

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 073**

51 Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2006 E 10184860 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2283844**

54 Título: **Forma farmacéutica sólida que contiene lopinavir**

30 Prioridad:

23.02.2005 US 64467

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

17.12.2018

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;
ALANI, LAMAN;
GHOSH, SOUMOJEET y
BREITENBACH, JÖRG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 694 073 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica sólida que contiene lopinavir

Campo de la invención

5 La presente divulgación se refiere a una formulación en una forma farmacéutica, y más particularmente, se refiere a una formulación en una forma farmacéutica que contiene un inhibidor de la proteasa del VIH.

Antecedentes de la invención

10 Millones de personas en todo el mundo están infectadas con VIH/sufren de SIDA, y es probable que millones más se infecten cada año. En la actualidad, se dispone de muchos medicamentos para el tratamiento del VIH/SIDA, incluidos los inhibidores de la proteasa del VIH (IP), los inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). La mayoría de los regímenes de tratamiento actuales requieren una combinación de al menos tres medicamentos, con mayor frecuencia dos INTI y un IP o un INNTI.

15 Los IP son poco solubles y son muy difíciles de formular. Originalmente, los IP se proporcionaron como formulaciones líquidas en las que se disolvía el componente IP. En la actualidad, las formas farmacéuticas de IP más ampliamente utilizadas son cápsulas de gelatina que contienen una solución de relleno en la que se disuelve el principio activo. Las soluciones de relleno necesarias para disolver el IP contienen a menudo excipientes que causan molestias o irritan el sistema gastrointestinal. Además, sólo una cantidad limitada del IP se puede disolver en estas formas farmacéuticas, lo que por lo tanto limita la cantidad de IP cargado en cada cápsula de gelatina.

20 Para obtener la dosis necesaria de un IP individual, un paciente debe tomar varias cápsulas de gelatina en cada período de dosificación, que se repite varias veces en un día. Como se mencionó antes, la terapia para pacientes con VIH implica múltiples medicamentos que comúnmente incluyen un IP. Además, estos pacientes a menudo requieren medicamentos adicionales como antibióticos e hipolipemiantes para controlar infecciones oportunistas y otras enfermedades o afecciones que puedan padecer. En consecuencia, estos pacientes pueden tomar una cantidad extraordinaria de medicamentos en una variedad de distintas formas farmacéuticas en el transcurso de un determinado día.

25 Dichos regímenes de tratamiento se complican aún más por el hecho de que algunas de las formas farmacéuticas (que incluyen algunos IP) requieren condiciones de almacenamiento refrigerado para evitar la degradación de los principios activos. Para los sujetos que residen en países con dificultades económicas o en países en desarrollo donde los refrigeradores no son tan comunes en los hogares, estas condiciones de almacenamiento representan un dilema especialmente desafiante. En WO01/34119 se describen dispersiones sólidas que contienen IP del VIH en polivinilpirrolidona. También se ha observado que luego de la administración de un IP mediante cápsulas de gelatina existe una variabilidad en los niveles sanguíneos del principio activo entre sujetos e incluso en el mismo sujeto. Es decir, algunos pacientes que reciben tratamiento pueden tener niveles sanguíneos muy altos o muy bajos de IP. A su vez, esto puede conducir a eventos adversos no deseados en aquellos pacientes que presentan altos niveles sanguíneos del fármaco o hacer que el tratamiento sea menos eficaz o ineficaz en aquellos pacientes que presentan bajos niveles sanguíneos del fármaco.

30 Con el fin de aumentar la biodisponibilidad del IP, se recomienda que los pacientes tomen la formulación en cápsula de gelatina después de una comida para aumentar la biodisponibilidad general del principio activo. La biodisponibilidad puede variar adicionalmente dependiendo del contenido de grasas en cada comida. Desafortunadamente, muchos pacientes no siempre se adhieren a esta rutina debido a la complejidad de sus regímenes de tratamiento o a otros motivos. A menudo, los pacientes tomarán el medicamento con el estómago vacío, lo que ocasionará una baja biodisponibilidad del fármaco y, tal vez, un tratamiento ineficaz.

35 Por lo tanto, es deseable tener una forma farmacéutica de IP que reduzca o elimine los eventos adversos gastrointestinales. También es deseable contar con una forma farmacéutica tal que se pueda cargar con más principio activo para reducir la cantidad de pastillas en los pacientes. Además, es deseable tener una forma farmacéutica que proporcione poca variabilidad en los niveles sanguíneos del IP en un sujeto y en toda la población de pacientes. Otra característica deseable sería una forma farmacéutica que proporcione niveles sanguíneos similares de un IP, independientemente de si el paciente toma o no el medicamento después de una comida. Aún otra característica deseable sería una forma farmacéutica que no tenga que ser refrigerada para evitar la degradación del IP.

Resumen de la invención

40 Sorprendentemente, se ha descubierto que formulando una forma sin disolver de un IP (en particular lopinavir y una combinación de lopinavir/ritonavir) en una forma farmacéutica, se pueden superar todas las desventajas mencionadas antes, asociadas a formas farmacéuticas que contienen un IP disuelto. En particular, las formas

farmacéuticas que contienen el IP sin disolver reducen la cantidad de pastillas en los pacientes con VIH, en gran medida debido a que se puede aumentar la carga del fármaco en estas formulaciones. Además, dichas formulaciones se pueden almacenar a temperatura ambiente y no requieren refrigeración. Por otra parte, estas formulaciones proporcionan un nivel sanguíneo del IP más uniforme entre los pacientes que reciben ese tratamiento, lo que ayuda a asegurar un beneficio terapéutico efectivo y menos eventos adversos. Además, se pueden lograr dichos niveles sanguíneos uniformes con la formulación proporcionada en este documento independientemente de si el paciente ha comido o qué tipo de comida ingirió. Se cree que esta es la primera vez que una forma de lopinavir sin disolver ha sido formulada en una forma farmacéutica sólida. Dadas las ventajas que conlleva dicha formulación, esto representa el próximo avance en la terapia del VIH que ayudará a facilitar los regímenes de tratamiento complicados que se prescriben en la actualidad a los pacientes con VIH. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma farmacéutica sólida para el tratamiento de un paciente con VIH, como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

En las figuras

En las figuras,

15 La Figura 1 muestra diagramas de caja (cuartiles inferior y superior) y bigotes (percentiles 5 y 95) para AUC de Lopinavir en diversas condiciones de alimentación; y

La figura 2 muestra diagramas de caja (cuartiles inferior y superior) y bigotes (percentiles 5 y 95) de $C_{m\acute{a}x}$ de Lopinavir en diversas condiciones de alimentación.

Descripción detallada de la invención

20 Definiciones

El término " AUC_{∞} " es el área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC) extrapolada hasta el infinito o el AUC hasta el último punto de tiempo medido + (última concentración medida/constante de velocidad de eliminación).

El término " $C_{m\acute{a}x}$ " se define como la máxima concentración plasmática observada de un principio activo.

25 "Farmacéuticamente aceptable", según se usa en este documento significa moléculas o compuestos que son, de conformidad con el juicio médico razonable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores, sin causar toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni similares indebidas y que están de acuerdo con una relación riesgo/beneficio razonable.

30 La expresión "peso por ciento" o "por ciento en peso" o "% en peso" se define como el peso del componente individual en la formulación dividido entre el peso total de todos los componentes de la formulación y luego multiplicado por 100. En algunos casos cuando una formulación tiene un recubrimiento exterior, entonces el peso del recubrimiento puede estar incluido o excluido del peso total.

35 La frase "en ayunas o estado de ayuno" se define generalmente como 10 horas de abstinencia de ingestión antes de la dosificación y 4 horas después de la dosificación, aunque los expertos reconocerán varios otros tiempos que también calificarían como en ayunas o estado de ayuno.

La frase "comida con moderado contenido de grasas" se define como la ingestión de una comida de aproximadamente 500-600 Kcal en la que 20-30% de las calorías provienen de grasa servida aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación.

40 La frase "comida con alto contenido de grasas" se define como la ingestión de una comida de aproximadamente 1000 Kcal en la que el 50-55% de las calorías provienen de grasa servida aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación y se usa en este documento para referirse a un "estado alimentado" aunque los expertos reconocerán diversas condiciones de alimentación que también calificarían como un estado alimentado.

45 La expresión "solución sólida" se define como un sistema en estado sólido en el que el fármaco está dispersado molecularmente en toda una matriz de modo que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad.

La expresión "dispersión sólida" se define como un sistema que tiene partículas pequeñas, generalmente de menos de 400 μm de tamaño, más generalmente de menos de 100 μm de tamaño, y muy generalmente de menos de 10 μm de tamaño, de una fase dispersada en otra fase (la fase portadora).

50 Los IP adecuados para utilizar de conformidad con la presente divulgación incluyen, pero no exclusivamente, (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); (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-

[2S-(1-tetrahydro-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))-pentanoamida (indinavir); N-tert-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-4-t-butilamida; 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-t-butilamida; [1S-[1R-(R-),2S*]]-N¹ [3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolilcarbonil)amino]-butanodiamida; 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 cualquiera de sus combinaciones, ya sea utilizados para actividad de IP u otra función, como en el caso del ritonavir que en algunos casos se puede emplear como inhibidor de la monooxigenasa del citocromo P450 (denominado también "refuerzo farmacocinético"). Los IP preferidos son lopinavir y ritonavir solos, o en combinación.

Generalmente, las formas farmacéuticas de la presente divulgación contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un IP. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una serie de factores que incluyen la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración y la velocidad de eliminación del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; otros fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y otros factores conocidos por los técnicos con experiencia en el área médica. Por ejemplo, la experiencia en el área es comenzar con dosis del compuesto a concentraciones menores que las requeridas para alcanzar el efecto terapéutico deseado y aumentar la dosis gradualmente hasta que se logra el efecto deseado. Habitualmente, sin embargo, una forma farmacéutica de la presente divulgación contendrá entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30% en peso de la forma farmacéutica total, preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25% en peso de la forma farmacéutica total, de un inhibidor de la proteasa del VIH o de una combinación de inhibidores de la proteasa del VIH. Preferentemente, la forma farmacéutica contendrá entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1500 mg de un IP. Más preferentemente, la forma farmacéutica contendrá lopinavir y ritonavir en una relación de aproximadamente 4:1, respectivamente. La dosis preferida de lopinavir y ritonavir es de 400 mg y 100 mg, respectivamente, que se pueden dividir de manera uniforme entre formas farmacéuticas múltiples, preferentemente dos. Se entenderá que se pueden administrar dosis múltiples, generalmente dos, en un determinado día.

