

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 278**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2011 PCT/EP2011/053137**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11141192**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2011 E 11706248 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2568964**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica que comprende uno o más ingredientes activos antirretrovirales**

30 Prioridad:

**10.05.2010 IN 1306CH2010**

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

**31.10.2018**

73 Titular/es:

**EVONIK RÖHM GMBH (100.0%)  
Kirschenallee  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**NALAWADE, PRAVIN;  
SHETTY, SMITHA;  
RAVISHANKAR, HEMA;  
GADHINGLAJKAR, SHRIPAD;  
GRYCZKE, ANDREAS;  
PETEREIT, HANS-ULRICH y  
NOLLENBERGER, KATHRIN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 688 278 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 que comprende uno o más ingredientes activos antirretrovirales

**Campo de la invención**

- 5 La invención pertenece al campo de las formas de dosificación farmacéuticas que comprenden uno o más ingredientes activos antirretrovirales pertenecientes a las clase III del BCS o la clase IV del BCS en la forma de una dispersión sólida o solución sólida en una matriz.

**Campo técnico**

- 10 El documento US 6.391.338 B1 describe un sistema para convertir en biodisponibles agentes bioactivos sustancialmente no disolubles. Las composiciones comprenden una dispersión sólida sustancialmente uniforme de un agente bioactivo y un polímero soluble en agua, en donde dicho agente bioactivo está fijado en un estado de energía incrementada por dicho polímero, con lo que dicho agente se libera en solución en la forma de nanopartículas. Por ejemplo, agentes bioactivos como ibuprofeno se pueden mezclar en un procedimiento de extrusión con EUDRAGIT® E como polímero soluble en agua.

- 15 El documento EP 1302 201A1 describe una composición farmacéutica para uso oral con absorción mejorada, que comprende un fármaco, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E y una sustancia ácida, donde dichos 3 componentes se ponen en contacto y al menos el susodicho polímero y la susodicha sustancia ácida se mezclan uniformemente. Entre la larga lista de sustancias ácidas posiblemente adecuadas, también se mencionan ácidos monocarboxílicos C12-C18 como por ejemplo ácido esteárico. En los ejemplos, ácido clorhídrico (HCl), ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico se combinan con EUDRAGIT® E o EUDRAGIT® EPO.

- 20 El documento US 7.175.857 (WO2004/019918) describe un procedimiento para la producción de gránulos o polvos, adecuados como agentes de revestimiento y aglutinantes para formas farmacéuticas orales o dérmicas, para cosméticos o suplementos alimentarios, que consisten esencialmente en (a) un copolímero, que consiste en ésteres C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o metacrílico polimerizados por radicales libres y además monómeros de (met)acrilato que contienen grupos funcionales amino terciario, (b) de 3 a 25% en peso, basado en (a), de un emulsionante que tiene un HLB de al menos 14, (c) de 5 a 50% en peso, basado en (a), de un ácido monocarboxílico C<sub>12</sub> a C<sub>18</sub> o de un compuesto hidroxilado C<sub>12</sub> a C<sub>18</sub>, donde los componentes (a), (b) y (c) se combinan o mezclan entre sí simultáneamente o sucesivamente, opcionalmente con la adición de un compuesto activo farmacéutico y/o aditivos habituales adicionales, se funden en un mezclador calentable, se mezclan, la masa fundida se enfría y se muele para dar gránulos o polvos. Los ejemplos describen la extrusión en estado fundido de mezclas de EUDRAGIT® E con ácido esteárico y laurilsulfato sódico. Uno de los objetivos de la invención es evitar la formación del polvo fino durante el procesamiento adicional.

- 25 El documento US20060051412A1 (WO2004066976A1) describe un método para producir una forma farmacéutica oral con desintegración inmediata y liberación de ingrediente activo incluso en la boca, al mezclar vigorosamente (a) un ingrediente farmacéutico activo aniónico con (b) un copolímero que consiste en ésteres C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o metacrílico polimerizados por radicales libres y además monómeros de (met)acrilato que tienen grupos funcionales amino terciario y (c) de 5 a 50% en peso, basado en (b), de un ácido carboxílico C<sub>12</sub> a C<sub>22</sub> en estado fundido, solidificar la mezcla y pulverizar hasta un polvo que contiene ingrediente activo con un tamaño de partícula medio de 200 μm o menos, incorporar el polvo en una matriz soluble en agua de excipientes farmacéuticamente habituales, con la condición de que no pueda estar presente más de 3% en peso, basado en el copolímero, de emulsionantes que tiene un HLB de al menos 14. Los ejemplos describen la extrusión en estado fundido de mezclas de ibuprofeno, EUDRAGIT® E y ácido esteárico. La invención se basa en la interacción de los ingredientes activos aniónicos con los copolímeros catiónicos.

- 30 El documento WO2008/017867A2 describe composiciones orales sólidas antirretrovirales. La composición comprende uno o más fármacos antirretrovirales tales como lopinavir y ritonavir y un polímero insoluble en agua. El polímero insoluble en agua puede ser EUDRAGIT® E. En un ejemplo, se aplica una mezcla de Kollidon® VA64 (POLIVINILPIRROLIDONA:acetato de vinilo) y EUDRAGIT® E con lopinavir y ritonavir. La relación de fármaco a polímero varía en general de 1 : 1 a aproximadamente 1 : 6. Pueden estar contenidos excipientes adicionales; sin embargo, no se mencionan ácidos monocarboxílicos o alcoholes con de 12 a 22 átomos de carbono. Las composiciones se producen preferiblemente mediante extrusión en estado fundido a temperaturas que varían de 70 a 200°C. Se menciona que un experto en la técnica apreciará que la extrusión en estado fundido con ciertos polímeros insolubles en agua conduce a un incremento en la solubilidad de fármacos poco solubles.

- 35 El documento WO2008/067164A2 describe formas de dosificación farmacéutica sólidas que comprenden una dispersión sólida o solución sólida de ritonavir en una matriz. La matriz comprende al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El tensioactivo farmacéuticamente aceptable tiene un valor del HLB de 12 a 18. El polímero soluble en agua más preferido parece

ser la N-vinilpirrolidona, sin embargo, también se menciona que es adecuado un gran número de otros polímeros, entre ellos copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo. No se mencionan excipientes adicionales tales como ácidos monocarboxílicos o alcoholes con de 12 a 22 átomos de carbono. La técnica preferida para producir la dispersión sólida o la solución sólida de ritonavir en la matriz es la extrusión en estado fundido. La temperatura habitual están en el intervalo de 70 a 250°C, preferiblemente de 80 a 180°C o lo más preferiblemente de 100 a 140°C.

