diámetro que corresponde al valor D50. Asimismo, el 50 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro mayor que el valor D50. Análogamente, el valor D90 de la distribución de volumen integral se define como el diámetro de partícula al que el 90 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro menor del que corresponde al valor D90. Correspondientemente, el valor D10 de la distribución de volumen integral se define como el diámetro de partícula en el que el 10 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro menor que el diámetro que corresponde al valor D10.

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

Preferiblemente, la forma farmacéutica oral de la presente invención comprende de 20 mg a 500 mg de lopinavir, más preferiblemente de 30 mg a 400 mg de lopinavir, aún más preferiblemente de 40 mg a 300 mg de lopinavir, en particular preferiblemente de 50 mg a 250 mg de lopinavir. Las cantidades generalmente se refieren a lopinavir "libre" (es decir, cuando lopinavir está presente en forma de una sal o solvato, la cantidad correspondiente se tiene que añadir en consecuencia).

Preferiblemente, la forma farmacéutica oral de la presente invención comprende de 5 mg a 150 mg de ritonavir, más preferiblemente de 10 mg a 125 mg de ritonavir, aún más preferiblemente de 15 mg a 100 mg de ritonavir, en particular preferiblemente de 20 mg a 75 mg de ritonavir. Las cantidades generalmente se refieren a ritonavir "libre" (es decir, cuando ritonavir está presente en forma de una sal o solvato, la cantidad correspondiente se tiene que añadir en consecuencia).

En una forma de realización preferida la forma farmacéutica oral de la invención puede comprender lopinavir cristalino (a) y un vehículo frágil (c), en donde la proporción en peso de lopinavir cristalino (a) respecto al vehículo frágil (c) puede ser de 1:10 a 10:1, preferiblemente de 1:7 a 7:1, más preferiblemente de 1:5 a 5:1 y particularmente desde 1:3 a 2:1.

En una forma de 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, basado en el peso total de la forma farmacéutica oral.

En una forma de realización preferida la forma farmacéutica oral puede comprender además uno o más excipiente(s) farmacéutico(s) (d).

Los ejemplos de excipientes farmacéuticos son deslizantes, rellenos, aglutinantes, disgregantes, tensioactivos y lubricantes.

Los deslizantes se pueden usar para mejorar el flujo. Por ejemplo, se puede usar talco como deslizante. Más preferiblemente, se usa sílice (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, basado en la forma farmacéutica oral. Preferiblemente, la sílice tiene un área de superficie específica de 50 a 400 m²/g, medido por adsorción de gas según Ph. Eur. 6.0, capítulo 2.9.26.

Se pueden usar rellenos para aumentar el volumen y peso aparentes de un fármaco de baja dosis hasta un límite al que se puede formar la forma farmacéutica. Los rellenos pueden cumplir varios requisitos, tal como ser químicamente inertes, no higroscópicos, biocompatible, fácilmente procesables y pueden poseer buenas propiedades biofarmacéuticas. Los ejemplos de rellenos son lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, carbonato de calcio, celulosa y otros.

Los rellenos pueden estar presentes en la forma farmacéutica 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 aún más preferiblemente del 10 al 25% en peso del peso total de la forma farmacéutica oral.

Los aglutinantes habitualmente se consideran como sustancias para asegurar que la forma farmacéutica oral (en particular, el comprimido) se puede formar con la resistencia mecánica requerida. En la presente invención preferiblemente los polímeros orgánicos, que se han descrito anteriormente como vehículo (c), también pueden actuar como aglutinantes.

5 Los disgregantes habitualmente son compuestos, que pueden aumentar la capacidad del intermedio de romperse en fragmentos más pequeños cuando están en contacto con un líquido, preferiblemente agua. Los disgregantes preferidos son carboximetilalmidón de sodio, polivinilpirrolidona entrecruzada (Crospovidona), carboximetilglicolato de sodio (por ejemplo, Explotab®), polisacárido que se hincha, por ejemplo, polisacárido de soja, carragenano, agar, pectina, almidón y derivados del mismo, proteína, por ejemplo, formaldehído-caseína, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos. Crospovidona es particularmente preferida.

10 El disgregantes puede estar presente en la forma farmacéutica 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 aún más preferiblemente del 7 al 12% en peso del peso total de la forma farmacéutica oral.