Las formas farmacéuticas proporcionadas en este documento contendrán generalmente un IP "sin disolver". En contraposición a las cápsulas de gelatina existentes rellenas con un IP disuelto en un solvente, los IP sin disolver según se usa en el presente documento significan que el IP está en forma sólida y no disuelto en un vehículo líquido en su forma farmacéutica final. Las formas sólidas de un IP pueden incluir, por ejemplo, formas cristalinas, cristalinas micronizadas, nanopartículas cristalinas, amorfas, amorfas micronizadas, nanopartículas amorfas, o preferentemente formas sólidas amorfas de un IP.

Muchas formas farmacéuticas son aceptables para utilizar de conformidad con la presente divulgación; la elección de cuál forma parte las destrezas de una persona con experiencia en el área basándose en las propiedades de las formas farmacéuticas provistas en este documento. Por ejemplo, las formas farmacéuticas sólidas administradas por vía oral incluyen, pero no exclusivamente, cápsulas, grageas, gránulos, pastillas, polvos y comprimidos. Los excipientes utilizados comúnmente para formular dichas formas farmacéuticas incluyen materiales encapsulantes o aditivos de formulación como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, colorantes, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, cargas, rellenos, saborizantes, humectantes, lubricantes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, edulcorantes, solubilizantes y sus mezclas. Los excipientes para compuestos administrados por vía oral en formas farmacéuticas sólidas incluyen agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, acetato de etilo, carbonato de etilo, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, gelatina, aceite de maíz, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, propilenglicol, talco, tragacanto, agua, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, laurilsulfato de sodio, sales de fosfato de sodio, aceite de soja, sacarosa, tetrahidrofurfuro y sus mezclas.

Una forma farmacéutica preferida, contendrá generalmente al menos un inhibidor de la proteasa del VIH en una cantidad terapéuticamente eficaz, al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable.

Más preferentemente, se puede formar una solución sólida o una dispersión sólida en una de las formas farmacéuticas mencionadas previamente. Dichas soluciones o dispersiones se pueden fabricar con polímeros hidrosolubles farmacéuticamente aceptables, incluidos, pero no exclusivamente polímeros hidrosolubles que tengan una Tg de al menos aproximadamente 50 °C, preferentemente de al menos aproximadamente 60 °C, muy

preferentemente entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 180 °C. Los 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, publicada por John Wiley & Sons, Inc., 1992. El valor de Tg se puede calcular como la suma ponderada de los valores de Tg para los homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales, es decir, los que componen el polímero: $T_g = \sum W_i X_i$ donde 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 se pueden tomar de "Polymer Handbook", 2ª edición de J. Brandrup y E.H. Immergut, Editores, publicada por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Los polímeros solubles en agua que tienen una Tg como la definida antes permiten la preparación de soluciones sólidas o dispersiones sólidas que son mecánicamente estables y, dentro de los intervalos de temperatura corrientes, suficientemente estables a la temperatura para que se puedan usar las soluciones sólidas o las dispersiones sólidas como formas farmacéuticas sin procesamiento adicional o puedan ser compactadas en forma de comprimidos con sólo una pequeña cantidad de auxiliares de compresión.

El polímero hidrosoluble comprendido en la forma farmacéutica preferida es un polímero que tiene preferentemente una viscosidad aparente, cuando se disuelve a 20 °C en una solución acuosa al 2% (p/v), entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5000 mPa.s., y más preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 700 mPa.s., y muy preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 mPa.s.

Los polímeros hidrosolubles adecuados para usar en la forma farmacéutica preferida de la presente divulgación incluyen, pero no exclusivamente, homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinil pirrolidona, por ej. polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinil pirrolidona 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 aceto-ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o aceto-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; óxidos de polialquileo de alto peso molecular como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, poliacrilatos y polimetacrilatos 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), poli(acrilamidas, polímeros de acetato de vinilo como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (también denominado "alcohol polivinílico" parcialmente saponificado), alcohol polivinílico, oligo y polisacáridos como carragenanos, galactomananos y goma de xantano, o mezclas de uno o más de los mismos.

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

De acuerdo con la forma farmacéutica preferida de la presente divulgación, la forma farmacéutica contiene entre aproximadamente 50 y aproximadamente 85% en peso de la forma farmacéutica total, preferentemente entre aproximadamente 60 y aproximadamente 80% en peso de la forma farmacéutica total, de un polímero hidrosoluble o cualquier combinación de dichos polímeros.

La expresión "surfactante farmacéuticamente aceptable" según se usa en este documento se refiere a un surfactante no iónico farmacéuticamente aceptable. En un caso, la presente divulgación proporciona una forma farmacéutica que contiene al menos un surfactante con un valor de equilibrio hidrófilo-lipofílico (HLB) entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10, preferentemente entre aproximadamente 7 y aproximadamente 9. El sistema HLB (Fiedler, H.B., Encyclopedia of Excipients, 5ª ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribuye valores numéricos a los surfactantes, recibiendo las sustancias lipófilas menores valores de HLB y las sustancias hidrófilas mayores valores de HLB.

Los surfactantes con un valor de HLB entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10 adecuados para utilizar en la presente divulgación incluyen, pero no exclusivamente, alquil éteres de polioxietileno, por ej. lauril éter de polioxietileno (3), cetil éter de polioxietileno (5), estearil éter de polioxietileno (2), estearil éter de polioxietileno (5); alquilaril éteres de polioxietileno, por ej. nonilfenil éter de polioxietileno (2), nonilfenil éter de polioxietileno (3), nonilfenil éter de polioxietileno (4), octilfenil éter de polioxietileno (3); ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, por 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, por ej. monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol®); ésteres de ácidos grasos de sacarosa, por ej. monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa; o monoésteres de ácidos grasos de sorbitán 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.

Se prefieren los monoésteres de ácidos grasos de sorbitán, siendo monolaurato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán los particularmente preferidos.

5 Una forma farmacéutica preferida de la presente divulgación contiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20% en peso de la forma farmacéutica total, preferentemente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 15% en peso de la forma farmacéutica total, del surfactante o de una combinación de surfactantes.

10 Además de los surfactantes que tienen un valor de HLB entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10, la forma farmacéutica preferida puede contener surfactantes farmacéuticamente aceptables adicionales como derivados polioxietilenados de aceite de ricino, por ej. triricinoleato de polioxietilenglicerol o aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) u oxiestearato de polioxietilenglicerol como aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 40 (Cremophor® RH 40) o aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 60 (Cremophor® RH 60); o copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como copolímeros en bloque de polioxietileno polioxipropileno o polioxietilen polipropilenglicol, como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); o un mono éster de ácido graso de polioxietilen (20) sorbitán, por ejemplo monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 80), monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 60), monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 40), monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 20).

Cuando se utilizan dichos surfactantes adicionales, el surfactante que tiene un valor de HLB entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10 representa generalmente al menos aproximadamente 50% en peso, preferentemente al menos aproximadamente 60% en peso, de la cantidad total de surfactante utilizado.

20 La forma farmacéutica de la presente divulgación puede incluir excipientes o aditivos adicionales como, por ejemplo, reguladores del flujo, lubricantes, incrementadores del volumen (rellenos) y desintegrantes. Dichos excipientes adicionales pueden representar entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15% en peso de la forma farmacéutica total.

25 La forma farmacéutica preferida a base de dispersión sólida o solución sólida de la presente divulgación se puede producir preparando una solución sólida o una dispersión sólida del inhibidor de la proteasa del VIH, o de la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH, en una matriz de un polímero hidrosoluble y un surfactante, y luego dándole la forma requerida del comprimido. Alternativamente, el producto de solución sólida o dispersión sólida se puede subdividir en gránulos, por ej. triturando o moliendo, y los gránulos se pueden compactar posteriormente en forma de comprimidos.

30 Existen diversas técnicas para preparar soluciones sólidas o dispersiones sólidas incluidas extrusión en estado fundido, deshidratación por aspersion, y evaporación en solución siendo la preferida la extrusión en estado fundido.

35 El proceso de extrusión en estado fundido comprende los pasos de preparar una masa fundida homogénea del inhibidor de la proteasa del VIH o de la combinación de inhibidores de la proteasa del VIH, el polímero hidrosoluble y el surfactante, y enfriar la masa fundida hasta que solidifique. "Fusión" significa una transición a un estado líquido o gomoso en el que es posible que un componente se incorpore homogéneamente en el otro. Habitualmente, un componente se fundirá y los otros componentes se disolverán en la masa fundida formando así una solución. La fusión implica calentamiento por encima del punto de reblandecimiento del polímero hidrosoluble. La preparación de la masa fundida puede tener lugar de varias maneras. La mezcla de los componentes puede tener lugar antes, durante o después de la formación de la masa fundida. Por ejemplo, los componentes se pueden mezclar primero y luego fundirse o mezclarse y fundirse simultáneamente. Usualmente, la masa fundida se homogeniza para dispersar los principios activos de manera eficiente. Además, puede ser conveniente primero fundir el polímero hidrosoluble y luego mezclar en él y homogeneizar los principios activos.

45 Usualmente, la temperatura de fusión se encuentra en el intervalo entre aproximadamente 70 y aproximadamente 250 °C, preferentemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 180 °C, muy preferentemente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 140 °C.

Los principios activos se pueden emplear como tales o como una solución o dispersión en un solvente adecuado como por ejemplo alcoholes, hidrocarburos alifáticos o ésteres. Otro solvente que puede ser utilizado es dióxido de carbono líquido. El solvente se elimina, por ej. se evapora al preparar la masa fundida.