Gelderblom y cols. (Cremophor® EL: The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug fomulation (2001) Gelderblom, H., Verweij J. y Sparreboom A., European Journal of Cancer, 37, 1590 - 1598) analizan los efectos biológicos de Cremophor® EL como un vehículo de formulación usado a menudo en relación con el desarrollo de agentes anticancerosos.

Lorenz y cols. (Histamine release and hyposensitive reactions in dogs by solubilizing agents and fatty acids: Analysis of various components in Cremophor® EL and development of a compound with reduced toxicity, Lorenz W. y cols. (1982) Agents and Actions, vol. 12, 1/2) analizan reacciones anafilácticas en el hombre después de la administración de fármacos solubilizados con Cremophor® EL (ricinoleato de polietilenglicolglicerol).

El documento EP2279728A1, prioridad 31.07.2009, publicado el 02.02.2011 después de la fecha de prioridad de esta solicitud, describe formas de dosificación sólidas de inhibidores de proteasa de VIH. El Ejemplo 5 divulga una forma de dosificación que comprende lopinavir, ritonavir, ácido esteárico y EUDRAGIT® E PO. que difiere de la forma de dosificación que se reivindica en la presente.

### Objetivos de la invención

La necesidad de proporcionar una forma de dosificación farmacéutica para ingredientes activos antirretrovirales con alta biodisponibilidad requiere a menudo la formación de dispersiones sólidas o soluciones sólidas, por ejemplo mediante procesamiento térmico. Esto tiene la desventaja de que la estabilidad de los ingredientes activos antirretrovirales puede verse afectada por degradación química. Por otra parte, se pueden requerir excipientes adicionales como tensioactivos farmacéuticamente aceptables con un valor del HLB de 12 a 18 para asegurar una alta biodisponibilidad sin degradación química o con degradación química reducida.

Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica para ingredientes activos antirretrovirales con solubilidad mejorada, alta biodisponibilidad sin degradación química significativa durante el procesamiento térmico sin la adición de excipientes no deseados.

El objetivo se resuelve mediante una forma de dosificación farmacéutica que comprende uno o más ingredientes activos antirretrovirales en la forma de una dispersión sólida o solución sólida en una matriz, en donde dicha matriz comprende un copolímero de amino(met)acrilato, caracterizada por que la matriz no contiene cantidades esenciales de tensioactivos farmacéuticamente aceptables con un valor del HLB de 12 a 18 y por que la matriz comprende un ácido monocarboxílico o un alcohol con de 12 a 22 átomos de carbono o ambos, en donde la forma de dosificación farmacéutica contiene de 5 a 25% en peso de lopinavir, de 1 a 10% en peso de ritonavir, de 5 a 20% en peso de ácido esteárico, 50 - 80% en peso de copolímero de aminometacrilato (USP/NF), hasta 20% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, en donde los componentes suman 100%.

### Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende uno o más ingredientes activos antirretrovirales en la forma de una dispersión sólida o solución sólida en una matriz, en donde dicha matriz comprende un copolímero de amino(met)acrilato, caracterizada por que la matriz no contiene tensioactivos farmacéuticamente aceptables con un valor del HLB de 12 a 18 y por que la matriz comprende un ácido monocarboxílico o un alcohol con de 12 a 22 átomos de carbono o ambos dentro de las limitaciones de la reivindicación 1.

Ingredientes activos antirretrovirales

Ingredientes activos antirretrovirales significa ingredientes farmacéuticos activos tales que se puedan usar en la terapia de enfermedades provocadas por retrovirus, tales como SIDA o VIH, respectivamente. El término ingredientes activos antirretrovirales incluirá sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos correspondientes o cualesquiera combinaciones de ingredientes activos antirretrovirales.

Los ingredientes activos antirretrovirales se pueden dividir en clases tales como análogos nucleosídicos, inhibidores de transcriptasa inversa (NRTI) análogos nucleosídicos, inhibidores de transcriptasa inversa (NNRTI) no nucleosídicos, inhibidores de proteinasa (PI), inhibidores de la entrada, inhibidores de integrasa, estimulantes y

preparaciones combinadas de ingredientes activos antirretrovirales para terapia antirretroviral altamente activa (HAART).

5 Preferiblemente, el ingrediente activo antirretroviral pertenece a la clase III del BCS o a la clase IV del BCS (sistema de clasificación de productos biofarmacéuticos según el Prof. Amidon; Amidon y cols., Pharm. Res. 12, 413 - 420 (1995)).

10 Los ingredientes activos antirretrovirales pueden tener un peso molecular  $M_w$  ( $M_w =$  promedio del peso molecular) de 250 a 1000, preferiblemente de 500 a 800 g/mol. El  $M_w$  del ritonavir es, por ejemplo, 721 g/mol, el  $M_w$  del lopinavir es, por ejemplo, 629 g/mol.

15 Preferiblemente, la sustancia antirretroviral activa es un inhibidor de proteinasa antirretroviral. Por ejemplo, el ritonavir se usa para inhibir una enzima hepática particular que normalmente metaboliza inhibidores de proteasa, citocromo P450-3A4 (CYP3A4). La estructura molecular del fármaco inhibe CYP3A4, se modo que se puede usar una dosis baja para potenciar otros inhibidores de proteasa. El inhibidor de proteinasa ritonavir también se puede describir como una sustancia estimulante ya que estimula la actividad de otros inhibidores de proteinasa antirretrovirales cuando está presente en preparaciones combinadas tales como Kaletra®. El ingrediente activo es lopinavir en combinación con ritonavir o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos correspondientes o mezclas de estos ingredientes activos.

20 Clases III y IV del BCS

Preferiblemente, el ingrediente activo antirretroviral puede pertenecer al grupo de las clases III y IV del BCS (Biopharmaceutical classification system según el Prof. Amidon; (Amidon y cols., Pharm. Res. 12, 413 - 420 (1995)).

25 Clase III del BCS - Baja permeabilidad, alta solubilidad

La absorción está limitada por la velocidad de penetración pero el fármaco se solvata muy rápidamente.