15 Los tensioactivos habitualmente son sustancias que disminuyen la tensión interfacial entre dos fases, permitiendo de esta manera la formación de dispersiones o funcionando como un solubilizante. Los tensioactivos comunes pueden ser sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio), sales de alquiltrimetilamonio, etoxilatos de alcoholes, sorbitanos y similares. Los sorbitanos son preferidos y monododecanoato de sorbitano es especialmente preferido.

20 El tensioactivo puede estar presente en la forma farmacéutica 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 aún más preferiblemente del 0,7 al 4,0% en peso del peso total de la forma farmacéutica oral.

25 Los lubricantes generalmente se usan para reducir la fricción por deslizamiento. En particular, la intención es reducir la fricción por deslizamiento encontrada durante la compresión de comprimidos entre el punzón que se mueve arriba y abajo en el troquel y la pared del troquel, por una parte, y entre el extremo del comprimido y la pared del troquel por otra parte. Los lubricantes adecuados son, por ejemplo, ácido esteárico, ácido adípico, estearil fumarato de sodio y/o estearato de magnesio. Estearil fumarato de sodio es particularmente preferido.

30 Los lubricantes se pueden usar preferiblemente en una cantidad de hasta el 3% en peso, preferiblemente del 0,1 al 2% en peso, basado en el peso total de la forma farmacéutica.

35 Está en la naturaleza de los excipientes farmacéuticos que algunas veces pueden realizar más de una función en una formulación farmacéutica. Por tanto, el vehículo (c) puede actuar como excipiente (d) y viceversa. Por ejemplo, povidona puede actuar tanto como vehículo y como aglutinante. Sin embargo, para proporcionar una delimitación no ambigua, por tanto, preferiblemente se aplicará la ficción que una sustancia que se usa como un excipiente particular no se usa también simultáneamente como un excipiente farmacéutico adicional. Por ejemplo, celulosa microcristalina -si se usa como un vehículo (c)- no se usa también, por ejemplo, como un disgregante (incluso aunque la celulosa microcristalina también muestra un cierto efecto disgregante).

40 En una forma de realización preferida de la invención la mezcla de lopinavir cristalino (a) y vehículo frágil (c) se obtiene por un proceso de molienda, preferiblemente por un proceso de comolienda.

45 En una forma de realización preferida de la invención, la mezcla de lopinavir cristalino (a) y el vehículo frágil (c) se puede considerar como fase intragranular. Además, la fase que contiene ritonavir cristalino se puede considerar preferiblemente como fase extragranular.

50 En una forma de realización preferida la forma farmacéutica oral de la invención puede comprender preferiblemente una fase intragranular que comprende lopinavir cristalino (a), vehículo frágil (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).

55 En una forma de realización preferida alternativa la fase extragranular puede comprender uno o más agente(s) activo(s), preferiblemente seleccionados de zidovudina, lamivudina, tenofivir y/o abacavir.

60 El vehículo opcional (c) en la fase extragranular puede ser generalmente un vehículo no frágil y/o frágil (c). El vehículo frágil (c) en la fase extragranular puede ser preferiblemente el mismo y/u otro vehículo frágil (c) que el comprendido en la fase intragranular. Preferiblemente, la fase extragranular comprende un vehículo no frágil (c). En una forma de realización preferida ritonavir (b) se adsorbe en la superficie del vehículo no frágil (c). La adsorción se puede alcanzar mezclando ritonavir y vehículo no frágil (c).

65 En caso de que la fase intragranular comprenda lopinavir 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.

En caso de que la fase intragranular comprenda lopinavir no cristalino (a) y un polímero orgánico, en particular celulosa microcristalina como vehículo (c), la fase intragranular preferiblemente comprende un excipiente adicional, tal como un deslizante.

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

En una forma de realización preferida la forma farmacéutica oral de la presente invención puede comprender preferiblemente las siguientes cantidades de componentes:

15 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),
 20 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 relleno,
 25 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 4 al 10% en peso de tensioactivo,
 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,
 30 en donde los % en peso se basan en el peso total de la forma farmacéutica.

