

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 390**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2004** **E 15169378 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018** **EP 2942051**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende una dispersión sólida de inhibidor de proteasa del VIH**

30 Prioridad:

28.08.2003 US 650178

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

04.05.2018

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 666 390 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende una dispersión sólida de inhibidor de proteasa del VIH

5 La presente invención se dirige a una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende al menos un inhibidor de proteasa del VIH, y un procedimiento para prepararla.

El virus que provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se conoce con diferentes nombres, incluido el virus de linfocitos T III (HTLV-III) o virus asociado a linfadenopatía (LAV) o virus relacionado con SIDA (ARV) o virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Hasta ahora, se han identificado dos familias distintas, es decir, VIH-1 y VIH-2.

10 Una de las vías críticas en un ciclo de vida retroviral es el procesamiento de precursores de poliproteínas por la proteasa aspártica. Por ejemplo, con el virus VIH, la proteína gag-pol es procesada por la proteasa del VIH. El procesamiento correcto de las poliproteínas precursoras por la proteasa aspártica es necesario para el ensamblaje de viriones infecciosos, por lo que la proteasa aspártica es un objetivo atractivo para la terapia antiviral. En particular para el tratamiento del VIH, la proteasa del VIH es un objetivo atractivo.

15 Una medida de la utilidad potencial de una forma de dosificación oral de un agente farmacéutico es la biodisponibilidad observada después de la administración oral de la forma de dosificación. Diversos factores pueden afectar a la biodisponibilidad de un fármaco cuando se administra por vía oral. Estos factores incluyen la solubilidad acuosa, la absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal, la fuerza de dosificación y el efecto del primer pase. La solubilidad acuosa es uno de los factores más importantes. Desafortunadamente, los compuestos que
20 inhiben la proteasa del VIH típicamente se caracterizan por tener una deficiente solubilidad acuosa.

Por una variedad de razones, tales como la conformidad del paciente y el enmascaramiento del sabor, habitualmente se prefiere una forma de dosificación sólida en lugar de una forma de dosificación líquida. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las formas de dosificación sólidas orales de un fármaco proporcionan una menor biodisponibilidad que las soluciones orales del fármaco.

25 Ha habido intentos de mejorar la biodisponibilidad proporcionada por formas de dosificación sólidas formando soluciones sólidas del fármaco. La expresión "solución sólida" define un sistema en un estado sólido en el que el fármaco se dispersa molecularmente a lo largo de una matriz, de manera que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes en los mismos forman fácilmente soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio
30 líquido tal como el jugo gástrico. La facilidad de disolución se puede atribuir, al menos en parte, al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina. Sin embargo, si la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal es lenta, el fármaco liberado a partir de la solución sólida puede resultar en una elevada supersaturación y precipitar en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal.

35 El documento WO01/034119 describe una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de lopinavir, disuelta en un disolvente orgánico. Existe una necesidad continua del desarrollo de formas de dosificación sólidas orales mejoradas para inhibidores de la proteasa del VIH que tengan una biodisponibilidad y estabilidad oral adecuadas y que no requieran altos volúmenes de vehículo.

40 La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende una dispersión sólida de al menos un inhibidor de proteasa del VIH que comprende lopinavir en al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable y al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor HLB de 4 a 10. En una realización, el polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) de al menos aproximadamente 50°C.

45 La expresión "dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa de manera uniforme a lo largo del otro componente u otros componentes. Por ejemplo, el ingrediente activo o la combinación de ingredientes activos se dispersa en una matriz que comprende el o los polímeros hidrosolubles farmacéuticamente aceptables y el o los tensioactivos farmacéuticamente aceptables. La expresión "dispersión sólida" abarca sistemas que tienen partículas pequeñas, típicamente de menos de 1 µm de diámetro, de una fase dispersa en otra fase. Cuando dicha
50 dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en todo o consiste en una fase (según se define en termodinámica), una dispersión sólida de este tipo se denominará una "solución sólida" o una "solución vítrea". Una solución vítrea es un sistema vítreo homogéneo en el que un soluto se disuelve en un disolvente vítreo. Soluciones vítreas y soluciones sólidas de inhibidores de la proteasa del VIH son sistemas físicos preferidos. Estos sistemas no contienen cantidades significativas de ingredientes activos en su estado cristalino o microcristalino, según se evidencia por análisis térmico (DSC) o análisis de difracción de rayos X
55 (WAXS).

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

Compuestos que inhiben la proteasa del VIH adecuados para uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, pero no están limitados a los mismos:

(2S,3S,5S)-5-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxihexano (ritonavir);

(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; lopinavir);

N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanamida (indinavir);

N-terc.-butil-decahidro-2-[2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]-(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida (saquinavir);

5(S)-Boc-amino-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)fenilmetilhexanoil-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida;

1-naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4t-butilamida;

5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4t-butilamida;

[1S-[1R-(R-),2S*])-N¹[3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]-butandiamida;

amprenavir (VX-478); DMP-323; DMP-450; AG1343 (nelfinavir);

atazanavir (BMS 232,632);

tipranavir;

palinavir;

TMC-114;

RO033-4649;

fosamprenavir (GW433908);

P-1946;

BMS 186,318; SC-55389a; BILA 1096 BS; y U-140690, o combinaciones de los mismos.