30 Clase IV del BCS - Baja permeabilidad, baja solubilidad

Esos compuestos tienen una escasa biodisponibilidad. Habitualmente, no son bien absorbidos sobre la mucosa intestinal y se espera una alta variabilidad.

35 El ingrediente o los ingredientes activos de las clases III y IV del BCS tienen preferiblemente una permeabilidad que es menor de 90% de la dosis administrada basándose en una determinación de equilibrio de masas o en la comparación con y dosis intravenosa. La permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción de una sustancia farmacológica en seres humanos y directamente en la medida de velocidades de transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana. Alternativamente, se pueden usar sistemas no humanos capaces de predicción la absorción de fármaco sistemas capaces de predecir la absorción de fármaco en seres humanos (tales como métodos de cultivo in vitro). Una sustancia farmacológica se considera muy permeable cuando se determina que el grado de absorción en seres humanos es 90% o más de la dosis administrada basado en una determinación del equilibrio de masas o en comparación con y dosis intravenosa.

45 Los ingredientes activos de la clase IV del BCS pueden tener solubilidades en agua desmineralizada de 3,3 g/l (20°C) o menos. Los ingredientes activos de la clase III del BCS tienen buena solubilidad en agua. Los ingredientes activos de la clase IV del BCS tienen una baja permeabilidad. Las ventajas de la invención se presentan en particular para los ingredientes activos de la clase IV del BCS, puesto que la solubilidad y la permeabilidad del ingrediente activo constituyen la limitación de su biodisponibilidad.

50 Solubilidad en agua

Los ingredientes activos pueden tener una solubilidad en agua desmineralizada de 3,3 g/l o menos, preferiblemente 3,3 g/l o menos, en particular 1,1 g/l o menos.

55 La solubilidad en agua para el ingrediente activo se puede definir según DAB 10 (Deutsches Arzneibuch [Farmacopea Alemana], 10ª edición con 3ª revisión 1994, Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart y Govi Verlag, Frankfurt am Main, 2ª revisión (1993), IV Allgemeine Vorschriften [IV Métodos generales], p. 5 - 6, "Löslichkeit und Lösungsmittel" ["Solubilidad y disolventes"]; véase además la Farmacopea Eur. 4.07, 2004).

Ejemplos para ingredientes activos antirretrovirales

Clases terapéuticas:

1. Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleotídicos (NNRTI):

delavirdina, efavirenz, etravirina, ibacitabina, lovirida, nevirapina

5 2. Inhibidores de transcriptasa inversa nucleotídicos (NRTI):

abacavir, adefovir, apricitabina, cidofovir, citarabina, didanosina, emtricitabina, entecavir, famciclovir, fomovirseno, idoxuridina, lamivudina, moroxidina, penciclovir, ribavirina, estavudina, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, trifluridina, vidarabina, viraquina, zalcitabina, zidovudina

3. Inhibidores de proteasa (PI):

10 amprenavir, atazanavir, boceprevir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, palinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir

4. Inhibidores de integrasa (INI)

ampligen, elvitegravir, raltegravir

5. Inhibidores de la entrada o la fusión (FI):

15 arbidol, docosanol, enfuvirtida, maraviroc, pleconarilo, raltegravir, rimantadina, vicriviroc.

APIs, solos o combinaciones, incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, enantiómeros, derivados, polimorfos o profármacos

20 El ingrediente antirretroviral que se reivindica es lopinavir en combinación con ritonavir o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos correspondientes o combinaciones de los mismos.

25 Formas de dosificación farmacéuticas, en las que están combinados lopinavir y ritonavir, comprendidos o contenidos como ingrediente activos se reivindican en la reivindicación 1. La relación en peso de lopinavir a ritonavir es preferiblemente de la relación 8 a 1 a la relación 1:1, lo más preferiblemente de la relación 4 a 1 a la relación 2 a 1 o incluso más preferiblemente de la relación 3,5 a 1 a la relación 2,5 a 1.

Dispersiones sólidas and solución sólidas

30 El término dispersión sólida define un sistema en estado sólido que comprende al menos dos componentes en donde un componente está dispersado a través del otro componente o componentes. En el sentido de la presente invención, uno o más ingredientes activos antirretrovirales están dispersados en una matriz, en donde dicha matriz comprende un copolímero de amino(met)acrilato.

35 La dispersión puede ser una distribución uniforme puramente física del uno o más ingredientes activos antirretrovirales en la matriz, lo que significa que el ingrediente activo está presente en la forma cristalizada según estaba antes de que se mezclara con la estructura de la matriz. La forma todavía cristalizada del ingrediente activo se puede probar mediante análisis de barrido diferencial de rayos X. Las partículas del ingrediente activo en estructuras cristalinas se pueden probar mediante microscopía electrónica de barrido.

40 La dispersión puede ser una distribución uniforme física del uno o más ingredientes activos antirretrovirales en la matriz, en donde el ingrediente activo es el estado de un estado en partículas amorfo de una dispersión sólida. Esto significa que el ingrediente activo se ha hecho transitar de un estado cristalizado a un estado amorfo no cristalizado de energía superior. La forma no cristalizada del ingrediente activo se puede probar mediante análisis diferencial de rayos X que muestra un espectro alterado. Las partículas del ingrediente activo en estructuras no cristalinas se pueden probar mediante microscopía electrónica de barrido. El tamaño medio de estas partículas, medido en longitud o en diámetro, puede ser típicamente menor de 500  $\mu\text{m}$  de tamaño, por ejemplo no mayor de 100, no mayor de 10 o no mayor de 1  $\mu\text{m}$ .

La dispersión puede ser una distribución física y químicamente uniforme del uno o más ingredientes activos antirretrovirales en la matriz a nivel molecular, lo que se denomina una solución sólida. Esto significa que el ingrediente activo se ha hecho transitar de un estado cristalizado a un estado molecular no cristalizado de energía superior. La forma no cristalizada del ingrediente activo se puede probar mediante análisis de barrido diferencial de rayos X que muestra un espectro alterado. El estado de energía superior de la solución sólida se puede probar mediante microscopía electrónica de barrido que muestra la ausencia de estructuras de ingrediente activo en partículas.

Lo más preferido son formas de dosificación farmacéuticas en las que el ingrediente activo es el estado de una dispersión sólida en un estado amorfo en partículas.