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

55 La fusión y/o la mezcla tienen lugar en un aparato habitual para este fin. Son particularmente adecuadas las extrusoras o amasadoras. Las extrusoras adecuadas incluyen extrusoras de un solo tornillo, extrusoras de tornillo engranado o también extrusoras de tornillo múltiple, preferentemente extrusoras de doble tornillo, que pueden ser corrotatorios o contrarrotatorios y, opcionalmente, 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 utiliza. 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 a la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

La masa fundida varía de pastosa a viscosa. La conformación del extrudido se lleva a cabo convenientemente mediante una calandria con dos rodillos contrarrotatorios con depresiones mutuamente coincidentes en su superficie. Se puede lograr una amplia gama de formas de comprimidos usando rodillos con diferentes formas de depresiones. Alternativamente, el 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 o dispersión sólida resultante se muele o se tritura para formar gránulos. Después los gránulos se pueden compactar. Compactar significa un proceso mediante el cual una masa de polvo que comprende los gránulos se densifica a alta presión para obtener una masa compacta con baja porosidad, por ej. un comprimido. La compresión de la masa de polvo se realiza generalmente en una compresora, más específicamente en una matriz de acero entre dos punzones móviles. Cuando una forma farmacéutica sólida de la invención contiene 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 principios activos) es posible por supuesto preparar por separado productos de solución sólida o dispersión sólida de los principios activos individuales y mezclar los productos molidos o triturados antes de compactar.

Al menos un aditivo elegido entre los reguladores del flujo, desintegrantes, incrementadores del volumen (rellenos) y lubricantes se usa preferentemente en la compactación de los gránulos. Los desintegrantes promueven una rápida desintegración de la masa compacta en el estómago y mantienen los gránulos que se liberan, separados unos de otros. Los desintegrantes adecuados son polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada. Los incrementadores del volumen adecuados (también denominados "rellenos") se eligen entre lactosa, fosfato de calcio dibásico, celulosa microcristalina (Avicell®), silicatos, en particular dióxido de silicio, óxido de magnesio, talco, almidón de patata o maíz, isomalt y alcohol polivinílico.

Los reguladores del flujo adecuados se eligen entre sílice altamente dispersada (Aerosil®) y grasas o ceras animales o vegetales.

Se usa preferentemente un lubricante para compactar los gránulos. Los lubricantes adecuados se eligen entre polietilenglicol (por ej. que tenga un PM entre 1000 y 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearil fumarato de sodio y similares.

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

Las formas farmacéuticas de acuerdo con la divulgación se pueden proporcionar como formas farmacéuticas que constan de varias capas, por ejemplo comprimidos laminados o multicapa. Pueden estar en forma abierta o cerrada. Las "formas farmacéuticas cerradas" 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 se pueden controlar las características de liberación del principio o principios activos.

Por ejemplo, es posible proporcionar una dosis inicial que incluya un principio activo en una de las capas externas, y una dosis de mantenimiento que incluya el principio activo en la o las capas internas. Se pueden producir tipos de comprimidos multicapa mediante compresión de dos o más capas de gránulos. Alternativamente, las formas farmacéuticas 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 como se explicó antes, y hacer pasar estas composiciones fundidas por una matriz de coextrusión conjunta. La forma de la matriz de coextrusión depende de la forma de medicamento requerida. Por ejemplo, son adecuadas matrices con un espacio de matriz plano, denominadas matrices de ranura, y matrices con una ranura anular.

Para facilitar la ingesta de una forma farmacéutica de ese tipo por un mamífero, es ventajoso darle a la forma farmacéutica una forma adecuada. Los comprimidos grandes que se pueden tragar de manera cómoda tienen preferentemente forma alargada en vez de redonda.

Un recubrimiento de película sobre el comprimido contribuye adicionalmente a la facilidad con la que se puede tragar. Un recubrimiento de película también mejora el sabor y proporciona un aspecto elegante. Si se desea, el recubrimiento de película puede ser un recubrimiento entérico. El recubrimiento de película incluye normalmente un material polimérico formador de película como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede contener un plastificante, por ej. polietilenglicol, un surfactante por ej. tipo Tween®, y opcionalmente un pigmento, por ej. dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento de película también puede contener talco como antiadherente. El

recubrimiento de película representa generalmente menos de aproximadamente 5% en peso de la forma farmacéutica.

5 En la actualidad se cree que los beneficios proporcionados por la presente divulgación son atribuibles a las propiedades farmacocinéticas (Fc) de la forma farmacéutica. Las propiedades farmacocinéticas se entienden
10 generalmente como la forma y el grado en que se absorbe un fármaco. Los parámetros farmacocinéticos comunes incluyen AUC (o "área bajo la curva"), que se refiere habitualmente a la cantidad de fármaco que se puede medir en la sangre o los productos sanguíneos de una persona que está tomando el medicamento a lo largo del tiempo. AUC se conoce como la exposición de un paciente a un fármaco. $C_{m\acute{a}x}$ es otro término farmacocinético que se refiere al máximo nivel de un fármaco en sangre (o producto sanguíneo) en el transcurso de un determinado régimen. Los regímenes farmacológicos para los que se miden los parámetros farmacocinéticos incluyen "estudios clínicos". Algunos estudios clínicos se realizan en una población finita de pacientes voluntarios sanos y están diseñados para determinar los parámetros farmacocinéticos de un fármaco (como los mencionados antes), y no para tratar a un paciente. Por lo tanto, cada paciente se denomina un integrante de la población de estudio. Si bien dichos estudios clínicos se controlan y supervisan cuidadosamente, los parámetros farmacocinéticos pueden variar entre estudios clínicos, en gran medida debido a que se realizan distintos estudios clínicos sobre diferentes poblaciones de pacientes. Aunque existen variaciones entre los estudios clínicos, los expertos reconocen fácilmente que una vez que se conoce en general un conjunto particular de parámetros farmacocinéticos, es una cuestión de rutina formular un fármaco para lograr un conjunto similar de parámetros farmacocinéticos.

20 Como se mencionó antes, la presente divulgación proporciona una forma farmacéutica que se puede tomar independientemente de si un paciente ha comido, a veces denominado "sin tener en cuenta las comidas", "se puede tomar con o sin alimentos", "sin efecto de los alimentos" o frases similares. En particular, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco y el AUC del fármaco es similar en pacientes que han comido ("estado alimentado") en comparación con pacientes que no han comido ("estado de ayuno"). Por lo tanto, la forma farmacéutica proporcionada aquí se puede tomar ventajosamente en cualquier momento, independientemente de si los pacientes han comido o no recientemente.

25 A pesar de la definición previa, no hay definiciones completamente estándar para los estados alimentado y de ayuno. En general, sin embargo, un estado de ayuno se refiere al hecho de que un paciente no ha comido durante un período de tiempo determinado antes de tomar una dosis del medicamento, así como que no ha comido durante un período de tiempo determinado después de tomar la forma farmacéutica. Estos períodos de tiempo antes y después de la dosificación son una cuestión de elección, y pueden variar entre, por ejemplo, 2 horas a 24 horas. Un estado alimentado se refiere en general al hecho de que un paciente ha comido dentro de un período de tiempo determinado en torno a la ingesta de un medicamento en particular. Este período de tiempo es variable, pero puede constituir, por ejemplo, una comida justo antes, durante o justo después de tomar el medicamento; por lo general, se toma una comida dentro de aproximadamente una hora de la administración. La cantidad de alimentos ingeridos que calificará como un estado alimentado también es variable, pero generalmente puede comprender entre
35 aproximadamente 500 y aproximadamente 1500 Kcal de alimento.

Las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria tendrán sustancialmente los mismos valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{∞} en los pacientes en estado de ayuno y alimentado, independientemente de la dosis administrada. En particular, la media de las relaciones de cada paciente en una población de pacientes para $C_{m\acute{a}x}$ o AUC_{∞} en estado alimentado con respecto al estado de ayuno estará en el intervalo de aproximadamente 0.7 a aproximadamente
40 1.43; más preferentemente entre aproximadamente 0.75 y aproximadamente 1.35; y muy preferentemente entre aproximadamente 0.8 y aproximadamente 1.25. Así, por ejemplo, en una población de estudio de 30 individuos, cada paciente recibe una dosis de fármaco en estado alimentado y, después de un período de tiempo apropiado, una dosis del fármaco en estado de ayuno. Se calculan AUC_{∞} y $C_{m\acute{a}x}$ para ambas condiciones de alimentación para cada paciente. El valor de AUC_{∞} para el estado alimentado se divide entonces entre el AUC_{∞} para el estado de ayuno para cada paciente. Luego se suman los valores individuales del paciente y después se dividen entre el número de pacientes que completaron el estudio para llegar a un valor medio de AUC_{∞} para todos los pacientes que completaron el estudio. El valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ se calcula de manera similar. Si el valor medio de la relación entre estado alimentado y de ayuno para los valores de $C_{m\acute{a}x}$ o AUC_{∞} de todos los pacientes en un estudio dado, se encuentra por ejemplo entre 0.7 y 1.43, entonces se consideraría que la forma farmacéutica proporcionada a los
50 pacientes es capaz de administrarse sin tener en cuenta si el paciente estaba en estado alimentado o de ayuno.

Como también se mencionó previamente, las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria tienen menos variabilidad que otras formulaciones basadas en cápsulas de gelatina que contienen una forma disuelta del fármaco o fármacos. Esta falta de variabilidad se evidencia en la Figura 1 y en la Figura 2 que comparan los datos de AUC_{∞} y $C_{m\acute{a}x}$ de un caso de la presente invención y los datos de una cápsula de gelatina comercializada que contiene un IP disuelto. Como se muestra en las figuras, los datos de AUC_{∞} y $C_{m\acute{a}x}$ asociados a un caso de la presente divulgación muestran menos variación. En particular, los gráficos son un diagrama de "caja y bigotes" de los datos que comparan las dos formulaciones en los que la parte inferior de cualquier "bigote" dado (etiquetada A en el primer diagrama de caja y bigotes de la Figura 1) se denomina "percentil 5", lo que significa que el 5% de los pacientes del estudio presenta valores por debajo del valor de AUC_{∞} o $C_{m\acute{a}x}$ designado para el bigote en particular. La parte superior del bigote (etiquetada D en el primer diagrama de caja y bigotes de la Figura 1) representa el
60

"percentil 95", lo que significa que el 5% de los pacientes del estudio tuvo un valor de AUC_{∞} o C_{\max} superior al valor designado por la parte superior de cualquier bigote en particular. De manera similar, la parte inferior de cualquier caja particular (etiquetada B en el primer diagrama de caja y bigotes de la Figura 1) representa el percentil 25 y la parte superior de cualquier caja en particular (etiquetada C en el primer diagrama de caja y bigotes de la Figura 1) representa el percentil 75. La línea que atraviesa una caja en particular es el percentil 50 o la mediana de cualquier población de estudio en particular.