En una realización, ritonavir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE.UU.) es un inhibidor de la proteasa del VIH que se puede formular en la forma de dosificación de la invención. Este y otros compuestos, así como los métodos para prepararlos, se describen en las Patentes de EE.UU. N°s 5.542.206 y 5.648.497. En una realización adicional, la presente divulgación proporciona una forma de dosificación en donde dicho inhibidor de la proteasa del VIH es ritonavir o una combinación de ritonavir y al menos otro inhibidor de la proteasa del VIH, mostrando la forma de dosificación un AUC ajustado a la concentración plasmática de ritonavir en perros de al menos aproximadamente 9 µg.h/ml/100 mg. Lopinavir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE.UU.) es un inhibidor de la proteasa del VIH que se formula en la forma de dosificación de la invención. Este y otros compuestos, así como métodos para prepararlos, se identifican en la Patente de EE.UU. N° 5.914.332. En una realización adicional, la presente invención proporciona una forma de dosificación, en donde dicho inhibidor de la proteasa del VIH es lopinavir o una combinación de lopinavir y al menos otro inhibidor de la proteasa del VIH, mostrando la forma de dosificación un AUC ajustado a la dosis de concentración en plasma de lopinavir en perros de al menos aproximadamente 20 µg.h/ml/100 mg (preferiblemente al menos aproximadamente 22,5 µg.h/ml/100 mg, lo más preferido al menos aproximadamente 35 µg.h/ml/100 mg).

En aún otra realización, mesilato de nelfinavir (comercializado con el nombre comercial Viracept por Agouron Pharmaceuticals, Inc. en La Jolla, CA) es un inhibidor de la proteasa del VIH que se puede formular en la forma de dosificación de la invención.

- 5 Las formas de dosificación de la presente invención exhiben un comportamiento de liberación y absorción que se caracteriza por un AUC alcanzable alto, una $C_{m\acute{a}x}$ (concentración plasmática máxima) alcanzable alta y un $T_{m\acute{a}x}$ (tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima).

- 10 En aún otra realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación en la que dicho inhibidor de la proteasa del VIH es una combinación de ritonavir y lopinavir, mostrando la forma de dosificación un AUC ajustado a la dosis de concentración en plasma de ritonavir en perros de al menos aproximadamente 9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ y un AUC ajustado a la dosis de concentración en plasma de lopinavir de al menos aproximadamente 20 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ (preferiblemente al menos aproximadamente 22,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$, lo más preferido al menos aproximadamente 35 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$).

- 15 El término "AUC" significa "Área Bajo la Curva" y se utiliza en su significado normal, es decir, como el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo de 0 a 24 horas, en que la forma de dosificación ha sido administrada por vía oral a perros (beagle) bajo condiciones de no ayuno. "Condición no de ayuno" significa que los perros reciben una ración diaria nutricionalmente equilibrada durante el período previo al ensayo y durante todo el período de ensayo. El AUC tiene unidades de concentración por tiempo. Una vez que se han determinado los puntos experimentales de concentración-tiempo, el AUC puede calcularse convenientemente, p. ej., mediante un programa informático o por el método trapezoidal. Todos los datos del AUC en esta memoria se ajustaron en dosis al nivel de
20 dosis de 100 mg. Para los fines de esta memoria, el AUC se determina dentro de un intervalo de dosis en donde el AUC aumenta proporcionalmente con la dosis. La administración de 50 mg de ritonavir o 200 mg de lopinavir, respectivamente, a perros se considera adecuada para determinar los valores del AUC tal como se utilizan en esta memoria.

- 25 Las formas de dosificación de acuerdo con la invención se caracterizan por una excelente estabilidad y, en particular, exhiben una alta resistencia contra la recristalización o descomposición del o de los ingredientes activos. Por lo tanto, tras el almacenamiento durante 6 semanas a 40 °C y 75% de humedad (p. ej., cuando se mantienen en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) sin desecante), las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención no exhiben habitualmente signo de cristalinidad alguno (tal como se evidencia por análisis DSC o WAXS) y contienen al menos aproximadamente el 98% del contenido inicial de ingrediente activo (tal como se
30 evidencia por análisis de HPLC).

- La expresión "tensioactivo farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable. La forma de dosificación comprende al menos un tensioactivo que tiene un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 9. El sistema HLB (Fiedler, H.B., Encyclopedia of
35 Excipients, 5ª ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribuye valores numéricos a los tensioactivos, recibiendo sustancias lipófilas valores de HLB más bajos y recibiendo sustancias hidrófilas valores de HLB más altos. Los tensioactivos que tienen un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, adecuados para uso en la presente invención, incluyen, por ejemplo, pero no están limitados a los mismos:

- 40 polioxietileno-alkil-éteres, p. ej., polioxietileno (3)-lauril-éter, polioxietileno (5)-cetil-éter, polioxietileno (2)-estearil-éter, polioxietileno (5)-estearil-éter; polioxietileno-alkilaryl-éteres, p. ej., polioxietileno (2)-nonilfenil-éter, polioxietileno (3)-nonilfenil-éter, polioxietileno (4)-nonilfenil-éter, polioxietileno (3)-octilfenil-éter;

ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, p. ej., monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300;

monoésteres de ácidos grasos de alquilenglicol, p. ej., monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol®);

- 45 ésteres de ácidos grasos de sacarosa, p. ej., monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa; o

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

mezclas de uno o más de los mismos.