En contraste con el estado de dispersión sólida en el que el ingrediente activo todavía está presente en una energía comparablemente baja pero una forma cristalina altamente estable, la solubilidad y así la biodisponibilidad del ingrediente activo se incrementa en una dispersión sólida en un estado amorfo en partículas.

En contraste con el estado de solución sólida en el que el ingrediente activo está presente en forma distribuida molecular, la estabilidad del estado energético es aparentemente mejor ya que se supone que el estado energético está en un nivel inferior que en el estado de solución sólida que tiende a caer de nuevo al estado cristalizado.

#### Copolímero de amino(met)acrilato

La forma de dosificación farmacéutica según la invención comprende un copolímero de amino(met)acrilato.

El copolímero de amino(met)acrilato puede estar compuesto parcialmente o totalmente por acrilatos de alquilo y/o metacrilatos de alquilo que tienen un grupo amino terciario en el radical alquilo. Copolímeros de (met)acrilato adecuados se conocen, por ejemplo, del documento EP 0 058 765 B1.

Monómeros adecuados con grupos funcionales amino terciario se detallan en el documento US 4 705 695, columna 3 línea 64 a columna 4 línea 13. Se debe hacer mención en particular al acrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de 2-dimetilaminopropilo, metacrilato de dimetilaminopropilo, acrilato de dimetilaminobencilo, metacrilato de dimetilaminobencilo, acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, metacrilato de dimetilamino-2,2-dimetil)propilo, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propilo y metacrilato de dietilamino-2,2-dimetil)propilo. Se da preferencia particular al metacrilato de dimetilaminoetilo.

El copolímero de amino(met)acrilato puede ser un copolímero compuesto por de 30 a 80% en peso de ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o metacrílico y de 70 a 20% en peso de monómeros de (met)acrilato de alquilo que tienen un grupo amino terciario en el radical alquilo.

El copolímero de amino(met)acrilato puede ser un copolímero compuesto por 20 - 30% en peso de metacrilato de metilo, 20 - 30% en peso de metacrilato de butilo y 60 - 40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.

Un copolímero de amino(met)acrilato comercial específicamente adecuado está formado, por ejemplo, por 25% en peso de metacrilato de metilo, 25% en peso de metacrilato de butilo y 50% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo (EUDRAGIT® E100 o EUDRAGIT® E PO (forma de polvo)). EUDRAGIT® E100 y EUDRAGIT® E PO son solubles en agua por debajo de aprox. pH 5,0 y así también son solubles en jugos gástricos.

Copolímeros adecuados pueden ser el "copolímero de aminometacrilato (USP/NF)", "copolímero de metacrilato butilado básico (Farm. Eur)" o "copolímero de metacrilato de aminoalquilo E (JPE)" que son del tipo de EUDRAGIT® E.

#### Tensioactivos farmacéuticamente aceptables con un valor del HLB de 12 a 18

El documento WO2008/067164A2 describe formas de dosificación farmacéuticas sólidas que comprenden una dispersión sólida o solución sólida de ritonavir en una matriz. La matriz comprende al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El tensioactivo farmacéuticamente aceptable tiene un valor del HLB de 12 a 18. Sin embargo, se ha encontrado que al menos algunos tensioactivos farmacéuticamente aceptables con un valor del HLB de 12 a 18 pueden mostrar efectos biológicos no deseados tales como reacciones de hipersensibilidad anafilácticas, hiperlipidemia, patrón lipoproteínico anormal, agregación de eritrocitos y neuropatía periférica (Cremophor® EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation (2001) Gelderblom, H., Verweij J. y Sparreboom A., European Journal of Cancer, 37, 1590 - 1598; Histamine release and hyposensitive reactions in dogs by solubilizing agents and fatty acids: Analysis of various components in Cremophor® EL and development of a compound with reduced toxicity, Lorenz W. y cols. (1982) Agents and Actions, vol. 12, 1/2).

La invención define que la matriz no contiene cantidades esenciales de tensioactivos farmacéuticamente aceptables con un valor del HLB de 12 a 18. Cualesquiera cantidades esenciales de tensioactivos farmacéuticamente aceptables con un valor del HLB de 12 a 18 pueden ser cantidades tales que no afecten a la degradación química del uno o más ingredientes activos antirretrovirales durante el procesamiento hasta el estado de dispersión sólida o solución sólida para ser más de 15% o más de 10% en relación con la cantidad total del uno o más ingredientes activos antirretrovirales que se incorporaban inicialmente (Un método analítico adecuado para detectar productos de degradación es la cromatografía de líquidos, véase por ejemplo la Farmacopea India, Métodos de ensayo descritos en los monográficos). Cualesquiera cantidades esenciales de tensioactivos farmacéuticamente aceptables con un valor del HLB de 12 a 18 pueden ser cantidades de menos de 5, menos de 4, menos de 3, menos de 2 o menos de 1% en peso en relación con el peso total de la matriz.

Así, la forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene 15% en peso o menos, preferiblemente 10% en peso o menos de productos de degradación química de los uno o más ingredientes activos antirretrovirales incorporados inicialmente.

15 Ácidos monocarboxílicos o alcoholes con de 12 a 22 átomos de carbono.

La forma de dosificación farmacéutica según la invención puede comprender un ácido monocarboxílico con de 12 a 22 átomos de carbono o un alcohol con de 12 a 22 átomos de carbono dentro de las limitaciones adicionales de la reivindicación 1. Los ácidos monocarboxílicos o alcoholes con de 12 a 22 átomos de carbono son como norma poco solubles en agua a 25°C, lo que significa una solubilidad habitualmente de menos de 1 mg/ml, de menos de 0,5 mg/ml, de menos de 0,1 mg/ml, de menos de 0,01 mg/ml en agua.

En la realización particular de la presente invención, el ácido monocarboxílico con de 12 a 22 átomos de carbono es ácido esteárico.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales

25 La forma de dosificación farmacéutica según la invención puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que se pueden seleccionar de las clases de antioxidantes, abrillantadores, agentes saborizantes, adyuvantes del flujo, por ejemplo silicatos como sílice de pirólisis o precipitada, fragancias, deslizantes (agentes de liberación), agentes promotores de la penetración, pigmentos, polímeros que no son copolímeros de amino(met)acrilato, agentes porógenos o estabilizantes.