Como se ve mediante las figuras, los datos demuestran en general que la variabilidad asociada al caso de la presente divulgación es menor que la asociada a la formulación en cápsula de gelatina existente. Observando las formas farmacéuticas administradas en ayunas de la Figura 1 (por ejemplo), la diferencia entre el percentil 95 y el percentil 5 de la cápsula de gelatina es mayor que la diferencia entre el percentil 95 y el percentil 5 del caso de la presente divulgación. Esto se traduce en el hecho de que una mayor porción de la población del estudio obtiene un beneficio terapéutico del IP sin experimentar eventos adversos debidos a la sobreexposición al fármaco. Para los propósitos, por ejemplo, de reducir los efectos secundarios y alcanzar niveles terapéuticos, se prefiere en general que la diferencia entre el percentil 95 de AUC_{∞} y el percentil 5 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona en este documento (independientemente de si la población está alimentada o en ayunas) sea menor de aproximadamente 180, más preferentemente menor de aproximadamente 175, incluso más preferentemente menor de aproximadamente 165, y muy preferentemente menor de aproximadamente 160. En condiciones de ayuno, es preferible que la diferencia entre el percentil 95 de AUC_{∞} y el percentil 5 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona aquí sea menor de aproximadamente 170, más preferentemente menor de aproximadamente 160, y muy preferentemente menor de aproximadamente 150. En condiciones de alimentación, es preferible que la diferencia entre el percentil 95 de AUC_{∞} y el percentil 5 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona en este documento sea menor de aproximadamente 130, más preferentemente menor de aproximadamente 120, y muy preferentemente menor de aproximadamente 110.

Análogamente a las diferencias entre los percentiles 95 y 5 proporcionados antes, la diferencia entre el percentil 75 y el percentil 25 de los datos de AUC de la Figura 1 también es muy importante para demostrar la falta de variabilidad en las formas farmacéuticas de la presente divulgación. Generalmente se prefiere que la diferencia entre el percentil 75 de AUC_{∞} y el percentil 25 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona en este documento (independientemente de si la población está alimentada o en ayunas) sea menor de aproximadamente 60, más preferentemente menor de aproximadamente 55, incluso más preferentemente menor de aproximadamente 50. En condiciones de ayuno, es preferible que la diferencia entre el percentil 75 de AUC_{∞} y el percentil 25 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona aquí sea menor de aproximadamente 65, más preferentemente menor de aproximadamente 60, y muy preferentemente menor de aproximadamente 55. En condiciones de alimentación, es preferible que la diferencia entre el percentil 75 de AUC_{∞} y el percentil 25 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona en este documento sea menor de aproximadamente 60, más preferentemente menor de aproximadamente 50, y muy preferentemente menor de aproximadamente 40.

En términos de intervalos de valores de AUC_{∞} , se prefiere que en condiciones de ayuno el percentil 5 al percentil 95 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona en este documento varíe entre aproximadamente $33 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y aproximadamente $175 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; y el percentil 25 al percentil 75 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona aquí varíe entre aproximadamente $54 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y aproximadamente $107 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. En condiciones de alimentación se prefiere que el percentil 5 al percentil 95 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona en este documento varíe entre aproximadamente $57 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y aproximadamente $142 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; y el percentil 25 al percentil 75 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona aquí varíe entre aproximadamente $75 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y aproximadamente $109 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. También se prefiere que el percentil 5 de AUC_{∞} de cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica como la que se proporciona en este documento sea mayor de aproximadamente $30 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ en condiciones de ayuno, y mayor de aproximadamente $50 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ en condiciones de alimentación. Finalmente con respecto a AUC_{∞} , se prefiere que en ayunas la media de AUC_{∞} se encuentre entre aproximadamente $60 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y aproximadamente $95 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ para cualquier población de estudio dada que esté tomando una forma farmacéutica provista.

Análogamente a los parámetros de AUC asociados a la Figura 1, los parámetros de C_{\max} que se muestran en la Figura 2 también demuestran falta de variabilidad asociada a las formas farmacéuticas provistas en este documento. Por ejemplo, mirando el diagrama de caja y bigotes de la Figura 2 para pacientes en ayunas que están tomando una dosis de IP formulada de acuerdo con la presente divulgación, se prefiere que la diferencia entre el percentil 95 y el percentil 5 sea menor de aproximadamente 15, más preferentemente menor de aproximadamente 13, y muy preferentemente menor de aproximadamente 11. En condiciones de ayuno también es preferible que el percentil 5 de C_{\max} de una población de estudio que esté tomando una dosis del principio activo formulado según la presente

divulgación sea mayor de aproximadamente 2.5 µg/mL. Volviendo el diagrama de caja y bigotes de la Figura 2 para condiciones de alimentación tomando una forma farmacéutica de la presente divulgación, se prefiere que la diferencia entre el percentil 95 y el percentil 5 sea menor de aproximadamente 12, más preferentemente menor de aproximadamente 11.

- 5 Con respecto a la descripción de las figuras provistas antes, se debe señalar que cuando se dice que los pacientes están tomando la forma farmacéutica de la presente divulgación, recibieron una dosis de un IP en formas farmacéuticas múltiples. Específicamente, la denominada forma farmacéutica contenía 400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir distribuidos uniformemente entre dos formas farmacéuticas. Lopinavir fue el único fármaco medido en estos estudios debido al hecho de que ritonavir se suministra no por su acción como IP sino como un potenciador o refuerzo farmacocinético (ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir). Además, se entenderá que cuando se emplea ritonavir, éste puede ser dosificado por separado en vez de como parte de una forma farmacéutica de combinación. Por otra parte, se entenderá que los valores indicados pueden variar debido, por ejemplo, a cambios en los tiempos de ingestión y las cantidades de alimentos, así como a la constitución de la población de estudio. Es bien sabido que las poblaciones de estudio de diferentes nacionalidades pueden tener diferentes velocidades de metabolismo del fármaco. Concordantemente, en los casos en que los datos del estudio se toman de dichas poblaciones, los datos pueden tener que ser normalizados como es bien sabido en el área. Además, en los casos en que se proporciona, por ejemplo, un aumento de la dosis o una disminución de la dosis de lopinavir a una población de estudio, los datos resultantes de dicha dosificación pueden requerir normalización utilizando modelos apropiados como es bien sabido. Por último, con respecto a la discusión anterior referente a las figuras, una "comida con alto contenido de grasas" como se describe en las figuras se considera un estado alimentado.

Además de proporcionar métodos para tratar a un paciente humano infectado con VIH/que padece SIDA, la presente divulgación proporciona métodos para reducir los efectos secundarios asociados a la terapia del VIH, métodos para aumentar la biodisponibilidad de un IP, métodos para disminuir la cantidad de pastillas de un paciente con VIH/SIDA, métodos para disminuir la variabilidad de los niveles sanguíneos de un IP en un paciente que recibe tratamiento con IP, y métodos para proporcionar un IP a un paciente que recibe tratamiento con IP. Todos estos métodos comprenden el paso de proporcionar a un paciente una forma farmacéutica que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma sin disolver de un IP. Preferentemente el IP es (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). Más preferentemente, la forma farmacéutica contendrá (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).

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan para comprender e ilustrar mejor la presente divulgación y no para limitar la invención como se la define en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

Componente	% en peso	% en peso	% en peso
Ritonavir	18 - 22.5	4.17	4.17
Lopinavir	en total	16.67	16.67
Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/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

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40) con ritonavir (4.17 partes en peso), lopinavir (16.67 partes en peso) y sílice coloidal (1.0 parte en peso). Luego la mezcla en polvo se introdujo en una extrusora de un solo tornillo (diámetro del tornillo 18 mm) a una velocidad de 2.0 kg/h y una temperatura de fusión de 133 °C. La masa fundida clara, totalmente transparente se introdujo en una calandria con dos rodillos contrarrotatorios con cavidades mutuamente coincidentes en sus superficies. Se obtuvieron así comprimidos de

1080 mg. Los análisis de DSC y WAXS no revelaron ninguna evidencia de material farmacológico cristalino en la formulación.

5 Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación en perros beagle (mezcla de ambos sexos, que pesaban aproximadamente 10 kg) que recibieron una dieta balanceada con 27% de grasa y tuvieron agua disponible a voluntad. Cada perro recibió una dosis subcutánea de 100 µg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes de la administración del fármaco. Se administró a cada perro una única dosis 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 de 10 ml de agua. Se extrajeron muestras de sangre de cada animal antes de la administración 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. Se separó el plasma de los glóbulos rojos por centrifugación y se congeló (-30 °C) hasta el análisis. Se determinaron las concentraciones de inhibidores de la proteasa del VIH por HPLC de fase reversa con detección UV de baja longitud de onda luego de la extracción líquido-líquido de las muestras de plasma. El área bajo la curva (AUC) se calculó por el método trapezoidal a lo largo del tiempo del estudio. Cada forma farmacéutica se evaluó en un grupo de 8 perros; los valores informados son promedios para cada grupo de 15 perros.

El AUC ajustada por dosis en perros fue de 0.52 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y de 4.54 µg.h/ml/100 mg para lopinavir. Este ejemplo muestra que las soluciones sólidas o las dispersiones sólidas de inhibidores de la proteasa del VIH sin agregado de surfactante tienen una biodisponibilidad muy baja.

Ejemplo 2 (referencia)

Componente	% en peso	% en peso
Ritonavir	18 - 22.5	20.8
Lopinavir	-	-
Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40)	60 - 75	63.15
Span 20 (monolaurato de sorbitán)	5 - 15	-
Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol)	en total	10.00
PEG 6000	0 - 8	5.00
Sílice coloidal	0 - 3	1.04

20 La composición anterior se procesa por extrusión en estado fundido. El extrudido resultante se puede usar tal cual o molido y comprimido en forma de comprimidos, preferentemente mediante el uso de auxiliares de compresión como estearil fumarato de sodio, sílice coloidal, lactosa, isomalt, silicato de calcio, y estearato de magnesio, celulosa o fosfato de calcio dibásico.