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

35 una fase interna que comprende
 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 frágil (c), en donde el vehículo frágil (c) es preferiblemente un polímero orgánico frágil, más preferiblemente celulosa
 40 microcristalina, y preferiblemente además no contiene un polímero soluble en agua;
 del 0 al 1% en peso de un deslizante, preferiblemente sílice ahumada,

y una fase externa que comprende

45 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), en donde el vehículo (c) preferiblemente comprende una sustancia no frágil, más preferiblemente un polímero hidrofílico, en particular povidona o copovidona o HPMC y, opcionalmente, una sustancia frágil, preferiblemente un aluminosilicato y/o celulosa microcristalina, en donde la proporción de sustancia no frágil respecto a sustancia frágil es preferiblemente entre 4:10 a 1:25,
 50 del 0 al 40% en peso, preferiblemente del 10 al 35% en peso, más preferiblemente del 15 al 30% en peso de relleno,
 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 4 al 10% en peso de tensioactivo, en particular, monododecanoato de sorbitano,
 55 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 donde los % en peso se basan en el peso total de la forma farmacéutica.

60 En una forma de realización preferida la forma farmacéutica 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 farmacéutica está preferiblemente en forma de cápsula de cubierta dura o de cubierta blanda. Alternativamente, la forma farmacéutica puede estar presente en forma de un polvo o preferiblemente un granulado, que se almacena en una bolsita o sobre alargado.

En particular, la forma farmacéutica oral de la presente invención es un comprimido, preferiblemente un comprimido para uso por vía oral. Alternativamente, podría ser un comprimido dispersante o un comprimido oral dispersable (ODT).

5 Otro objeto de la presente invención es un método para preparar una forma farmacéutica oral según la presente invención que comprende los pasos de

- (i) proporcionar lopinavir cristalino, vehículo frágil (c) y/o excipiente farmacéutico (d),
- 10 (ii) procesar la mezcla del paso (i) en donde se asegura que el lopinavir se mantiene en la forma cristalina,
- (iii) opcionalmente granular el lopinavir del paso (i) o la mezcla del paso (ii),
- (iv) mezclar la mezcla del paso (i) o la mezcla procesada del paso (ii) o los gránulos del paso (iii) con ritonavir cristalino (b) y mezclar la mezcla del paso (ii) o los gránulos del paso (iii) con ritonavir cristalino (b),
- 15 (v) procesar la mezcla del paso (iv) a una forma farmacéutica oral.

En principio todas las explicaciones dadas anteriormente para formas de realización preferidas de la forma farmacéutica oral de la presente invención también aplican para el proceso de la presente invención.

20 Generalmente, en el paso (i) el lopinavir cristalino puede estar presente en una cantidad del 20 al 80% en peso, preferiblemente del 22 al 75% en peso, más preferiblemente del 27 al 70% en peso, y particularmente preferido entre el 30 y el 65% en peso, basado en el peso total de la mezcla resultante del paso (i).

25 Generalmente, en el paso (i), el vehículo (c) puede estar presente en una cantidad del 20 al 80% en peso, preferiblemente del 25 al 73% en peso, mas preferiblemente del 30 al 66% en peso, y particularmente preferido entre el 35 y el 60% en peso, basado en el peso total de la mezcla resultante del paso (i).

30 Generalmente, en el paso (i), un excipiente adicional, preferiblemente un deslizante, más preferiblemente sílice ahumada, puede estar preferiblemente presente 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 preferido entre el 1,5 y el 10% en peso, basado en el peso total de la mezcla resultante del paso (i).

Los vehículos (c) especialmente preferidos en estas formas de realización pueden ser polímeros orgánicos frágiles, preferiblemente celulosa microcristalina o celulosa microcristalina salicificada.

35 En el paso (ii) la mezcla del paso (i) se procesa en donde se asegura que lopinavir se mantiene en una forma cristalina. Esto significa que las condiciones de proceso del paso (ii) se tienen que elegir de modo que el lopinavir cristalino no se transforme en lopinavir no cristalino. En una forma de realización preferida el paso de proceso (ii) preferiblemente comprende un proceso de molienda, preferiblemente un proceso de comolienda.

40 Las condiciones de molienda se seleccionan preferiblemente de modo que el lopinavir se mantiene en forma cristalina.

45 La molienda se puede realizar preferiblemente en aparatos de molienda convencionales, tal como un molino de bolas, un molino de chorro de aire, un molino de púas, molino clasificador, molino de martillo en aspas, molino de discos, mortero pulverizador, molino de rotor. Preferiblemente se usa un molino de bolas planetario, tal como PM 100 de Retsch®.

50 El tiempo de molienda habitualmente es de 0,5 minutos a 10 horas, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, más preferiblemente de 1 hora a 7 horas, particularmente de 1,5 a 5 horas.