30 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales son muy conocidos para el experto. Estos excipientes pueden estar contenidos por razones prácticas, por ejemplo para evitar la pegajosidad o para añadir un color. Sin embargo, estos excipientes habitualmente no aportan o muestran ningún o casi ningún efecto a la propia invención según se reivindica en la presente. Se pueden usar como adyuvantes de procesamiento y están destinados a asegurar un procedimiento de preparación fiable y reproducible así como buena estabilidad al almacenamiento a largo plazo, o alcanzan propiedades ventajosas adicionales en la forma farmacéutica.

Forma de dosificación farmacéutica

40 La forma de dosificación farmacéutica según la invención contiene de 5 a 25, de 10 a 20% en peso de lopinavir, de 1 a 10, de 2 a 8% en peso de ritonavir, de 5 a 20, de 8 a 15% en peso de ácido esteárico, 50 - 80, 55 - 70 % en peso de copolímero de aminometacrilato (USP/NF), hasta 20, hasta 10, de 1 a 20% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, preferiblemente de 2 a 10% en peso de celulosa microcristalina y de 0,5 a 4% en peso de sílice de pirólisis (Aerosil®) en donde todos los componentes suman 100%.

Procedimiento para producir una forma de dosificación farmacéutica

45 Un procedimiento adecuado para producir una forma de dosificación farmacéutica según la invención es la técnica de extrusión en estado fundido. Un nivel de temperatura preferido son de 50 a 180°C.

50 El procedimiento de extrusión en estado fundido se prefiere sobre el procedimiento en disolvente, siendo una razón que se elimina el manejo de disolventes, que es problemático por razones de procedimiento, protección de la salud y protección medioambiental.

55 El procedimiento de extrusión en estado fundido se puede realizar con la ayuda de una extrusora, especialmente por medio de una extrusora de doble tornillo. Es favorable que la extrusora o la extrusora de doble tornillo esté equipada con una zona de desgasificación. El polímero soluble en agua y el insoluble en agua se puede incorporar como un sólido, como una solución de polímero o como una dispersión de polímero. El ingrediente activo se puede añadir como un sólido, como una solución o como una suspensión. El producto extruido se procesa preferiblemente por

5 medio de métodos de granulación del hilo y corte en caliente para dar gránulos de hilo alargados cilíndricos, o mediante corte en caliente con enfriamiento para dar glóbulos redondeados. El documento EP 1 563 987 A1 describe a aparatos adecuados para producir glóbulos redondeados (globulizador). Los gránulos se pueden pulverizar preferiblemente hasta polvos con, por ejemplo, tamaños de partícula de menos de/igual a 1 mm, preferiblemente en el intervalo de 50 a 500 µm.

10 Una forma de dosificación farmacéutica preparada mediante el procedimiento de extrusión en estado fundido puede procesarse adicionalmente hasta gránulos, glóbulos o polvos, si es apropiado formularse por medio de excipientes farmacéuticamente habituales y procesarse de un modo conocido de por sí, por ejemplo mediante mezcladura, compresión, estratificación del polvo y/o encapsulación hasta una forma farmacéutica, por ejemplo hasta comprimidos, o preferiblemente hasta una forma farmacéutica multiparticulada, especialmente hasta comprimidos que contienen glóbulos, minicomprimidos, cápsulas, bolsitas o polvos reconstituibles. Los glóbulos o los comprimidos pueden estar revestidos mediante polímeros pelculígenos mediante la técnica de revestimiento por pulverización a fin de alcanzar propiedades de liberación sostenida o resistencia gástrica o entéricas.

## 15 Ejemplos

### Materiales y métodos

Los siguientes ingredientes se usaron para los ensayos implicados en el estudio.

Ingrediente	Fabricante	Lote nº
Lopinavir	Hetero drugs	LO0090808
Ritonavir	Hetero drugs	RI0090608
EUDRAGIT® EPO	Evonik Industries	G070831112
Kollidon® VA 64	BASF	76016347GO
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200)	Evonik Industries	3157050514
Laurilsulfato sódico	Stepan Co.	7295746
Ácido esteárico	Stearinerie Dubois	07041073
Ácido cítrico	Merck	MB8M580394
Ácido tartárico	Merck	MF8M571497

20

El siguiente equipo se usa para los ensayos

Nombre del equipo	Modelo
Extrusora para masas fundidas	Thermo ScientificPharma HME 16
HPLC	Series Waters Alliance 2695 y Agilent 1100

### Metodología de formulación

25 La extrusión en estado fundido se llevó a cabo sobre Thermo Scientific Pharma HME 16, aparato cogiratorio de doble tornillo con 10 zonas de calentamiento y una cortadora de glóbulos de 1,0 mm. El lopinavir, el ritonavir y los polímeros se pesaron y se tamizaron a través de un tamiz de malla 20 (0,84 mm) y se combinaron en una bolsa de plástico manualmente. Esto se cargó en la tolva y la extrusión se llevó a cabo a una velocidad de alimentación de 0,2 a 0,8 kg/hora y una velocidad de los tornillos de 75 a 150 rpm. Las temperaturas máximas se ajustaron hasta 105, 125 y 150°C.

30

### Metodología analítica

Liberación de fármaco:

35

## ES 2 688 278 T3

Aparato:	USP Tipo-II (Álabe)
Medio:	Éter laurílico de polioxietileno 10 0,06 M en tampón de HCl 0,1 N / acetato pH 4,5 con éter laurílico de polioxietileno 10 0,06 M
Volumen de disolución:	900 ml.
Temperatura:	37 ± 0,5 ° C.
Velocidad de giro:	75 rpm
Volumen de retirada:	10 ml con reposición
Intervalo de retiradas:	5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120 minutos

Detección:

Modo:	HPLC, λ <sub>máx</sub> : 210 nm
Columna:	Phenomenex C8, 150 mm X 4,6 mm, tamaño de partícula 5 μ
Fase móvil :	Tampón:acetronitrilo:metanol (45:44:11 v/v)
Tampón:	Tampón de fosfato, pH 3.
Temperatura de la columna:	250°C
Volumen de inyección:	10 μl