- 50 Se prefieren los ésteres de monoácidos grasos de sorbitán, siendo particularmente preferidos monolaurato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán.

- Además del tensioactivo que tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, la forma de dosificación puede comprender tensioactivos farmacéuticamente aceptables adicionales tales como derivados de
55 aceite de ricino polioxietileno, p. ej., triricinoleato de polioxietilenglicol o aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) u oxiestearato de polioxietilenglicerol tal como aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 40

(Cremophor® RH 40) o aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 60 (Cremophor® RH 60); o copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno o polioxietileno polipropilenglicol tales como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); o un monoéster de ácidos grasos de polioxietileno (20) sorbitán, p. ej., monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween® 80), monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween® 60), monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween® 40), monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween® 20).

En los casos en los que se utilicen tensioactivos adicionales de este tipo, el tensioactivo que tiene un valor HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 generalmente representa al menos aproximadamente 50% en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 60% en peso, de la cantidad total de tensioactivo utilizado.

El polímero soluble en agua empleado en la presente invención tiene una Tg de al menos aproximadamente 50 °C, preferiblemente al menos aproximadamente 60 °C, lo más preferido entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 180 °C. Métodos para determinar los valores de Tg de los polímeros orgánicos se describen en "Introduction to Physical Polymer Science", 2ª Edición de L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992.

El valor de la Tg puede calcularse como la suma ponderada de los valores de Tg para los homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales, es decir, que componen el polímero: $T_g = \sum W_i X_i$, en que W es el porcentaje en peso del monómero i en el polímero orgánico y X es el valor de Tg para el homopolímero derivado del monómero i. Los valores de Tg para los homopolímeros pueden tomarse de "Polymer Handbook", 2ª Edición, de J. Brandrup y E.H. Immergut, Editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Polímeros solubles en agua que tienen una Tg tal como se definió anteriormente permiten la preparación de dispersiones sólidas que son mecánicamente estables y, dentro de los intervalos de temperatura ordinarios, suficientemente estables a la temperatura para que las dispersiones sólidas puedan usarse como formas de dosificación sin procesamiento adicional o compactadas en comprimidos con solo una pequeña cantidad de auxiliares para comprimidos.

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

homopolímeros y copolímeros de N-vinil-lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, p. ej., polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo,

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

óxidos de polialquileño de alto peso molecular tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

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

poliacrilamidas,

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

poli(alcohol vinílico),

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

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

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

Se pueden utilizar diversos métodos para fabricar las formas de dosificación sólidas de acuerdo con la invención. Estos métodos comprenden la preparación de una solución sólida del inhibidor de la proteasa del VIH o la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH en una matriz del polímero hidrosoluble y el tensioactivo, y la conformación en la forma de comprimido requerida. Alternativamente, el producto de solución sólida se puede subdividir en gránulos, p. ej., mediante trituración o molienda, y los gránulos pueden compactarse posteriormente en comprimidos.

Existen diversas técnicas para preparar soluciones sólidas que incluyen extrusión en masa fundida, secado por pulverización y evaporación en disolución, prefiriéndose la extrusión en masa fundida.

El proceso de extrusión en masa fundida comprende las etapas de preparar una masa fundida homogénea del inhibidor de la proteasa del VIH o la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH, el polímero soluble en agua y el tensioactivo, y enfriar la masa fundida hasta que solidifique. "Fundir" significa una transición a un estado líquido o gomoso en el que es posible que un componente se incruste homogéneamente en el otro. Típicamente, un componente se fundirá y los otros componentes se disolverán en la masa fundida, formando así una solución. La fusión implica generalmente calentamiento por encima del punto de reblandecimiento del polímero hidrosoluble. La preparación de la masa fundida puede tener lugar de varias formas. La mezcladura de los componentes puede tener lugar antes, durante o después de la formación de la masa fundida. Por ejemplo, los componentes pueden mezclarse primero y luego fundirse o pueden mezclarse y fundirse simultáneamente. Habitualmente, la masa fundida se homogeneiza con el fin de dispersar los ingredientes activos de manera eficiente. Además, puede ser conveniente fundir primero el polímero hidrosoluble y luego mezclar y homogeneizar los ingredientes activos.

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

Los ingredientes activos se pueden emplear como tales o como una solución o dispersión en un disolvente adecuado tal como alcoholes, hidrocarburos alifáticos o ésteres. Otro disolvente que se puede utilizar es dióxido de carbono líquido. El disolvente se separa, p. ej., se evapora, tras la preparación de la masa fundida.