25 Ejemplo 3 (referencia)

Componente	% en peso
Ritonavir	4.16
Lopinavir	16.67
Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40)	78.17
Sílice coloidal	1.0

5 Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 78.17 partes en peso) con ritonavir (4.16 partes en peso), lopinavir (16.67 partes en peso) y sílice coloidal (1.0 parte en peso). Luego la mezcla en polvo se introdujo en una extrusora de un solo tornillo (diámetro del tornillo 18 mm) a una velocidad de 2.0 kg/h y una temperatura de fusión de 133 °C. La masa fundida clara, totalmente transparente se introdujo en una calandria con dos rodillos contrarrotatorios con cavidades mutuamente coincidentes en sus superficies. Se obtuvieron así comprimidos de 1080 mg. Los análisis de DSC y WAXS no revelaron ninguna evidencia de material farmacológico cristalino en la formulación.

Ejemplo 4

Componente	% en peso
Ritonavir	4.17
Lopinavir	16.67
Copovidona	68.17
Cremophor RH40	10.00
Sílice coloidal	1.0
Lactosa monohidratada	6.0
PVP reticulada	6.0
Sílice coloidal	1.0
Estearato de magnesio	0.51

10 Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/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 parte en peso). La mezcla en polvo se introdujo en una extrusora de un solo tornillo Leistritz Micro 18 a una velocidad de 2.3 kg/h y una temperatura de fusión de 126 °C. El extrudido se cortó en trozos y se dejó solidificar. Los trozos extruidos se molieron utilizando un molino universal de alto impacto. El material molido
 15 (86.49 partes en peso) se mezcló en un mezclador de tolva con lactosa monohidratada (6.00 partes en peso), PVP reticulada (6.00 partes en peso), sílice coloidal (1.00 parte en peso) y estearato de magnesio (0.51 partes en peso). La mezcla en polvo se comprimó para obtener comprimidos de 1378.0 mg en una compresora Fette E 1 de un solo punzón. Después los comprimidos se recubrieron con una película en una cuba de revestimiento rociando una dispersión acuosa para el recubrimiento con película (Opadry, disponible de Colorcon) a una temperatura de 60 °C.
 20

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación en perros beagle como en el Ejemplo 1. El AUC ajustada por dosis en los perros fue de 0.60 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y de 7.43 µg.h/ml/100 mg para lopinavir. Este ejemplo muestra que la inclusión de un surfactante en soluciones sólidas o dispersiones sólidas de inhibidores de la proteasa del VIH mejora la biodisponibilidad lograda.

25 Ejemplo 5

Componente	Peso (mg)
Ritonavir	50
Lopinavir	200
Copovidona	853.8

Componente	Peso (mg)
Span 20	83.9
Sílice coloidal	12

5 Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 853.8 partes en peso) 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). Luego la mezcla en polvo se introdujo en una extrusora de un solo tornillo (diámetro del tornillo 18 mm) a una velocidad de 2.1 kg/h y una temperatura de fusión de 119 °C. El extrudido se introdujo en una calandria con dos rodillos contrarrotatorios con cavidades mutuamente coincidentes en sus superficies. Se obtuvieron así comprimidos de 1120 mg.

10 Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación en perros beagle como en el Ejemplo 1. El AUC ajustada por dosis en los perros fue de 10.88 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y de 51.2 µg.h/ml/100 mg para lopinavir. Este ejemplo muestra que la inclusión de un surfactante con un HLB de 4 a 10 en soluciones sólidas o dispersiones sólidas de inhibidores de la proteasa del VIH mejora marcadamente la biodisponibilidad lograda.

Ejemplo 6

15 Se repitió el Ejemplo 5, no obstante, el extrudido se cortó en trozos y se dejó solidificar. Los trozos extruidos se molieron hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 250 µm, empleando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en un mezclador de tolva 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 comprimó en una compresora rotatoria con 3 punzones (6500 comprimidos/h). Después los comprimidos se recubrieron con una película en una cuba de revestimiento rociando una dispersión acuosa para el recubrimiento con película (Opadry, disponible de Colorcon) a una temperatura de 60 °C.

20 Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación en perros beagle como en el Ejemplo 1. El AUC ajustada por dosis en los perros fue de 14.24 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y de 52.2 µg.h/ml/100 mg para lopinavir.

Ejemplo 7

Componente	Peso (mg)
Ritonavir	50
Lopinavir	200
Copovidona	841.3
Span 20	60.2
Cremophor RH40	36.2
Sílice coloidal	12

25 Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 841.3 partes en peso) con Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol; 36.2 partes en peso) y 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). Luego la mezcla en polvo se introdujo en una extrusora de un solo tornillo (diámetro del tornillo 18 mm) a una velocidad de 2.1 kg/h y una temperatura de fusión de 114 °C. El extrudido se introdujo en una calandria con dos rodillos contrarrotatorios con cavidades mutuamente coincidentes en sus superficies. Se obtuvieron así comprimidos de 1120 mg.

30

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación en perros beagle como en el Ejemplo 1. El AUC ajustada por dosis en los perros fue de 10.96 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y de 46.5 µg.h/ml/100 mg para lopinavir. Este ejemplo muestra que se puede usar exitosamente una combinación de un surfactante con un HLB de 4 a 10 y otro surfactante.

5 Ejemplo 8

Se repitió el Ejemplo 7, no obstante, el extrudido se cortó en trozos y se dejó solidificar. Los trozos extruidos se molieron hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 250 µm, empleando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en un mezclador de tolva 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 después se recubrió con película en una cuba de revestimiento rociando una dispersión acuosa para el recubrimiento con película (Opadry, disponible de Colorcon) a una temperatura de 60 °C.

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación en perros beagle como en el Ejemplo 1. El AUC ajustada por dosis en los perros fue de 10.38 µg.h/ml/100 mg para ritonavir y de 42.7 µg.h/ml/100 mg para lopinavir.

15 Ejemplo 9

Componente	Peso (mg)
Lopinavir	200
Copovidona	683.3
Span 40	67.2
Sílice coloidal	9.6
Estearil fumarato de sodio	7.9
Sílice coloidal	11.3
Isomalt DC100	129.1
Dodecil sulfato de sodio	15.6

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 683.3 partes en peso) 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 introdujo en una extrusora de un solo tornillo (diámetro del tornillo 18 mm) a una velocidad de 2.1 kg/h y una temperatura de fusión de 119 °C. El extrudido se cortó en trozos y se dejó solidificar. Los trozos extruidos se molieron utilizando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en un mezclador de tolva con estearil fumarato de sodio (7.9 partes en peso), sílice coloidal (11.3 partes en peso), isomalt DC100 (129.1 partes en peso) y dodecil sulfato de sodio (15.6 partes en peso). La mezcla se comprimió y después se recubrió con una película en una cuba de revestimiento rociando una dispersión acuosa para el recubrimiento con película (Opadry, disponible de Colorcon) a una temperatura de 60 °C.

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación en perros beagle como en el Ejemplo 1. Los comprimidos correspondientes a 200 mg de lopinavir fueron coadministrados a los perros con 50 mg de ritonavir. El AUC ajustada por dosis de lopinavir fue de 38.8 µg.h/ml/100 mg.

30

ES 2 694 073 T3

Ejemplo 10 (referencia)

Componente	Peso (mg)
Ritonavir	50
Copovidona	151.5
Cremophor RH40	24
Sílice coloidal	3.8
PEG 6000	12
Isomalt DC100	31.9
Silicato de calcio	4.2

5 Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 151.5 partes en peso) 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 introdujo en una extrusora de un solo tornillo y se extruyó en estado fundido. El extrudido se cortó en trozos y se dejó solidificar. Los trozos extruidos se molieron utilizando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en un mezclador de tolva 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 comprimió y después se recubrió con una película en una cuba de revestimiento rociando una dispersión acuosa para el recubrimiento con película (Opadry, disponible de Colorcon) a una temperatura de 60 °C.

Ejemplo 11

Componente	% en peso
Extrusión	
Ritonavir	3.53
Lopinavir	14.11
Copovidona	57.71
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (Cremophor RH 40)	8.47
Dióxido de silicio coloidal	1.28
Post extrusión	
Lactosa	5.88
Crospovidona	5.88
Estearato de magnesio	0.49
Dióxido de silicio coloidal	0.55
Recubrimiento de película	2.12

5 El material extruido se molió, se comprimió con excipientes para compresión y se recubrió. La formulación consistió en lopinavir (200 mg/comprimido), ritonavir (50 mg/comprimido), copovidona como polímero portador, y aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 como surfactante. Para la compresión, se agregaron excipientes de fase externa al extruido molido. El surfactante se incorporó antes de la extrusión mediante granulación con una porción del polímero.

Ejemplo 12

Componente	% en peso
Extrusión	
Ritonavir	3.48
Lopinavir	13.91
Copovidona	58.06
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (Cremophor RH 40)	1.67
Monopalmitato de sorbitán (Span 40)	4.67
PEG 6000	0.83
Dióxido de silicio coloidal	0.84
Post extrusión	
Isomalt	11.29
Silicato de calcio	1.47
Estearil fumarato de sodio	0.59
Lauril sulfato de sodio	0.88
Dióxido de silicio coloidal	0.49
Recubrimiento de película	1.81

10 La formulación del comprimido se comprimió a partir de mezclas de polvo de lopinavir y ritonavir extruidas por separado. El surfactante se incorporó antes de la extrusión mediante granulación con una porción del polímero.

Ejemplo 13

Componente	% en peso
Extrusión	
Ritonavir	4.03
Lopinavir	16.10

ES 2 694 073 T3

Componente	% en peso
Extrusión	
Copovidona	68.74
Monolaurato de sorbitán (Span 20)	6.76
Dióxido de silicio coloidal	0.97
Post extrusión	
Estearil fumarato de sodio	0.99
Dióxido de silicio coloidal	0.64
Recubrimiento de película	1.77

5 La formulación se preparó moliendo el extrudido, mezclándolo con excipientes para compresión y comprimiéndolo en forma de comprimidos. Se aplicó un recubrimiento de película acuoso a base de hidroxipropilmetilcelulosa a los comprimidos, para aumentar la elegancia farmacéutica. El surfactante se incorporó antes de la extrusión mediante granulación con una porción del polímero.