Ejemplo 1 y 2: Relaciones fármaco:polímero: 1:1 y 1:2

Relaciones fármaco/polímero: 1:1 y 1:2, tamaño del lote 300 g

5

Tabla 1: Formulaciones

Ingredientes	contenido (% en peso)	
	Ejemplo 1 Lote nº 17 Fármaco:Polímero (1:1)	Ejemplo 2 Lote nº 05 Fármaco:Polímero (1:2)
Lopinavir	34,48	21,98
Ritonavir	8,62	5,49
EUDRAGIT® EPO	43,10	54,95
Ácido esteárico	6,47	8,24
Laurilsulfato sódico	3,02	3,85
Aerosil® 200	4,31	5,49
Total	100	100

Ejemplos comparativos 3 y 4

Relaciones fármaco/polímero: 1:1 y 1:2, tamaño del lote 300 g

Tabla 2: Formulaciones

5

Ingredientes	% de contenido	
	Ejemplo 3 Lote nº 18 Fármaco:Polímero (1:1)	Ejemplo 4 Lote nº 06 Fármaco:Polímero (1:2)
Lopinavir	34,48	21,98
Ritonavir	8,62	5,49
Kollidon® VA 64	43,10	54,95
Ácido esteárico	6,47	8,24
Laurilsulfato sódico	3,02	3,85
Aerosil® 200	4,31	5,49
Total	100	100

10

Las mezclas de los ejemplos 1 a 4 se extruyeron, se trituraron y posteriormente se tamizaron a través de un tamiz de malla 40 (0,42 mm) y se analizaron. El análisis por difracción de rayos X se llevó a cabo para la cristalinidad. El análisis de la velocidad de disolución de ambos compuesto activo se llevó a cabo para comprobar la mejora de la solubilidad.

Análisis de cristalinidad mediante difracción de rayos X (XRD)

El patrón de XRD de lopinavir puro y ritonavir API puro muestra que el fármaco existe originalmente en forma cristalina.

15

Los productos extruidos de lopinavir y ritonavir de los ejemplos 2 y 4 después de la extrusión en estado fundido muestran la formación de la forma amorfa.

La velocidad de disolución in vitro de las mezclas extruidas de los ejemplos 1 y 3 (Lote nº 17 y 18, Fármaco:Polímero en relaciones 1:1)

20

Tabla 3: Solubilidad de ritonavir en HCl 0,1 N

Tiempo en min.	Ejemplo 1 Lote nº 17	Ejemplo 3 Lote nº 18
	Liberación en %	Liberación en %
0	0	0
5,0	96,4	31,2
10,0	98,5	38,8
15,0	98,4	44,2
30,0	98,7	56,1
45,0	98,6	64,2
60,0	98,7	70,2
90,0	99,0	78,7
120,0	99,7	83,9

## ES 2 688 278 T3

Tabla 4: Velocidad de liberación de lopinavir en HCl 0,1 N

Tiempo en min.	Ejemplo 1 Lote nº 17	Ejemplo 3 Lote nº 18
	Liberación en %	Liberación en %
0	0	0
5,0	90,9	24,8
10,0	93,5	32,0
15,0	93,4	37,2
30,0	93,6	48,8
45,0	93,4	57,1
60,0	93,4	63,5
90,0	93,5	72,5
120,0	94,1	78,2

Tabla 5: Velocidad de liberación de ritonavir en tampón de acetato pH 4,5

Tiempo en min.	Ejemplo 1 Lote nº 17	Ejemplo 3 Lote nº 18
	Liberación en %	Liberación en %
0	0	0
5,0	61,1	30,2
10,0	71,2	42,0
15,0	78,0	45,1
30,0	89,7	58,2
45,0	95,0	68,1
60,0	97,8	75,2
90,0	99,6	85,1
120,0	100,2	91,6

Tabla 6: Velocidad de liberación de lopinavir en tampón de acetato pH 4,5

Tiempo en min.	Ejemplo 1 Lote nº 17	Ejemplo 3 Lote nº 18
	Liberación en %	Liberación en %
0	0	0
5,0	63,3	32,8
10,0	73,3	45,5
15,0	80,0	48,5
30,0	91,5	62,7
45,0	97,0	73,0
60,0	99,5	80,5
90,0	101,5	91,0
120,0	102,3	97,4

## ES 2 688 278 T3

Velocidad de disolución in vitro de las mezclas extruidas de los ejemplos 2 y 4 (Lote nº 05 y 06; Fármaco:Polímero en relaciones 1:2)

Tabla 7: Velocidad de liberación de ritonavir en HCl 0,1 N

Tiempo en min.	Ejemplo 2 Lote nº 05	Ejemplo 4 Lote nº 06
	Liberación en %	Liberación en %
0	0	0
5,0	96,7	81,6
10,0	99,7	95,3
15,0	100,3	97,2
30,0	100,4	97,8
45,0	100,6	98,3
60,0	101,4	98,5
90,0	101,6	99,3
120,0	102,9	100,4

5

Tabla 8: Velocidad de liberación de lopinavir en HCl 0,1 N

Tiempo en min.	Ejemplo 2 Lote nº 05	Ejemplo 4 Lote nº 06
	Liberación en %	Liberación en %
0	0	0
5,0	90,6	67,2
10,0	96,9	92,1
15,0	98,9	96,6
30,0	99,2	98,2
45,0	99,6	98,9
60,0	100,5	99,7
90,0	100,6	99,0
120,0	100,9	100,0

Tabla 9: Velocidad de liberación de ritonavir en tampón de acetato pH 4,5

Tiempo en min.	Ejemplo 2 Lote nº 05	Ejemplo 4 Lote nº 06)
	Liberación en %	Liberación en %
0	0	0
5,0	94,5	93,2
10,0	101,1	97,8
15,0	101,0	97,9
30,0	101,6	97,9
45,0	101,5	98,0
60,0	102,1	98,9
90,0	102,8	99,9
120,0	104,0	100,8

Tabla 10: Velocidad de liberación de lopinavir en tampón de acetato pH 4,5

5

Tiempo en min.	Ejemplo 2 Lote nº 05	Ejemplo 4 Lote nº 06
	Liberación en %	Liberación en %
0	0	0
5,0	96,2	97,7
10,0	102,1	101,7
15,0	101,9	101,7
30,0	102,5	101,7
45,0	102,3	101,7
60,0	102,9	102,8
90,0	103,7	103,8
120,0	104,9	104,8

Análisis de resultados:

Con relaciones 1:1 de fármaco:polímero, los productos extruidos con EUDRAGIT® EPO mostraban una mejora en la velocidad de liberación de fármaco en comparación con los productos extruidos con Kollidon® VA 64 tanto en el medio de disolución HCl 0,1 N como en tampón de acetato pH 4,5. Con una relación 1:2 de contenido de fármaco:polímero ambas velocidades de liberación estaban aceleradas pero eran casi equivalentes.