Se pueden incluir diversos aditivos en la masa fundida, por ejemplo reguladores de flujo tales como sílice coloidal; lubricantes, cargas, desintegrantes, plastificantes, estabilizadores tales como antioxidantes, estabilizadores de la luz, captadores de radicales, estabilizantes contra el ataque microbiano.

La fusión y/o la mezcladura tienen lugar en un aparato habitual para este fin. Particularmente adecuados son extrusoras o amasadoras. Extrusoras adecuadas incluyen extrusoras de husillo único, extrusoras de husillo engranado o también extrusoras de tornillo múltiple, preferiblemente extrusoras de doble husillo, que pueden ser co-rotativas o contra-rotativas y, opcionalmente, pueden estar equipadas con discos de amasado. Se apreciará que las temperaturas de trabajo también se determinarán por el tipo de extrusora o el tipo de configuración dentro de la extrusora que se utilice. Parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la extrusora puede ser proporcionada por elementos calefactores. Sin embargo, la fricción y el cizallamiento del material en la extrusora también pueden proporcionar una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar en la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

La masa fundida varía de pastosa a viscosa. La conformación del producto extrudido se lleva a cabo convenientemente mediante una calandria con dos rodillos contra-rotativos con depresiones mutuamente coincidentes en su superficie. Se puede lograr una amplia gama de formas de comprimidos utilizando rodillos con diferentes formas de depresiones. Alternativamente, el producto extrudido se corta en trozos, ya sea antes (corte en caliente) o después de la solidificación (corte en frío).

Opcionalmente, el producto de solución sólida resultante se muele o muele para formar gránulos. Los gránulos pueden entonces compactarse. Compactación significa un proceso mediante el cual una masa de polvo que comprende los gránulos se densifica a alta presión para obtener un compacto con baja porosidad, p. ej., un comprimido. La compresión de la masa de polvo se realiza generalmente en una prensa para comprimidos, más específicamente en un troquel de acero entre dos punzones móviles. En los casos en los que una forma de dosificación sólida de la invención comprenda una combinación de más de un inhibidor de la proteasa del VIH (o una combinación de un inhibidor de la proteasa del VIH con uno o más de otros ingredientes activos) es posible preparar por separado productos de solución sólida de los ingredientes activos individuales y mezclar los productos molidos o triturados antes de la compactación.

Al menos un aditivo seleccionado entre reguladores de flujo, desintegrantes, agentes conferidores de consistencia (cargas) y lubricantes se utiliza preferiblemente en la compactación de los gránulos. Los desintegrantes fomentan una rápida desintegración del producto compactado en el estómago y mantienen los gránulos que se liberan separados unos de otros. Desintegrantes adecuados son polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada. Agentes conferidores de consistencia adecuados (también denominados "cargas") se seleccionan de lactosa, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (Avicell®),

silicatos, en particular dióxido de silicio, óxido de magnesio, talco, almidón de patata o maíz, isomalta, poli(alcohol vinílico).

Reguladores de flujo adecuados se seleccionan entre sílice altamente dispersada (Aerosil®) y grasas o ceras animales o vegetales.

- 5 Un lubricante se utiliza preferiblemente para compactar los gránulos. Lubricantes adecuados se seleccionan de polietilenglicol (por ejemplo, que tiene un PM de 1000 a 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearil-fumarato de sodio y similares.

- 10 Se pueden utilizar otros diversos aditivos, por ejemplo colorantes tales como colorantes azoicos, pigmentos orgánicos o inorgánicos tales como óxido de aluminio o dióxido de titanio, o colorantes de origen natural; estabilizadores tales como antioxidantes, estabilizadores de la luz, captadores de radicales, estabilizantes contra ataque microbiano.

- 15 Las formas de dosificación de acuerdo con la invención se pueden proporcionar como formas de dosificación que consisten en varias capas, por ejemplo comprimidos laminados o multicapa. Pueden estar en forma abierta o cerrada. Las "formas de dosificación cerrada" son aquellas en las que una capa está completamente rodeada por al menos otra capa. Las formas multicapa tienen la ventaja de que se pueden procesar dos principios activos que son incompatibles entre sí, o que las características de liberación del ingrediente o ingredientes activos se pueden controlar. Por ejemplo, es posible proporcionar una dosis inicial incluyendo un ingrediente activo en una de las capas externas, y una dosis de mantenimiento incluyendo el ingrediente activo en la o las capas internas. Se pueden producir tipos de comprimidos multicapa comprimiendo dos o más capas de gránulos. Alternativamente, formas de dosificación multicapa se pueden producir mediante un proceso conocido como "coextrusión". En esencia, el proceso comprende la preparación de al menos dos composiciones de masa fundida diferentes tal como se explicó anteriormente, y hacer pasar estas composiciones fundidas a una matriz de coextrusión conjunta. La forma de la matriz de coextrusión depende de la forma de fármaco requerida. Por ejemplo, son adecuadas matrices con un hueco plano de matriz, denominadas matrices ranuradas y matrices con una ranura anular.