Ejemplo 14

Componente	% en peso
Extrusión	
Ritonavir	3.54
Lopinavir	14.15
Copovidona	59.54
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (Cremophor RH 40)	2.56
Monolaurato de sorbitán (Span 20)	4.26
Dióxido de silicio coloidal	0.85
Post extrusión	
Isomalt	11.28
Silicato de calcio	0.50
Estearil fumarato de sodio	0.98
Dióxido de silicio coloidal	0.50
Recubrimiento de película	1.84

- 5 La formulación se preparó moliendo el extrudido, mezclándolo con excipientes para compresión y comprimiéndolo en forma de comprimidos. Se aplicó un recubrimiento de película acuoso a base de hidroxipropilmetilcelulosa a los comprimidos, para aumentar la elegancia farmacéutica. El surfactante se incorporó antes de la extrusión mediante granulación con una porción del polímero.

Ejemplo 15

Componente	% en peso
Extrusión	
Ritonavir	4.17
Lopinavir	16.67
Copovidona	71.17
Monolaurato de sorbitán (Span 20)	6.99
Dióxido de silicio coloidal	1.00

- 10 La formulación se extruyó en forma de un comprimido, sin los pasos de procesamiento adicionales de molienda, compresión y recubrimiento. La composición de la formulación incluyó ritonavir, lopinavir, copovidona, surfactante y dióxido de silicio coloidal difiriendo las dos formulaciones en el tipo de surfactante utilizado. La formulación del comprimido extruido contuvo monolaurato de sorbitán como surfactante que se incorporó antes de la extrusión mediante granulación con una porción del polímero.

Ejemplo 16

Componente	% en peso
Extrusión	
Ritonavir	4.17
Lopinavir	16.67
Copovidona	70.13
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 (Cremophor RH 40)	3.02
Monolaurato de sorbitán (Span 20)	5.02
Dióxido de silicio coloidal	1.00

- 15 La formulación se extruyó en forma de un comprimido, sin los pasos de procesamiento adicionales de molienda, compresión y recubrimiento. La composición de la formulación incluyó ritonavir, lopinavir, copovidona, surfactante y dióxido de silicio coloidal difiriendo las dos formulaciones en el tipo de surfactante utilizado. La formulación del comprimido extruido contuvo tanto aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 como monolaurato de sorbitán como surfactantes. Los surfactantes se incorporaron antes de la extrusión mediante granulación con una porción del polímero.
- 20

5 Esta forma farmacéutica se caracterizó por una excelente estabilidad y, en particular, mostró una elevada resistencia contra la recristalización o la descomposición del o los principios activos. Así, luego del almacenamiento durante 6 semanas a 40 °C y 75% de humedad (por ej., cuando se mantuvieron en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) sin desecante), las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación no mostraron ningún signo de cristalinidad (según evidenciaron los análisis de DSC o WAXS) y contenían al menos aproximadamente 98% del contenido inicial de principio activo (según evidenció el análisis de HPLC).

Se llevaron a cabo pruebas de disolución in vitro sobre varias de las formulaciones dadas a conocer en los ejemplos anteriores. El método de prueba y las condiciones se muestran en la tabla siguiente.

Aparato:	Aparato 2 de la USP (paletas)
Agitación:	75 rpm
Medio:	POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M
Temperatura:	37 °C
Tiempos del perfil:	15, 30, 60, 90, 120 y 150 minutos con reemplazo del medio
Especificación propuesta:	Q = 80% en 120 minutos

10 Los resultados se muestran a continuación. La Tabla 1 muestra la media en % de lopinavir liberado en minutos, para las formulaciones dadas a conocer en los Ejemplos 9-10 y 12-16.

Tabla 1. Media en % de lopinavir disuelto en minutos.

Ejemplo N°	Media en % de Lopinavir disuelto (minutos)						
	15	30	45	60	90	120	150
9	30.4	56.0	75.1	88.7	100.6	101.1	100.9
10	-	-	-	-	-	-	-
12	21.6	47.3	67.1	82.0	96.0	100.8	101.1
13	20.6	43.0	61.3	75.4	92.2	98.1	99.2
13	23.1	47.3	-	80.0	93.9	98.1	98.8
14	21.0	47.6	69.9	85.6	98.5	101.1	101.7
15	36.9	63.0	81.7	93.2	102.0	103.0	103.1
16	32.1	57.0	74.9	86.5	95.9	99.2	99.6

15 La Tabla 2 muestra la media en % de ritonavir disuelto en minutos, para las formulaciones dadas a conocer en los Ejemplos 9-10 y 12-16.

Tabla 2. Media en % de ritonavir disuelto en minutos.

Ejemplo N°	Media en % de Ritonavir disuelto (minutos)						
	15	30	45	60	90	120	150
9	-	-	-	-	-	-	-
10	-	76.5	91.1	95.0	96.9	-	-
12	21.8	46.4	65.6	79.8	93.3	98.1	98.3
13	19.8	41.6	59.4	73.4	90.0	96.2	97.5
13	23.1	46.0	-	78.0	92.0	96.3	96.9
14	21.0	45.4	66.5	82.3	95.1	100.1	98.2
15	34.4	59.1	76.9	88.0	96.6	67.6	97.7
16	30.5	54.4	71.7	83.1	92.3	95.4	96.0

5 Por consiguiente, en un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene lopinavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro en el que aproximadamente 20% a aproximadamente 30% del lopinavir se libera entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C.

10 En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene lopinavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro en el que aproximadamente 20% a aproximadamente 30% del lopinavir se libera entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C.

15 En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene lopinavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro en el que aproximadamente 43% a aproximadamente 63% del lopinavir se libera entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C.

20 En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene lopinavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro en el que aproximadamente 61.3% a aproximadamente 81.7% del lopinavir se libera entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C.

25 En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene lopinavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro en el que aproximadamente 75.4% a aproximadamente 93.2% del lopinavir se libera entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C.

30 En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene ritonavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro en el que aproximadamente 19.8% a aproximadamente 34.4% del ritonavir se libera entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C.

En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene ritonavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro en el que aproximadamente 41.6% a aproximadamente 76.5% del ritonavir se libera entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C.

En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene ritonavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro en el que aproximadamente 59.4% a aproximadamente 91.1% del ritonavir se libera entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C.

En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene ritonavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro en el que aproximadamente 73.4% a aproximadamente 95% del ritonavir se libera entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C.

En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene lopinavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C donde:

aproximadamente 20% a aproximadamente 30% del lopinavir se libera entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos;
 aproximadamente 43% a aproximadamente 63% del lopinavir se libera entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos;
 aproximadamente 61.3% a aproximadamente 81.7% del lopinavir se libera entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos; y
 aproximadamente 75.4% a aproximadamente 93.2% del lopinavir se libera entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos;

En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene ritonavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C donde:

aproximadamente 19.8% a aproximadamente 34.4% del ritonavir se libera entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos;
 aproximadamente 41.6% a aproximadamente 76.5% del ritonavir se libera entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos;
 aproximadamente 59.4% a aproximadamente 91.1% del ritonavir se libera entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos; y
 aproximadamente 73.4% a aproximadamente 95% del ritonavir se libera entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos.

En un caso la presente divulgación proporciona por ejemplo, una forma farmacéutica que contiene ritonavir y lopinavir en una cantidad terapéuticamente eficaz, donde dicha forma farmacéutica presenta un perfil de disolución in vitro empleando un aparato 2 de la USP (paleta) a 75 rpm con un medio POE10LE (lauril éter de polioxietileno 10) 0.06 M a 37 °C donde:

aproximadamente 19.8% a aproximadamente 34.4% del ritonavir se libera y aproximadamente 20% a aproximadamente 30% del lopinavir se liberan entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos;
 aproximadamente 41.6% a aproximadamente 76.5% del ritonavir y aproximadamente 43% a aproximadamente 63% del lopinavir se liberan entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos;
 aproximadamente 59.4% a aproximadamente 91.1% del ritonavir y aproximadamente 61.3% a aproximadamente 81.7% del lopinavir se liberan entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos; y
 aproximadamente 73.4% a aproximadamente 95% del ritonavir y aproximadamente 75.4% a aproximadamente 93.2% del lopinavir se liberan entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos.

Para entender la exposición a lopinavir entre seres humanos que reciben la forma farmacéutica de la presente divulgación y la cápsula de gelatina Kaletra que se comercializa en la actualidad, se construyeron distribuciones de probabilidad a partir de los estudios que se describen más adelante. Se supuso que los logaritmos naturales de

5 Cmáx y AUC ∞ de lopinavir seguían distribuciones normales con media (μ) y varianza (σ^2) para cada formulación. Esos valores se tomaron de estudios de dosis individuales de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir, de 4 o 5 períodos, aleatorizados, abiertos, cruzados, en voluntarios humanos sanos en condiciones de alimentación controladas (en ayunas, con moderado contenido de grasas o con alto contenido de grasas). Cada estudio tuvo entre 48 y 63 sujetos con un reposo farmacológico entre períodos de al menos 7 días. Los valores medios de Cmáx y AUC ∞ para lopinavir con alimentación con moderado contenido de grasas se obtuvieron a partir de los valores centrales de un metanálisis de bioequivalencia entre estudios, como saben en general los expertos en la materia. Los valores de varianza para la distribución se obtuvieron a partir de la variabilidad entre sujetos estimada para la forma farmacéutica de la presente divulgación y la cápsula de gelatina Kaletra que se comercializa en la actualidad usando el procedimiento SAS Mixed como saben los expertos en la materia.