10

Ejemplos 5A, 5B, 5C, 6, 7 y 8 (Estabilidad química)

Relaciones polímero:fármaco: 1:5, Tamaño del lote: 200g

Tabla 11: Formulaciones

Ingredientes	contenido (% en peso)			
	Ejemplo 5A, 5B, 5C Lote nº 24, 28 y 29 Fármaco: EUDRAGIT® EPO con ácido tartárico	Ejemplo 6 Lote nº 25 Fármaco: Kollidon® VA 64 con ácido esteárico y SLS	Ejemplo 7 Lote nº 26 Fármaco: EUDRAGIT® E PO con ácido cítrico y PEG 3350	Ejemplo 8 Lote nº 27 Fármaco: EUDRAGIT® E PO con ácido esteárico y SLS
Ritonavir	11,76	13,16	9,52	13,16
EUDRAGIT® E PO	58,82	--	47,62	65,79
Kollidon® VA 64	--	65,79	--	--
Ácido esteárico	11,76	9,87	--	9,87
Ácido tartárico	11,76	--	--	--
Ácido cítrico	--	--	23,81	--
Laurilsulfato sódico	--	4,61	--	4,61
PEG 3350	--	--	14,29	--
Aerosil® 200	5,89	6,58	4,76	6,58
Total	100	100	100	100

5 Las mezclas de los ejemplos 5A, 6, 7 y 8 se extruyeron a una temperatura máxima de 150°C. Las mezclas de los ejemplos 5B y 5C son idénticas al ejemplo 5A pero se extruyeron a una temperatura máxima de 125°C o 105°C, respectivamente.

Las mezclas extruidas se trituraron y posteriormente se tamizaron a través de un tamiz de malla 40 (0,42 mm) y se analizaron con respecto a los productos de degradación de ritonavir.

10 Metodología analítica para detectar productos de degradación:

Condiciones cromatográficas (Ref: Farmacopea India, Método de ensayo)

Detección : 210 nm

15 Columna: Agilent C8, 150 mm X 4,6 mm, tamaño de partícula 5 µ

Fase móvil: Tampón:acetonitrilo:metanol (45: 44: 11 v/v)

20 Tampón: Tampón de fosfato, pH 3, 6,8 g de dihidrogenofosfato potásico disueltos en 1 litro de agua y pH ajustado a 3,0 con OPA.

Flujo: 1 ml/min;

Temperatura de la columna: 25°C;

25 Volumen de inyección: 10 µl

Preparación de muestras

30 Una muestra que contenía alrededor de 50 mg de ritonavir se pesó exactamente y se transfirió a un matraz volumétrico de 50 ml. Se añadieron aproximadamente 40 ml de la fase móvil al matraz y se sometió a ultrasonidos durante 30 minutos. El volumen se llevó hasta 50 ml con fase móvil. Esta solución de ritonavir de 1000 ppm se usó como la solución de muestra.

La estimación de impurezas se realizó usando 10 ppm de solución estándar de ritonavir.

Tabla 12: Resultados de los ensayos de degradación química

Ejemplo / Lote nº	Impurezas totales
8 / 27	8,0 %
7 / 26	41,0 %
5A / 24	49,8 %
6 / 25	17,4 %
5B / 28	17,2 %
5C / 29	16,7 %

Conclusiones

5 La degradación de los ejemplos 5A y 7 (EUDRAGIT® E con ácido esteárico/ácido tartárico o ácido cítrico a 150°C) era mayor de 40%, indicando que la adición de ácidos solubles en agua provoca la inestabilidad del ritonavir a alta temperatura.

10 La degradación de los ejemplos 5B, 5C y 6 (EUDRAGIT® E con ácido esteárico/ácido tartárico, a 125°C y 105°C y Kollidon® VA64/ácido esteárico a 150°C) era mayor alrededor de 17%, indicando que la adición de ácidos solubles en agua provoca inestabilidad incluso a temperaturas inferiores y que la adición de ácido insoluble en agua provoca inestabilidad en presencia de un polímero soluble en agua (Kollidon® VA64).

15 La degradación del ejemplo 8 (EUDRAGIT® E/ácido esteárico) era menor de 10% indicando que la adición de ácidos insolubles en agua a un polímero insoluble en agua mantiene la estabilidad del ritonavir incluso a alta temperatura.

Ejemplos 9 y 10 (muestras intermedias para una prueba de biodisponibilidad in vivo)

Tabla 13: Formulación

Ingredientes	Fármaco: EUDRAGIT® E PO (1:3) Ejemplo 9 / Lote nº 69	
	% Contenido	Cantidad del lote (g)
Lopinavir	16,53	165,29
Ritonavir	4,13	41,32
EUDRAGIT® EPO	61,98	619,83
Ácido esteárico (micronizado)	9,30	61,98
Celulosa microcristalina (Avicel® PH 101)	6,20	92,98
Aerosil® 200	1,86	18,60
Total	100,00	1000,0

Tabla 14: Formulaciones

Ingredientes	Fármaco: EUDRAGIT® E PO (1:3) Ejemplo 10 / Lote nº 68	
	% Contenido	Cantidad del lote (g)
Lopinavir	18,2	182,2
Ritonavir	4,6	45,6
Kollidon® VA64	68,3	683,4
Celulosa microcristalina (Avicel® PH 101)	6,8	68,3
Aerosil® 200	2,1	20,5
Total	100,0	1000,0

5 Las mezclas de los ejemplos 9 y 10 se extruyeron a una temperatura máxima de 125°C. Las mezclas extruidas se trituraron y posteriormente se tamizaron a través de un tamiz de malla 40 (0,42 mm). Los polvos tamizados se procesaron adicionalmente hasta mezclas que se podrían rellenar en cápsulas.

Ejemplos 11 y 12 (muestras para una prueba de biodisponibilidad in vivo)

10 Los productos extruidos de los ejemplos 9 y 10 se trituraron (molieron) y la fracción de 180- 425 micras se recogió y se mezcló con excipientes adicionales para dar las preparaciones de los ejemplos 11 y 12, respectivamente (v. tabla 15).