- 25 Con el fin de facilitar la ingesta de una forma de dosificación de este tipo por un mamífero, es ventajoso dar a la forma de dosificación una forma apropiada. Por lo tanto, comprimidos grandes que pueden ingerirse cómodamente son preferiblemente alargados en lugar de redondos.

- 30 Un recubrimiento de película en el comprimido contribuye a la facilidad con la que se puede tragar. Un recubrimiento de película también mejora el sabor y proporciona una apariencia elegante. Si se desea, el recubrimiento de película puede ser un recubrimiento entérico. El recubrimiento de película incluye normalmente un material polimérico formador de película tal como hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato o metacrilato. Junto a un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede comprender, además, un plastificante, p. ej., polietilenglicol, un tensioactivo, p. ej., un tipo Tween®, y opcionalmente un pigmento, p. ej., dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento de película también puede comprender talco como anti-adherente. El recubrimiento de película generalmente representa menos de aproximadamente 5% en peso de la forma de dosificación.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen de la afección particular que se trate, de la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica.

- 40 Composiciones ilustrativas de la presente invención para la administración combinada de ritonavir/lopinavir se muestran a continuación en la Tabla 1, y los valores son en % en peso.

Tabla 1.

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

Composiciones ilustrativas de la invención para la administración de ritonavir solo se muestran a continuación en la Tabla 2. Los valores son en % en peso.

Ritonavir	18 – 22,5	20,8
Lopinavir	-	-
Copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40)	60 -75	63,15
Span 20 (Monolaurato de sorbitán)	5 -15 en total	-
Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol)		10,00
PEG 6000	0 -8	5,00
Sílice coloidal	0 -3	1,04

Las composiciones anteriores se procesan por extrusión en masa fundida. Los productos extrudidos resultantes se pueden utilizar como tales o se pueden moler y comprimir en comprimidos, preferiblemente mediante el uso de adyuvantes de formación de comprimidos adecuados tales como estearil-fumarato de sodio, sílice coloidal, lactosa, isomaltá, silicato de calcio y estearato de magnesio, celulosa o hidrogenofosfato de calcio.

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

Protocolo para los estudios de biodisponibilidad oral

Perros (perros beagle, de sexos mixtos, con un peso de aproximadamente 10 kg) recibieron una dieta equilibrada con un 27% de grasa y se les permitió agua ad libitum. Cada uno de los perros recibió una dosis subcutánea de 100 µg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación. Se administró a cada uno de los perros una dosis única correspondiente a aproximadamente 200 mg de lopinavir, aproximadamente 50 mg de ritonavir o aproximadamente 200 mg de lopinavir y aproximadamente 50 mg de ritonavir, respectivamente. La dosis fue seguida por aproximadamente 10 mililitros de agua. Se obtuvieron muestras de sangre de cada uno de los animales antes de la dosificación y 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la administración del fármaco. El plasma se separó de los glóbulos rojos por centrifugación y se congeló (-30 °C) hasta el análisis. Las concentraciones de inhibidores de la proteasa del VIH se determinaron mediante HPLC de fase inversa con detección de UV de baja longitud de onda después de la extracción líquido-líquido de las muestras de plasma. El área bajo la curva (AUC) se calculó mediante el método trapezoidal a lo largo del tiempo del estudio. Cada una de las formas de dosificación se evaluó en un grupo que contenía 8 perros; los valores reseñados son medias para cada uno de los grupos de perros.

Ejemplo comparativo

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

El AUC ajustado a la dosis en perros fue 0,52 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y 4,54 µg.h/ml/100 mg para lopinavir. Este ejemplo demuestra que las soluciones sólidas de inhibidores de la proteasa del VIH sin tensioactivo añadido proporcionan una biodisponibilidad muy deficiente.

Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40, 68,17 partes en peso) con Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol, 10,00 partes en peso) en un mezclador de alto cizallamiento Diosna. Los gránulos resultantes se mezclaron con ritonavir (4,17 partes en peso), lopinavir (16,67 partes en peso) y sílice coloidal (1,00 partes en peso). La mezcla en polvo se alimentó a continuación a una extrusora de doble husillo Leistritz Micro 18 a una velocidad de 2,3 kg/h y una temperatura de fusión de 126 °C. El producto extrudido se cortó en pedazos y se dejó solidificar. Los pedazos extrudidos se molieron utilizando un molino universal de alto impacto. El material molido (86,49 partes en peso) se mezcló en un mezclador de cubeta con lactosa monohidrato (6,00 partes en peso), PVP reticulada (6,00 partes en peso), sílice coloidal (1,00 partes en peso) y estearato de magnesio (0,51 partes en peso). La mezcla en polvo se comprimió en comprimidos de 1378,0 mg en una prensa de

comprimidos de 1 solo punzón Fette E. A continuación, los comprimidos se recubrieron con una película en una bandeja de recubrimiento pulverizando una dispersión acuosa para el revestimiento de película (Opadry, disponible en Colorcon) a una temperatura de 60 °C.