Se encontró inesperadamente que moler solo uno de principios activos, es decir, lopinavir, en lugar de ambos principios activos aumenta significativamente las propiedades deseables de la forma farmacéutica resultante, en particular cuando lopinavir se comuele junto con el vehículo frágil (c).

55 El mezclado de las sustancias proporcionadas en el paso (i) se puede realizar preferiblemente antes del proceso de molienda. El mezclado se puede llevar a cabo con dispositivos mezcladores convencionales, por ejemplo, en un mezclador de caída libre como Turbula® T 10B (Bachofen AG, Suiza). El mezclado se puede llevar a cabo, por ejemplo, durante 1 minuto a 1 hora, preferiblemente durante 5 a 30 minutos.

60 En una forma de realización preferida adicional, en el paso opcional (iii) la mezcla resultante del paso de molienda (ii) se granula.

65 La mezcla resultante del paso de molienda (ii) se puede preferiblemente procesar además en un paso de granulación (iii), preferiblemente en un paso de granulación en seco. La granulación en seco se puede preferiblemente llevar a cabo por "precompresión", por ejemplo, usando una prensa giratoria. Preferiblemente, se

usa compactación con rodillos, por ejemplo, compactadores de rodillo de Powtec o Alexanderwerk. Después de la compactación, los lingotes habitualmente se rompen en gránulos, por ejemplo, con un molino de martillo.

5 En una forma de realización preferida las condiciones de granulación en el paso (iii) se eligen de modo que la composición farmacéutica granulada resultante puede comprender un tamaño medio de partícula (D50) de 10 a 500 μm , más preferiblemente de 30 a 250 μm , más preferiblemente de 50 a 200 μm , lo más preferiblemente de 70 a 170 μm .

10 La densidad aparente de la composición farmacéutica granulada resultante del paso (iii) del proceso de la presente invención puede variar habitualmente de 0,2 a 0,85 g/ml, preferiblemente de 0,25 a 0,85 g/ml, más preferiblemente de 0,3 a 0,75 g/ml.

15 La mezcla del paso (ii) o los gránulos del paso (iii), que comprenden lopinavir cristalino, se pueden considerar como "fase intragranular".

En el paso (iv), la mezcla procesada del paso (ii) o los gránulos del paso (iii) se mezclan con ritonavir cristalino (b) y opcionalmente vehículo (c) y/o excipiente(s) adicional(es) (d).

20 El mezclado (iv) se puede llevar a cabo con dispositivos de mezclado, por ejemplo, en un mezclador de caída libre como Turbula® T 10B (Bachofen AG, Suiza). El mezclado se puede llevar a cabo, por ejemplo, durante 1 minuto a 1 hora, preferiblemente durante 5 a 30 minutos.

25 El vehículo (c) usado en el paso de mezclado (iv) puede ser preferiblemente una mezcla de al menos un vehículo no frágil y al menos uno frágil. El al menos un vehículo frágil puede ser preferiblemente el mismo vehículo (c) o una mezcla de vehículo(s) como se usa para la preparación de la mezcla que contiene lopinavir cristalino (a) y vehículo frágil (c). El al menos un vehículo no frágil puede ser preferiblemente uno como se ha descrito anteriormente y más preferiblemente que tiene propiedades aglutinantes.

30 Con respecto al/los excipiente(s) (d) usado(s) en el paso (iv), se hace referencia a los excipientes farmacéuticamente aceptables (d) mencionados anteriormente.

35 En el paso (v), la mezcla del paso (iv) se procesa a una forma farmacéutica oral. El paso (v) puede comprender, por ejemplo, comprimir la mezcla del paso (iv) a comprimidos o cargar la mezcla del paso (iv) en cápsulas, bolsitas o sobres alargados. Preferiblemente, la mezcla se comprime a comprimidos.

40 En una forma de realización, el procesamiento de la mezcla del paso (iv) a una forma farmacéutica oral se puede hacer cargando la mezcla del paso (iv) en cápsulas, preferiblemente cápsulas de cubierta dura. Para esta carga de la mezcla del paso (iv) en cápsulas, se pueden usar sistemas dependientes de la dosis (por ejemplo, un dosificador de tornillo) o preferiblemente independiente de la dosis (por ejemplo, MG2, Matic (IMA)).