10 Las distribuciones de probabilidad de Cmáx y AUC ∞ para lopinavir en ayunas y con alimentación con alto contenido de grasas se ajustaron usando las estimaciones puntuales de los Estudios C y A que se describen más adelante para la forma farmacéutica de la presente divulgación y la cápsula de gelatina Kaletra que se comercializa en la actualidad. La varianza para cada una de las condiciones de ayuno y alimentación con alto contenido de grasas, se proyectó de acuerdo con la magnitud de la variabilidad relativa a la de las condiciones de alimentación con moderado contenido de grasas utilizando los datos de los estudios A, B y C que se describen más adelante en mayor detalle.

15 La densidad de probabilidad en relación con AUC ∞ para cada formulación se calculó basándose en la media y la varianza usando la fórmula siguiente:

20

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \frac{e^{-(\log x - \mu)^2 / (2\sigma^2)}}{AUC_{\infty}}$$

La distribución de probabilidad de Cmáx de lopinavir se construyó de la misma manera.

25 El estudio A fue un estudio de dosis única (lopinavir/ritonavir 400/100 mg), de cinco períodos, aleatorizado, abierto, de biodisponibilidad pivotal en 63 sujetos sanos. Los primeros cuatro períodos se realizaron según un diseño de cruce completo. Los sujetos fueron equitativamente asignados al azar a cuatro secuencias de los regímenes A, B, C y D para los períodos 1 a 4. Cinco sujetos de cada grupo de secuencia que completaron los períodos 1 a 4 fueron elegidos aleatoriamente para participar en el Período 5 y recibieron el Régimen E. Un intervalo de reposo farmacológico de al menos 7 días separó las dosis de los cinco períodos de estudio. Los cinco regímenes fueron:

30 Régimen A: Tres cápsulas de gelatina Kaletra que se comercializan en la actualidad mg de lopinavir/ritonavir de 133.3/33.3 después de un desayuno con moderado contenido de grasas;
 Régimen B: Tres cápsulas de gelatina Kaletra que se comercializan en la actualidad de lopinavir/ritonavir de 133.3/33.3 mg en ayunas;
 35 Régimen C: Dos formas farmacéuticas de lopinavir/ritonavir de 200/50 mg de la presente divulgación después de un desayuno con moderado contenido de grasas;
 Régimen D: Dos formas farmacéuticas de lopinavir/ritonavir de 200/50 mg de la presente divulgación en ayunas; y
 Régimen E: Dos formas farmacéuticas de lopinavir/ritonavir de 200/50 mg de la presente divulgación después de un desayuno con alto contenido de grasas.

40 El estudio B fue un estudio de una sola dosis (lopinavir/ritonavir 400/100 mg), sin ayuno, con alimentación con moderado contenido de grasas, abierto, de cuatro períodos, aleatorizado, completamente cruzado, de biodisponibilidad pivotal en 48 sujetos sanos. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en igual número para recibir una de cuatro secuencias de los regímenes A, B, C y D definidos de la manera siguiente:

45 Régimen A: Dos formas farmacéuticas de lopinavir/ritonavir de 200/50 mg de la presente divulgación (lote 1);
 Régimen B: Dos formas farmacéuticas de lopinavir/ritonavir de 200/50 mg de la presente divulgación (lote 2);
 Régimen C: Dos formas farmacéuticas de lopinavir/ritonavir de 200/50 mg de la presente divulgación (lote 3);
 50 Régimen D: Tres cápsulas de gelatina Kaletra de lopinavir/ritonavir de 133.3/33.3 mg que se comercializan en la actualidad.

Las dosis únicas se administraron en la mañana del día 1 de cada período del estudio luego de un desayuno con moderado contenido de grasas. Un intervalo de reposo farmacológico de 7 días separó las dosis de los cuatro

períodos de estudio.

5 El estudio C fue un estudio de fase 1, de una sola dosis, en ayunas y con alimentación, abierto, aleatorizado, de cinco períodos, parcialmente cruzado, en un solo centro de estudio, en 56 sujetos sanos. Se administraron las formulaciones líquida y en cápsulas de gelatina de Kaletra que se comercializan en la actualidad, para proporcionar una sola dosis de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg. Ambas formulaciones se administraron en ayunas y luego de alimentación con moderado y alto contenido de grasas.

10 Se descubrió que la forma farmacéutica de la presente divulgación proporciona una variación sustancialmente menor en $C_{máx}$ y AUC_{∞} desde el percentil 5 al 95 para lopinavir cuando se administra a un sujeto ya sea alimentado o en ayunas que la formulación en cápsulas de gelatina. Es decir, la forma farmacéutica de la presente divulgación proporciona un $\Delta C_{máx}$ y un ΔAUC_{∞} menores desde el percentil 5 al 95 para lopinavir que la formulación en cápsulas de gelatina Kaletra. Esto se muestra gráficamente en las Figuras 1 y 2 así como numéricamente en las Tablas 3-5.

15 La forma farmacéutica de la presente divulgación también proporciona una variación sustancialmente menor en $C_{máx}$ y AUC_{∞} desde el percentil 25 al 75 para lopinavir cuando se administra a un sujeto ya sea alimentado o en ayunas que la formulación en cápsulas de gelatina. Es decir, la forma farmacéutica de la presente divulgación proporciona un $\Delta C_{máx}$ y un ΔAUC_{∞} menores desde el percentil 25 al 75 para lopinavir que la formulación en cápsulas de gelatina Kaletra. Esto se muestra gráficamente en las Figuras 1 y 2 así como numéricamente en las Tablas 3-5.

20 Tabla 3. Biodisponibilidad de lopinavir a partir de la cápsula de gelatina Kaletra® frente a la forma farmacéutica dada a conocer, en condiciones de ayuno.

Forma farmacéutica	Percentil	AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$C_{máx}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Cápsula de gelatina	5	10.6	1.31
	25	26.67	2.698
	50	52.22	4.946
	75	102.2	9.057
	95	268.5	21.52
Forma farmacéutica sólida	5	33.15	3.051
	25	54.09	4.882
	50	76.02	6.809
	75	106.8	9.379
	95	174.3	15.03

Tabla 4. Biodisponibilidad de lopinavir a partir de la cápsula de gelatina Kaletra® frente a la forma farmacéutica dada a conocer, en condiciones de alimentación con moderado contenido de grasas.

Forma farmacéutica	Percentil	AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$C_{máx}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Cápsula de gelatina	5	28.43	2.615
	25	52.9	4.433

Forma farmacéutica	Percentil	AUC [∞] (µg•h/mL)	Cmáx (µg/ml)
	50	81.45	6.424
	75	125.41	9.314
	95	233.5	16.316
Forma farmacéutica sólida	5	46.06	3.829
	25	71.27	5.91
	50	96.54	8.004
	75	130.8	10.89
	95	202.3	16.77

Tabla 5. Biodisponibilidad de lopinavir a partir de la cápsula de gelatina Kaletra® frente a la forma farmacéutica dada a conocer, en condiciones de alimentación con alto contenido de grasas.

Forma farmacéutica	Percentil	AUC [∞] (µg•h/mL)	Cmáx (µg/ml)
Cápsula de gelatina	5	37.56	2.865
	25	68.05	4.882
	50	102.9	7.066
	75	155.5	10.28
	95	287.7	17.47
Forma farmacéutica sólida	5	57.77	3.302
	25	75.26	5.011
	50	90.46	6.713
	75	108.7	8.993
	95	141.67	13.683

5 Por ejemplo, se muestra en la Tabla 3 que la formulación en cápsula de gelatina Kaletra proporciona un Δ AUC[∞] de 257.9 µg•h/mL desde el percentil 5 al 95, y un Δ Cmáx de 20.21 µg/mL desde el percentil 5 al 95. Por el contrario, la forma farmacéutica de la presente divulgación proporciona un Δ AUC[∞] de 141.15 µg•h/mL desde el percentil 5 al 95, y un Δ Cmáx de 11.98 µg/mL desde el percentil 5 al 95.

10 En otras palabras, 90% de los sujetos del estudio en la Tabla 3 tendrán un Δ AUC[∞] de 257.9 µg•h/mL y un Δ Cmáx de 20.21 µg/mL luego de la administración de la formulación en cápsula de gelatina Kaletra, mientras 90% de los sujetos del estudio tendrán un Δ AUC[∞] de 141.15 µg•h/mL y un Δ Cmáx de 11.98 µg/mL luego de la administración de la forma farmacéutica de la presente divulgación.

Nuevamente, observando la Tabla 3, esta diferencia es incluso evidente desde el percentil 25 al percentil 75 donde la formulación en cápsula de gelatina Kaletra proporciona un ΔAUC_{∞} de 75.53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y un $\Delta C_{\text{máx}}$ de 6.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para 50% de los sujetos del estudio. En marcado contraste, la forma farmacéutica de la presente divulgación proporciona un ΔAUC_{∞} de 52.71 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y un $\Delta C_{\text{máx}}$ de 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para 50% de los sujetos del estudio.

- 5 La forma farmacéutica de la presente divulgación demuestra que la alimentación no tiene efecto sobre ella. La relación "X" entre AUC_{∞} alimentado y AUC_{∞} en ayunas para lopinavir se calcula usando la fórmula siguiente,

$$\frac{AUC_{\infty}(\text{alim.})}{AUC_{\infty}(\text{ayuno})} = X.$$

- 10 El cálculo se realiza para cada integrante individual de una población de estudio en un determinado ensayo. El valor medio se calcula sumando los valores "X" de cada sujeto y después dividiendo el total entre el número de sujetos del ensayo. Cuando el valor "X" se encuentra en el intervalo entre aproximadamente 0.7 y aproximadamente 1.43, se determina que los alimentos no tienen efecto sobre la forma farmacéutica. Es decir, la forma farmacéutica tendrá sustancialmente la misma biodisponibilidad ya sea que se administre a un estómago lleno o vacío.

La relación "Y" entre $C_{\text{máx}}$ alimentado y $C_{\text{máx}}$ en ayunas para lopinavir se calculó usando la fórmula siguiente,

$$\frac{C_{\text{máx}}(\text{alim})}{C_{\text{máx}}(\text{ayuno})} = Y.$$

- 15 El cálculo se realiza para cada integrante individual de una población de estudio de un determinado ensayo. El valor medio se calcula sumando los valores "Y" de cada sujeto y después dividiendo el total entre el número de sujetos del ensayo. Cuando el valor "Y" se encuentra en el intervalo entre aproximadamente 0.7 y aproximadamente 1.43, se determina que los alimentos no tienen efecto sobre la forma farmacéutica. Es decir, la forma farmacéutica tendrá sustancialmente la misma biodisponibilidad ya sea que se administre a un estómago lleno o vacío.