- 5 El AUC ajustado a la dosis en perros fue 0,60 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y 7,43 µg.h/ml/100 mg para lopinavir. Este ejemplo demuestra que la inclusión de un tensioactivo en soluciones sólidas de inhibidores de la proteasa del VIH mejora la biodisponibilidad alcanzada.

Ejemplo 2

- 10 Copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 853,8 partes en peso) se mezcló con Span 20 (monolaurato de sorbitán, 83,9 partes en peso) en un mezclador de alto cizallamiento Diosna. Los gránulos resultantes se mezclaron con ritonavir (50 partes en peso), lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (12 partes en peso). La mezcla en polvo se alimentó entonces a una extrusora de doble husillo (diámetro del husillo 18 mm) a una velocidad de 2,1 kg/h y una temperatura de fusión de 119 °C. El producto extrudido se alimentó a una calandria con dos rodillos contra-rotativos que tenían cavidades mutuamente coincidentes en sus superficies. Se obtuvieron comprimidos de 1120 mg.

- 15 El AUC ajustado a la dosis en perros fue 10,88 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y 51,2 µg.h/ml/100 mg para lopinavir. Este ejemplo demuestra que la inclusión de un tensioactivo que tiene un HLB de 4 a 10 en soluciones sólidas de inhibidores de la proteasa del VIH mejora notablemente la biodisponibilidad alcanzada.

Ejemplo 3

- 20 Se repitió el Ejemplo 2, sin embargo, el producto extrudido se cortó en pedazos y se dejó solidificar. Los pedazos extrudidos se molieron a un tamaño de partícula de aproximadamente 250 µm, utilizando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en un mezclador de cubeta con estearil-fumarato de sodio (12,3 partes en peso) y sílice coloidal (8,0 partes en peso) durante 20 min. La mezcla en polvo se comprimió en una máquina rotatoria de formación de comprimidos con 3 punzones (6500 comprimidos/h). A continuación, los comprimidos se recubrieron con una película en una bandeja de recubrimiento pulverizando una dispersión acuosa para el revestimiento de película (Opadry) a una temperatura de 60 °C.

El AUC ajustado a la dosis en perros fue 14.24 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y 52.2 µg.h/ml/100 mg para lopinavir.

Ejemplo 4

- 30 Copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40, 841,3 partes en peso) se mezcló con Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol, 36,2 partes en peso), Span 20 (monolaurato de sorbitán, 60,2 partes en peso) en un mezclador de alto cizallamiento Diosna. Los gránulos resultantes se mezclaron con ritonavir (50 partes en peso), lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (12 partes en peso). La mezcla en polvo se alimentó entonces a una extrusora de doble husillo (diámetro del husillo 18 mm) a una velocidad de 2,1 kg/h y una temperatura de fusión de 114 °C. El producto extrudido se alimentó a una calandria con dos rodillos contra-rotativos que tenían cavidades mutuamente coincidentes en sus superficies. Se obtuvieron comprimidos de 1120 mg.

- 35 El AUC ajustado a la dosis en perros fue 10,96 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y 46,5 µg.h/ml/100 mg para lopinavir. Este ejemplo demuestra que puede utilizarse con éxito una combinación de un tensioactivo que tiene un HLB de 4 a 10 y un tensioactivo adicional.

Ejemplo 5

- 40 Se repitió el Ejemplo 4, sin embargo, el producto extrudido se cortó en pedazos y se dejó solidificar. Los pedazos extrudidos se molieron a un tamaño de partícula de aproximadamente 250 µm, utilizando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en un mezclador de cubeta con estearil-fumarato de sodio (13,9 partes en peso), sílice coloidal (7,0 partes en peso), isomalt DC100 (159,4 partes en peso) y silicato de calcio (7,0 partes en peso) durante 20 min. La mezcla se comprimió y se recubrió con una película tal como se describe en el Ejemplo 1.

El AUC ajustado a la dosis en perros fue 10,38 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y 42,7 µg.h/ml/100 mg para lopinavir.

- 45 Ejemplo 6

- 50 Copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40, 683,3 partes en peso) se mezcló con Span 40 (monopalmitato de sorbitán, 67,2 partes en peso) en un mezclador de alto cizallamiento Diosna. Los gránulos resultantes se mezclaron con lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (9,6 partes en peso). La mezcla en polvo se alimentó entonces a una extrusora de doble husillo (diámetro del husillo 18 mm) a una velocidad de 2,1 kg/h y una temperatura de fusión de 119 °C. El producto extrudido se cortó en pedazos y se dejó solidificar. Los pedazos extrudidos se molieron utilizando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en un mezclador de cubeta con estearil-fumarato sódico (7,9 partes en peso), sílice coloidal (11,3 partes en peso), isomalt DC100 (129,1 partes en peso) y dodecilsulfato sódico (15,6 partes en peso). La mezcla fue comprimida y revestida con película tal como se describe en el ejemplo 1.

Los comprimidos correspondientes a 200 mg de lopinavir se administraron conjuntamente a los perros junto con 50 mg de ritonavir. El AUC ajustado a la dosis de lopinavir fue 38,8 µg.h/ml/100 mg.