45 En una forma de realización preferida, la mezcla del paso (iv) se comprime a comprimidos, por ejemplo, en una prensa giratoria, por ejemplo, en una Fette® (Fette GmbH, Alemania) o una Riva® Piccola (Riva, Argentina) o una prensa excéntrica, por ejemplo, una Korsch® EKO. La fuerza de compresión habitualmente varía de 1 a 50 kN, preferiblemente de 3 a 40 kN. Los comprimidos resultantes preferiblemente tienen una dureza de 30 a 400 N, más preferido de 50 a 325 N, aún más preferido de 65 a 275 N, en particular de 85 a 225 N, en donde la dureza se mide según Ph. Eur. 6.0, capítulo 2.9.8.

50 Además, los comprimidos de la invención preferiblemente tienen contenidos de principio(s) activo(s) que están en la concentración del 90 al 110%, preferiblemente del 95 al 105%, especialmente preferido del 98 al 102% del contenido medio del/de los principio(s) activo(s). Esta "uniformidad de contenido" se determina con una prueba según Ph. Eur. 6.0, capítulo 2.9.6. Según esa prueba, el contenido de los principios activos de cada comprimido individual de 20 comprimidos debe estar entre el 90 al 110%, preferiblemente del 95 al 105%, especialmente preferido del 98 al 102% del contenido medio del/de los principio(s) activo(s). Por tanto, el contenido de los fármacos activos en cada comprimido de la invención se diferencia del contenido medio del principio activo en como mucho el 10%, preferiblemente en como mucho el 5% y especialmente en como mucho el 2%.

55 Además, los comprimidos resultantes preferiblemente tienen una friabilidad de menos del 5%, en particular preferiblemente menor del 2%, especialmente menor del 1%. La friabilidad se determina según Ph. Eur. 6.0, capítulo 2.9.7. La friabilidad de los comprimidos generalmente se refiere a comprimidos sin recubrimiento.

60 La forma farmacéutica de los comprimidos de la invención puede ser un comprimido por vía oral que se puede tragar sin masticar. El comprimido puede estar preferiblemente recubierto por película.

65 Generalmente, los recubrimientos de película 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) se pueden emplear con

comprimidos según la invención. Los recubrimientos de película que no afectan la liberación del/de los principio(s) activo(s) son preferidos.

5 Los ejemplos preferidos de recubrimiento de película que no afectan a la liberación del principio activo pueden ser esos 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 medio en peso de 10.000 a 150.000 g/mol.

10 En una forma de realización preferida alternativa, el recubrimiento de película puede afectar la liberación del principio activo. Los ejemplos para recubrimientos de película que afectan la liberación del principio activo son recubrimientos de película resistentes a jugos gástricos y recubrimientos con retardo.

15 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 tal caso, esta cantidad de principio activo funcionaría como una dosis inicial. En tal caso, el recubrimiento preferiblemente puede comprender 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, basado en la cantidad total de lopinavir o ritonavir contenido en el comprimido.

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

25 La forma farmacéutica oral de la presente invención preferiblemente se puede emplear en el tratamiento y prevención de infección acusada por virus, especialmente infección causada por virus VIH.

30 Cuando se tratan las enfermedades que están indicadas para el principio activo o la combinación de principios activos en las formas farmacéuticas orales de la invención, habitualmente se obtienen resultados satisfactorios cuando el lopinavir contenido en la forma farmacéutica se administra 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, el ritonavir contenido en la forma farmacéutica se administra 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 retrasada. La pauta posológica se puede variar dentro o incluso fuera de este marco para alcanzar los resultados de tratamiento óptimos.

40 En una forma de realización preferida la composición y/o la forma farmacéutica según la invención proporciona una liberación inmediata ("IR") de lopinavir/ritonavir. Esto significa que el perfil de liberación de la forma farmacéutica de la invención según método USP (pala, 900 ml, agua con C12E10 0,06 M (polioxietileno-10-lauril éter, 75 rpm, 37°C) después de 10 minutos habitualmente indica una liberación del contenido de al menos el 20%, después de 20 minutos una liberación del contenido de al menos el 30%, después de 30 minutos una liberación del contenido de al menos el 45% y después de 45 minutos una liberación del contenido de al menos el 55%.

45 Ejemplos

Comolienda

Ejemplo 1

50 Se molió lopinavir cristalino durante 3 horas con celulosa microcristalina (Avicel® PH101), fase intragranular, y sílice ahumada (Aerosil® 200) en un molino de bolas planetario PM100 de Retsch®. Después de moler, un DSC mostró que lopinavir permanecía en una forma cristalina.