Tabla 15: Formulaciones

Ingredientes	Peso por cápsula (mg)	
	Ejemplo 11/ lote nº 69	Ejemplo 12/ lote nº 68
Producto extruido del ejemplo 9	302,5	-
Producto extruido del ejemplo 10	-	274,4
Celulosa microcristalina (Avicel® PH 101)	-	28,1
Crospovidona (Kollidon® CL)	16,0	16,0
Aerosil® 200	3,0	3,0
Contenido neto	321,5	321,5

15 Los ingredientes de la tabla 15 se mezclaron y posteriormente se cargaron en cápsulas de gelatina de tamaño 0.

20 Las cápsulas se probaron con respecto a sus velocidades de disolución en agua según se describe en Office of Generic Drugs (OGD) de the US Food and Drug Administration (FDA).

Tabla 16: Velocidad de disolución de ritonavir en agua

Tiempo [min]	Cápsula ejemplo 11 Liberación en %	Cápsula ejemplo 12 Liberación en %
0	0	0
5	8	4
10	11	12
15	16	18
30	43	32
45	52	43
60	60	51
90	69	62
120	81	71

Tabla 17: Velocidad de disolución de lopinavir en agua

5

Time [min]	Cápsulas ejemplo 11 Liberación en %	Cápsulas ejemplo 12 Liberación en %
0	0	0
5	9	6
10	21	13
15	32	18
30	48	35
45	57	46
60	63	54
90	71	66
120	86	78

Resultados: La velocidad de disolución de las cápsulas del ejemplo 11 (EUDRAGIT® EPO) y las cápsulas del ejemplo 12 (Kollidon® VA64) eran aproximadamente comparables y confirmaban la estabilidad general para estudios in vivo.

10

Prueba de biodisponibilidad in vivo

A 13 voluntarios humanos sanos se les administraron 4 cápsulas de las cápsulas del ejemplo 11 (EUDRAGIT® EPO) y las cápsulas del ejemplo 12 (Kollidon® VA64) como una sola dosis correspondiente a una dosis de 200 mg de lopinavir/50 mg de ritonavir. Se recogieron muestras de sangre a lo largo de un período de 48 horas y se analizaron con respecto a su contenido de lopinavir/ritonavir.

15

Los parámetros farmacocinéticos procedentes de los niveles sanguíneos analizados después de la ingestión de la cápsulas del ejemplo 12 (Kollidon® VA64) estaban más allá de los niveles de detección.

20

Los parámetros farmacocinéticos procedentes de los niveles sanguíneos analizados después de la ingestión de la cápsulas del ejemplo 11 (EUDRAGIT® EPO) se muestran en las tablas 18 y 19.

Tabla 18: Estadística descriptiva para parámetros farmacocinéticos de ritonavir

Medida	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/ml)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/ml)	T <sub>máx</sub> (h)
Media	89,16	590,5	1074,75	4,46

25

Tabla 19: Estadística descriptiva para parámetros farmacocinéticos de lopinavir

Medida	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/ml)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/ml)	T <sub>máx</sub> (h)
Mean	1943,95	16553,97	22414,46	4,04

5 Análisis: La forma de dosificación farmacéutica según la invención proporcionaba suficientes concentraciones del nivel en sangre in vivo de ritonavir y lopinavir. En contraste, la formulación no perteneciente a la invención usando el polímero soluble en agua Kollidon® VA64 no proporcionaba concentraciones del nivel en sangre detectables. Así, parece que los polímeros solubles en agua que se describen en el documento WO2008/067164A2 necesitan formularse con tensioactivos farmacéuticamente aceptables con valores del HLB de 12 a 18 que se pueden omitir al usar la presente invención.

10 Prueba de estabilidad al almacenamiento

Las cápsulas del ejemplo 11 (EUDRAGIT® EPO) y las cápsulas del ejemplo 12 (Kollidon® VA64) se probaron estabilidad al almacenamiento a una condición elevada de 40°C y 75% de humedad relativa a lo largo de un período de 6 meses.

Descripción de resultados

15 El ensayo de productos extruidos de lopinavir y ritonavir en condiciones aceleradas (40°C/75% HR) al final de los tres meses y los seis meses estaban dentro de 90% a 105% para ambos lotes. No se observaban ni degradación química significativa ni posibilidades físicas (por ejemplo recristalización).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende uno o más ingredientes activos antirretrovirales en la forma de una dispersión sólida o solución sólida en una matriz, en donde dicha matriz comprende un copolímero de amino(met)acrilato, caracterizada por que la matriz no contiene cantidades esenciales de tensioactivos farmacéuticamente aceptables con un valor del HLB de 12 a 18 y por que la matriz comprende un ácido monocarboxílico o un alcohol con de 12 a 22 átomos de carbono o ambos, en donde la forma de dosificación farmacéutica contiene de 5 a 25% en peso de lopinavir, de 1 a 10% en peso de ritonavir, de 5 a 20% en peso de ácido esteárico, 50 - 80% en peso de copolímero de aminometacrilato (USP/NF), hasta 20% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, en donde los componentes suman 100%.
- 10 2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo es el estado de un estado amorfo en partículas de una dispersión sólida.
- 15 3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que el copolímero de amino(met)acrilato es un copolímero compuesto por de 30 a 80% en peso de ésteres alquílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de ácido acrílico o metacrílico y de 70 a 20% en peso de monómeros de (met)acrilato de alquilo que tienen un grupo amino terciario en el radical alquilo.
- 20 4. Forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el copolímero de amino(met)acrilato es un copolímero compuesto por 20 - 30% en peso de metacrilato de metilo, 20 - 30% en peso de metacrilato de butilo y 60 - 40% en peso de metacrilato de dimetilaminoetilo.
- 25 5. Forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en la que están contenidos excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales seleccionados de las clases de antioxidantes, abrillantadores, agentes saborizantes, adyuvantes del flujo, por ejemplo, silicatos como sílice de pirólisis o precipitada, fragancias, deslizantes (agentes de liberación), agentes promotores de la penetración, pigmentos, polímeros que no son copolímeros de amino(met)acrilato, agentes porógenos o estabilizantes.
- 30 6. Forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en la que están contenidos 15% o menos de productos de degradación química de uno o más ingredientes activos antirretrovirales incorporados inicialmente.
7. Procedimiento para producir una forma de dosificación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, mediante la técnica de extrusión en estado fundido a una temperatura de 50 a 180°C.