Ejemplo 7 (no de acuerdo con la invención)

- 5 Copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 151,5 partes en peso) se mezcló con Cremophor RH40 (24 partes en peso) y PEG 6000 (12 partes en peso) en un mezclador de alto cizallamiento Diosna. Los gránulos resultantes se mezclaron con ritonavir (50 partes en peso) y sílice coloidal (2,4 partes en peso). La mezcla en polvo se alimentó después a una extrusora de doble husillo y se extruyó en estado fundido. El producto extrudido se cortó en pedazos y se dejó solidificar. Los pedazos extrudidos se molieron utilizando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en un mezclador de cubeta con sílice coloidal (1,4 partes en peso), isomalt DC100 (31,9 partes en peso) y silicato de calcio (4,2 partes en peso). La mezcla se comprimó y se recubrió con una película tal como se describe en el Ejemplo 1.

El AUC ajustado a la dosis en perros fue 9.98 µg.h/ml/100 mg.

También se describe las siguientes realizaciones:

- 15 1. Una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende una dispersión sólida de al menos un inhibidor de la proteasa del VIH y al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable y al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, teniendo dicho polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable una Tg de al menos aproximadamente ° 50 C.
2. La forma de dosificación de la realización 1 anterior, que comprende una solución vítrea o solución sólida de dicho inhibidor de la proteasa del VIH.
- 20 3. La forma de dosificación de la realización 1 anterior, en donde dicho tensioactivo farmacéuticamente aceptable tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10.
4. La forma de dosificación de la realización 1 anterior, en donde dicho tensioactivo farmacéuticamente aceptable es una combinación de al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 y al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable adicional.
- 25 5. La forma de dosificación de la realización 1 anterior, en donde dicho tensioactivo farmacéuticamente aceptable es un éster de ácido graso de sorbitán.
6. La forma de dosificación de la realización 1 anterior, que comprende, con respecto al peso de la forma de dosificación, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% en peso de dicho inhibidor de la proteasa del VIH, de aproximadamente 50 a aproximadamente 85% en peso de dicho polímero hidrosoluble, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de dicho tensioactivo y de aproximadamente 0 a aproximadamente 15% en peso de aditivos.
- 30 7. La forma de dosificación de la realización 1 anterior, en donde dicho inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona del grupo que consiste en: (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxi)hexano (ritonavir);
- (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (lopinavir);
- 40 N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanamida (indinavir);
- N-terc.-butil-decahidro-2-[2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]- (4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida (saquinavir);
- 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)fenilmetilhexanoil-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida;
- 1-naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4t-butilamida;
- 45 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4t-butilamida;
- [1S-[1R-(R-),2S*]-N¹[3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolilcarbonil)amino]-butandiamida;
- amprenavir (VX-478); DMP-323; DMP-450; AG1343 (nelfinavir);
- atazanavir (BMS 232,632);

tipranavir;

palinavir;

TMC-114;

RO033-4649;

5 fosamprenavir (GW433908);

P-1946;

BMS 186,318; SC-55389a; BILA 1096 BS; y U-140690, o combinaciones de los mismos.

8. La forma de dosificación de la realización 1 anterior, en donde dicho inhibidor de la proteasa del VIH es (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxihexano (ritonavir).

9. La forma de dosificación de la realización 8 anterior que muestra un AUC ajustado a la dosis, en perros en condiciones no en ayunas, de una concentración en plasma de ritonavir de al menos 9 µg.h/ml/100 mg.

10. La forma de dosificación de la realización 1 anterior, en donde dicho inhibidor de la proteasa del VIH es (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (lopinavir).

11. La forma de dosificación de la realización 10 anterior, que muestra un AUC ajustado a la dosis, en perros en condiciones no en ayunas, de una concentración en plasma de lopinavir de al menos aproximadamente 20 µg.h/ml/100 mg.

12. La forma de dosificación de la realización 1 anterior, en donde dicho inhibidor de la proteasa del VIH es una combinación de (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxihexano (ritonavir) y (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (lopinavir).

13. La forma de dosificación de la realización 12 anterior, que muestra un AUC ajustado a la dosis, en perros en condiciones no en ayunas, de una concentración en plasma de ritonavir de al menos aproximadamente 9 µg.h/ml/100 mg y un AUC ajustado a la dosis de concentración en plasma de lopinavir de al menos aproximadamente 20 µg.h/ml/100 mg.

14. La forma de dosificación sólida de la realización 1 anterior, en donde dicho polímero hidrosoluble tiene una Tg de aproximadamente 80 a aproximadamente 180 °C.

15. La forma de dosificación sólida de la realización 1 anterior, en donde dicho polímero hidrosoluble es un homopolímero o copolímero de N-vinilpirrolidona.

16. La forma de dosificación sólida de la realización 1 anterior, en donde dicho polímero hidrosoluble es un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo.

17. La forma de dosificación sólida de la realización 1 anterior, que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, disgregantes, agentes conferidores de consistencia y lubricantes.

18. La forma de dosificación sólida de la realización 1 anterior, que contiene, tras almacenamiento durante aproximadamente 6 semanas a aproximadamente 40 °C y aproximadamente 75% de humedad, al menos aproximadamente 98% del contenido inicial de inhibidor de la proteasa del VIH.