55 Se granularon celulosa microcristalina (Avicel® PH101), fase extragranular, lactosa monohidrato + povidona (Ludipress® LCE) y $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{MgO} \cdot 1,7\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (Neusilin®) con laurato de sorbitano (Span® 20) en un mezclador de alta cizalla Diosna® P1-6. Después de ello los gránulos se tamizaron a través de un tamiz de 500 μm .

Se mezclaron ritonavir y copovidona (Kollidon® VA64) en un mezclador agitador Turbula® T10B durante 5 minutos.

60 Todos los ingredientes, excepto estearil fumarato de sodio, se mezclaron en un mezclador agitador Turbula® T10B durante 15 minutos. Después de la adición de estearil fumarato de sodio y mezclado durante 5 minutos más, la mezcla en polvo se comprimó en una prensa excéntrica Korsch® EKO a comprimidos alargados de 16,2 mm (600 mg) con una dureza de aproximadamente 110 N (fuerza de presión aproximadamente 7,2 kN) cada una, que contenían

65 Intragranular

Lopinavir	100 mg (16,67%)
Celulosa microcristalina	50 mg (8,33%)
Sílice ahumada	12 mg (2,00%)
Extragranular	
Ritonavir	25 mg (4,17%)
Lactosa monohidrato + povidona	174 mg (29,00%)
Copovidona	70 mg (11,67%)
Crospovidona	60 mg (10,00%)
Celulosa microcristalina	22 mg (3,67%)
Laurato de sorbitano	40 mg (6,67%)
Al ₂ O ₃ ·MgO·1,7SiO ₂ ·xH ₂ O	40 mg (6,67%)
Estearil fumarato de sodio	7 mg (1,17%)

Parámetros del proceso de comolienda

tiempo de molienda	3 h
velocidad de la rueda	150 min ⁻¹
intervalo de descanso	5 min
tiempo de descanso	5 min
intervalo de inversión de dirección	cada tiempo de descanso

5 **Ejemplo comparativo**

El ejemplo comparativo corresponde al ejemplo 3 de la solicitud de patente EP 1 663 183 B1.

10 Se mezcló copovidona con monolaureato de sorbitano (Span 20) en un mezclador de alta cizalla Diosna. Los granúlos resultantes se mezclaron con ritonavir, lopinavir y sílice coloidal. La mezcla en polvo se alimentó después en un extrusor de husillo doble con una temperatura de fusión de 119°C. El extrusado se cortó en trozos y se dejó solidificar. Las piezas extruidas se molieron usando un co-molino de Retsch. El material molido se mezcló con estearil fumarato de sodio y sílice coloidal durante 10 minutos. la mezcla en polvo se comprimó en una prensa excéntrica EK0 de Korsch a comprimidos (601 mg), cada uno contenía

15	Lopinavir	100 mg
	Ritonavir	25 mg
	Copovidona	427 mg
	Monolaureato de sorbitano	42 mg
20	Sílice coloidal	6 mg
	Estearil fumarato de sodio	1 mg

25 Como se puede ver de las figuras 1 y 2, el comprimido según el presente ejemplo 1 muestra perfiles de disolución superiores tanto para lopinavir como ritonavir comparado 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 retraso.

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica oral que comprende
 - 5 (a) lopinavir cristalino que está presente en una mezcla con un vehículo frágil (c), y
 - (b) ritonavir cristalino.
2. Forma farmacéutica oral según la reivindicación 1, en donde el vehículo frágil (c) tiene una presión de fluencia desde 80 MPa a 500 MPa.
- 10 3. Forma farmacéutica oral según la reivindicación 1 o 2, en donde el vehículo (c) es un polímero orgánico o una sustancia inorgánica.
4. Forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el vehículo (c) es celulosa microcristalina.
- 15 5. Forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el diámetro medio de partícula (valor D_{50}) del lopinavir cristalino (a) es de 0,1 a 50 μm .
- 20 6. Forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la proporción en peso de lopinavir cristalino (a) respecto al vehículo (c) es desde 1:5 a 5:1.
7. Forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la mezcla de lopinavir cristalino y vehículo frágil (c) comprende excipiente(s) farmacéutico(s) adicional(es) (d).
- 25 8. Forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la mezcla de lopinavir cristalino (a) y vehículo frágil (c) se obtiene por un proceso de molienda.
9. Forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la forma farmacéutica comprende
 - 30 una fase intragranular que comprende lopinavir cristalino (a), vehículo frágil (c) y/o excipiente (d); y
 - una fase extragranular que comprende ritonavir cristalino (b), opcionalmente vehículo (c) y/o excipiente(s) farmacéutico(s) adicional(es) (d).
- 35 10. Forma farmacéutica oral según la reivindicación 9, en donde la fase intragranular comprende un vehículo frágil (c) y la fase extracelular comprende un vehículo no frágil (c) y un tensioactivo.
- 40 11. Forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la forma farmacéutica comprende
 - 45 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 4% en peso de deslizante,
 - del 10 al 35% en peso de relleno,
 - 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,
 - 50 basado en el peso total de la forma farmacéutica.
12. Forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la forma farmacéutica oral está en forma de una cápsula o un comprimido.
- 55 13. Un método para preparar una forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende
 - 60 (i) proporcionar lopinavir cristalino (a), vehículo frágil (c) y/o excipiente(s) farmacéutico(s) (d),
 - (ii) procesar la mezcla del paso (i) en donde se asegura que lopinavir (a) se mantiene en una forma cristalina,
 - (iii) opcionalmente granular la composición farmacéutica del paso (ii),
 - (iv) mezclar la mezcla del paso (ii) o los gránulos del paso (iii) con ritonavir cristalino (b), y opcionalmente vehículo(s) (c) y/o excipiente(s) farmacéutico(s) (d),
 - 65 (v) procesar la mezcla del paso (iv) a una forma farmacéutica oral.

14. Un método según la reivindicación 13, en donde el procesamiento del paso (ii) comprende un proceso de comolienda.

Figura 1

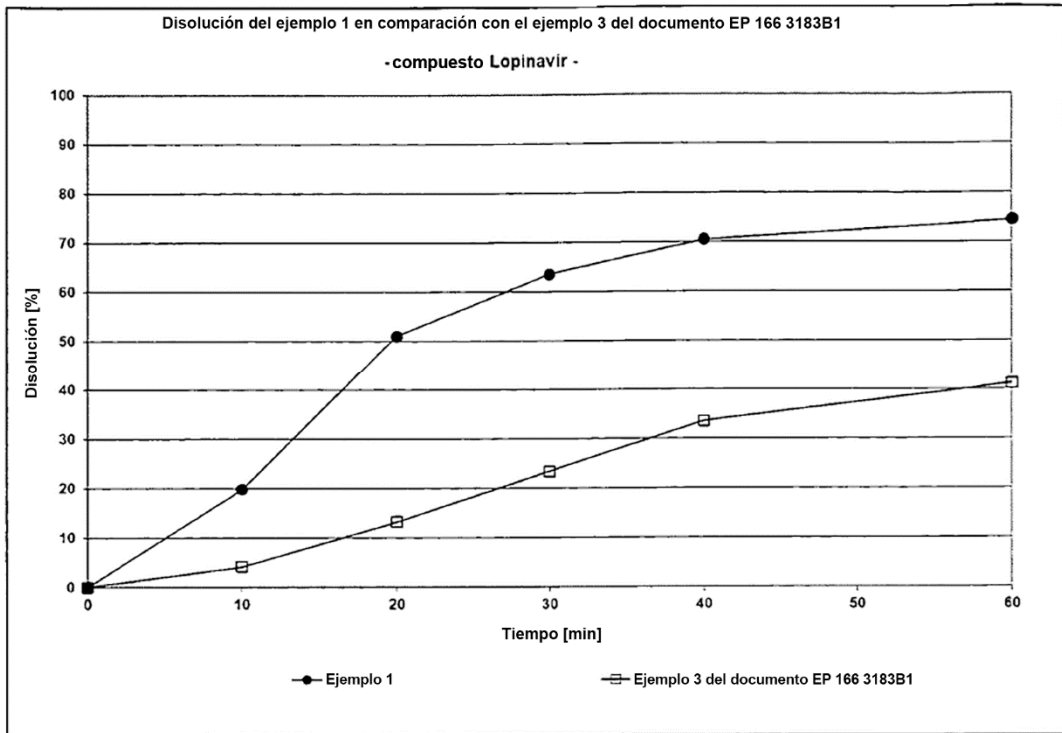


Figura 2