19. Un método de preparar una forma de dosificación sólida de la realización 1 anterior, que comprende:

- i. preparar una masa fundida homogénea de dicho o dichos inhibidores de la proteasa del VIH, dicho o dichos polímeros hidrosolubles y dicho o dichos tensioactivos, y
- ii. permitir que la masa fundida se solidifique para obtener un producto de dispersión sólido.

20. El método de la realización 19 anterior, que comprende adicionalmente triturar dicho producto de dispersión sólido y comprimir dicho producto de dispersión sólido para formar un comprimido.

21. Un método de tratar una infección por el VIH, que comprende administrar la forma de dosificación sólida de la realización 1 anterior a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

22. Una forma de dosificación farmacéutica sólida, que comprende,

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxihexano (ritonavir);

un homopolímero de N-vinilpirrolidona; y

un éster de ácido graso de sorbitán.

- 5 23. La forma de dosificación sólida de la realización 22 anterior, que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes conferidores de consistencia y lubricantes.

24. Una forma de dosificación farmacéutica sólida, que comprende,

(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (lopinavir);

- 10 un copolímero de N-vinilpirrolidona; y

un éster de ácido graso de sorbitán.

25. La forma de dosificación sólida de la realización 24 anterior, que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes conferidores de consistencia y lubricantes.

26. Una forma farmacéutica sólida que comprende,

- 15 (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxihexano (ritonavir) y (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (lopinavir);

un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo; y

un éster de ácido graso de sorbitán.

- 20 27. La forma de dosificación sólida de la realización 26 anterior, que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes conferidores de consistencia y lubricantes.

28. Una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende,

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxihexano (ritonavir) de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso de la forma de dosificación:

- 25 un homopolímero de N-vinilpirrolidona de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la forma de dosificación; y

un éster de ácido graso de sorbitán de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación.

- 30 29. La forma de dosificación sólida de la realización 28 anterior, que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, disgregantes, agentes conferidores de consistencia y lubricantes.

30. La forma de dosificación sólida de la realización 29 anterior, en donde el al menos un aditivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 15% en peso.

31. Una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende,

- 35 (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (lopinavir) de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso de la forma de dosificación:

un copolímero de N-vinilpirrolidona de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la forma de dosificación; y

un éster de ácido graso de sorbitán de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación.

- 40

32. La forma de dosificación sólida de la realización 31 anterior, que contiene al menos un aditivo seleccionado entre reguladores de flujo, disgregantes, agentes conferidores de consistencia y lubricantes.

33. La forma de dosificación sólida de la realización 32 anterior, en donde el al menos un aditivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 15% en peso.

- 45 34. Una forma de dosificación farmacéutica sólida, que comprende

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-(N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxihexano (ritonavir) y (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (lopinavir), presentes en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso de la forma de dosificación:

- 5 un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la forma de dosificación; y

un éster de ácido graso de sorbitán de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación,

- 10 35. La forma de dosificación sólida de la realización 34 anterior, que contiene al menos un aditivo seleccionado entre reguladores de flujo, disgregantes, agentes conferidores de consistencia y lubricantes.

36. La forma de dosificación sólida de la realización 35 anterior, en donde el al menos un aditivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 15% en peso de la forma de dosificación.

37. Un método para tratar una infección por el VIH, que comprende administrar la forma de dosificación sólida de una cualquiera de las realizaciones 22-36 anteriores a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

15

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica sólida para uso en el tratamiento del VIH, comprendiendo la forma de dosificación una dispersión sólida que comprende al menos un inhibidor de la proteasa del VIH en al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable y al menos un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable, en donde dicho inhibidor de la proteasa del VIH comprende lopinavir, y en donde dicho tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable comprende un tensioactivo que tiene un valor HLB de 4 a 10.
2. La forma de dosificación farmacéutica sólida para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha dispersión sólida es una solución vítrea o solución sólida de dicho al menos inhibidor de la proteasa del VIH.
3. La forma de dosificación farmacéutica sólida para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho tensioactivo, que tiene un valor de HLB de 4 a 10, tiene un valor de HLB de 7 a 9.
4. La forma de dosificación farmacéutica sólida para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho tensioactivo, que tiene un valor de HLB de 4 a 10, es un monoéster de ácido graso de sorbitán.
5. La forma de dosificación farmacéutica sólida para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho monoéster de ácido graso de sorbitán se selecciona de monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y estearato de sorbitán.
6. La forma de dosificación farmacéutica sólida para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable tiene una Tg de al menos 50 °C.
7. La forma de dosificación farmacéutica sólida para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable tiene una Tg de 80 a 180 °C.
8. La forma de dosificación farmacéutica sólida para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable comprende un homopolímero o copolímero de N-vinilpirrolidona.
9. La forma de dosificación farmacéutica sólida para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable comprende un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo.
10. La forma de dosificación farmacéutica sólida para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la forma de dosificación contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, lubricantes, agentes conferidores de consistencia y disgregantes.