- 20 La Tabla 6 siguiente ilustra cómo se calculan los valores "X" e "Y" para integrantes individuales de una población de estudio que totaliza 20 sujetos.

Tabla 6. Relación alimentado/en ayunas de $C_{\text{máx}}$ y AUC_{∞} para sujetos individuales.

Sujeto	$C_{\text{máx}}(\text{alim.})/C_{\text{máx}}(\text{ayuno})$	$AUC_{\infty}(\text{alim.})/AUC_{\infty}(\text{ayuno})$
1	1.10	0.93
2	0.86	0.86
3	0.74	1.25
4	1.69	2.70
5	0.89	1.07
6	1.36	1.25
7	0.97	1.25
8	0.77	1.05
9	1.30	1.77
10	1.48	2.23
11	1.12	1.45

Sujeto	C _{máx} (alim.)/C _{máx} (ayuno)	AUC [∞] (alim.)/AUC [∞] (ayuno)
12	0.60	0.67
13	0.94	0.75
14	1.48	1.82
15	1.19	1.32
16	0.94	0.93
17	0.41	0.62
18	0.98	1.49
19	0.95	1.01
20	1.05	1.13
Número total de sujetos (N)	20	20
Valor total	20.82	25.55
Valor medio	(20.82/20) = 1.04	(25.55/20) = 1.28

La Tabla 6 muestra que el valor medio de C_{máx} es de 1.04 y el valor medio de AUC[∞] es de 1.28. Estos valores están ambos igualmente dentro del intervalo de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1.43 y muestran que los alimentos no tienen efecto sobre la forma farmacéutica de la presente divulgación.

- 5 Al conducir varios estudios comparando la forma farmacéutica de la presente divulgación con la formulación en cápsulas de gelatina Kaletra que se comercializa en la actualidad, se ha encontrado que la forma farmacéutica de la presente divulgación minimiza o elimina muchos eventos adversos. Particularmente, se encontró que la forma farmacéutica de la presente divulgación minimiza o elimina los eventos adversos gastrointestinales. La Tabla 7 siguiente, compara el número y los tipos de eventos adversos en términos de porcentaje de las poblaciones de estudio cuando se administra la forma farmacéutica de la presente divulgación versus la formulación en cápsulas de gelatina Kaletra que se comercializa en la actualidad.
- 10

Tabla 7. Porcentaje de la población de estudio que sufre eventos adversos por tipo.

Tipo de evento adverso	Forma farmacéutica dada a conocer en la presente (% sujetos del estudio)	Formulación en cápsulas de gelatina Kaletra que se comercializa en la actualidad (% sujetos del estudio)
Dolor abdominal	13	20
Astenia	0	23
Cefalea	13	23
Diarrea	17	50

Tipo de evento adverso	Forma farmacéutica dada a conocer en la presente (% sujetos del estudio)	Formulación en cápsulas de gelatina Kaletra que se comercializa en la actualidad (% sujetos del estudio)
Flatulencia	4	14
Náuseas	9	23
Perversión del gusto	4	11

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una forma farmacéutica sólida para utilizar en el tratamiento de un paciente con VIH, donde el tratamiento consiste en administrar a dicho paciente dicha forma farmacéutica sólida, donde el paciente toma la forma farmacéutica independientemente de que el paciente haya ingerido, o no, alimentos, donde dicha forma farmacéutica contiene una solución sólida o una dispersión sólida de lopinavir en al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable con una Tg de al menos 50 °C y al menos un surfactante no iónico farmacéuticamente aceptable.
- 10 **2.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde dicha forma farmacéutica contiene de 50 a 85% en peso de la forma farmacéutica de un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable.
- 3.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde la forma farmacéutica contiene además ritonavir.
- 4.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor de HLB entre 4 y 10.
- 15 **5.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde dicha solución sólida o dispersión sólida contiene al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable que se elige del grupo que consiste en homopolímero de N-vinil lactama, copolímero de N-vinil lactama, éster de celulosa, éter de celulosa, óxido de polialquileo de alto peso molecular, poliacrilato, polimetacrilato, poliacrilamida, alcohol polivinílico, polímero de acetato de vinilo, oligosacáridos y polisacáridos, y donde dicha solución sólida o dispersión sólida contiene al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable con un valor de HLB entre 4 y 10 elegido del grupo que consiste en alquil éter de polioxietileno, alquilaril éter de polioxietileno, éster de ácido graso de polietilenglicol, monoéster de ácido graso de alquilenglicol, éster de ácido graso de sacarosa, y monoéster de ácido graso de sorbitán.
- 20 **6.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde dicha solución sólida o dispersión sólida contiene al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable elegido del grupo que consiste en homopolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo, copolímero de N-vinil pirrolidona y propionato de vinilo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de celulosa, succinato de celulosa, aceto-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, aceto-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilato de hidroxialquilo), poli(metacrilato de hidroxialquilo), copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado, carragenano, galactomanano y goma de xantano, y donde dicha solución sólida o dispersión sólida contiene al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable con un valor de HLB entre 4 y 10 elegido del grupo que consiste en lauril éter de polioxietileno (3), cetil éter de polioxietileno (5), estearil éter de polioxietileno (2), estearil éter de polioxietileno (5), nonilfenil éter de polioxietileno (2), nonilfenil éter de polioxietileno (3), nonilfenil éter de polioxietileno (4), octilfenil éter de polioxietileno (3), monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300, monolaurato de propilenglicol, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y estearato de sorbitán.
- 30 **7.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde dicha forma farmacéutica contiene una solución sólida o una dispersión sólida de ritonavir y lopinavir en dicho al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable y dicho al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, y dicho polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable es un homopolímero o copolímero de N-vinil pirrolidona.
- 45 **8.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde dicha forma farmacéutica contiene de 2 a 20% en peso de la forma farmacéutica total de un surfactante farmacéuticamente aceptable.
- 9.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde dicha forma farmacéutica contiene una solución sólida de lopinavir en dicho al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable y dicho al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, y dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor de HLB entre 4 y 10.
- 50 **10.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde dicha forma farmacéutica contiene una solución sólida de ritonavir y lopinavir en dicho al menos un polímero hidrosoluble farmacéuticamente aceptable y dicho al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, y dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene

un valor de HLB entre 4 y 10.

11. La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 3, que consta de un total de 18-22.5% en peso de lopinavir y ritonavir, 65-75% en peso de copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40, 4-10% en peso de monolaurato de sorbitán, 0-10% en peso de oxiestearato de polioxietilenglicol y 0-3% en peso de sílice coloidal.

5 **12.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde dicha forma farmacéutica es para administración oral.

13. La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 12, donde dicha forma farmacéutica es una cápsula, una gragea, un granulado, una pastilla, un polvo o un comprimido.

10 **14.** La forma farmacéutica para utilizar según la reivindicación 1, donde dicha forma farmacéutica está destinada al tratamiento de un paciente humano infectado con VIH/que padece SIDA.

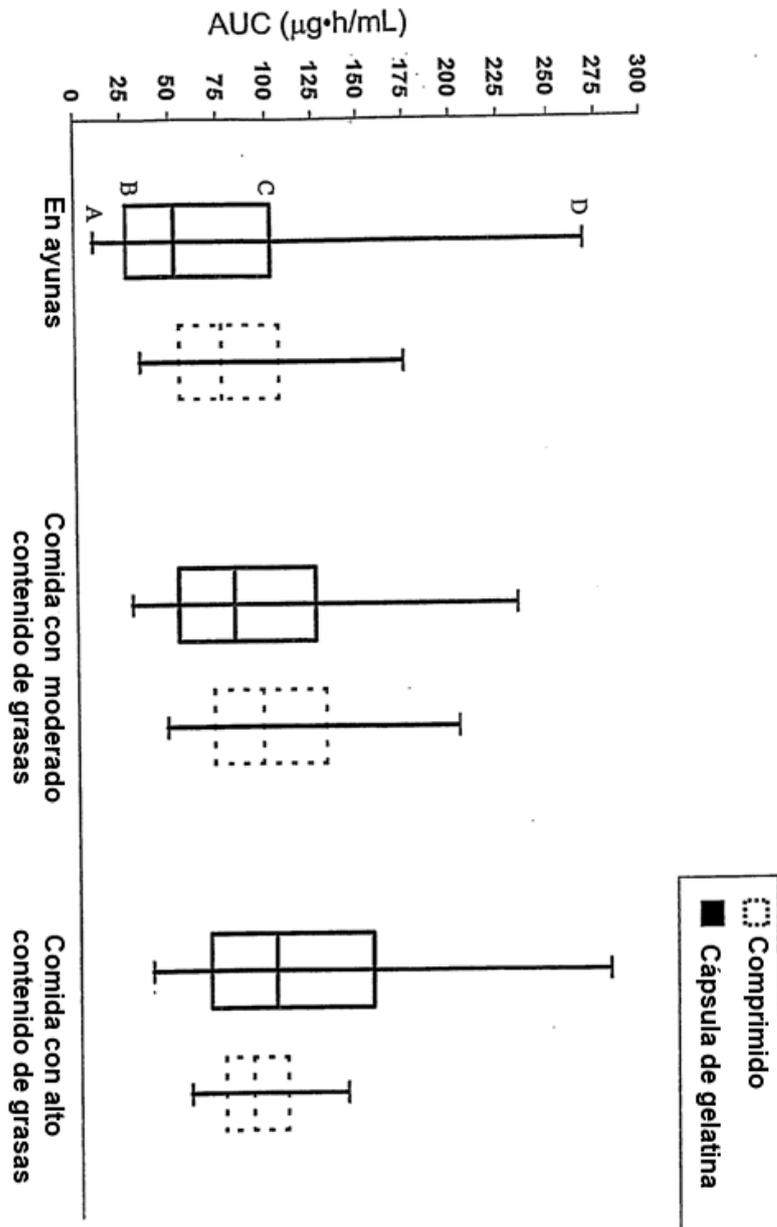


Figura 1

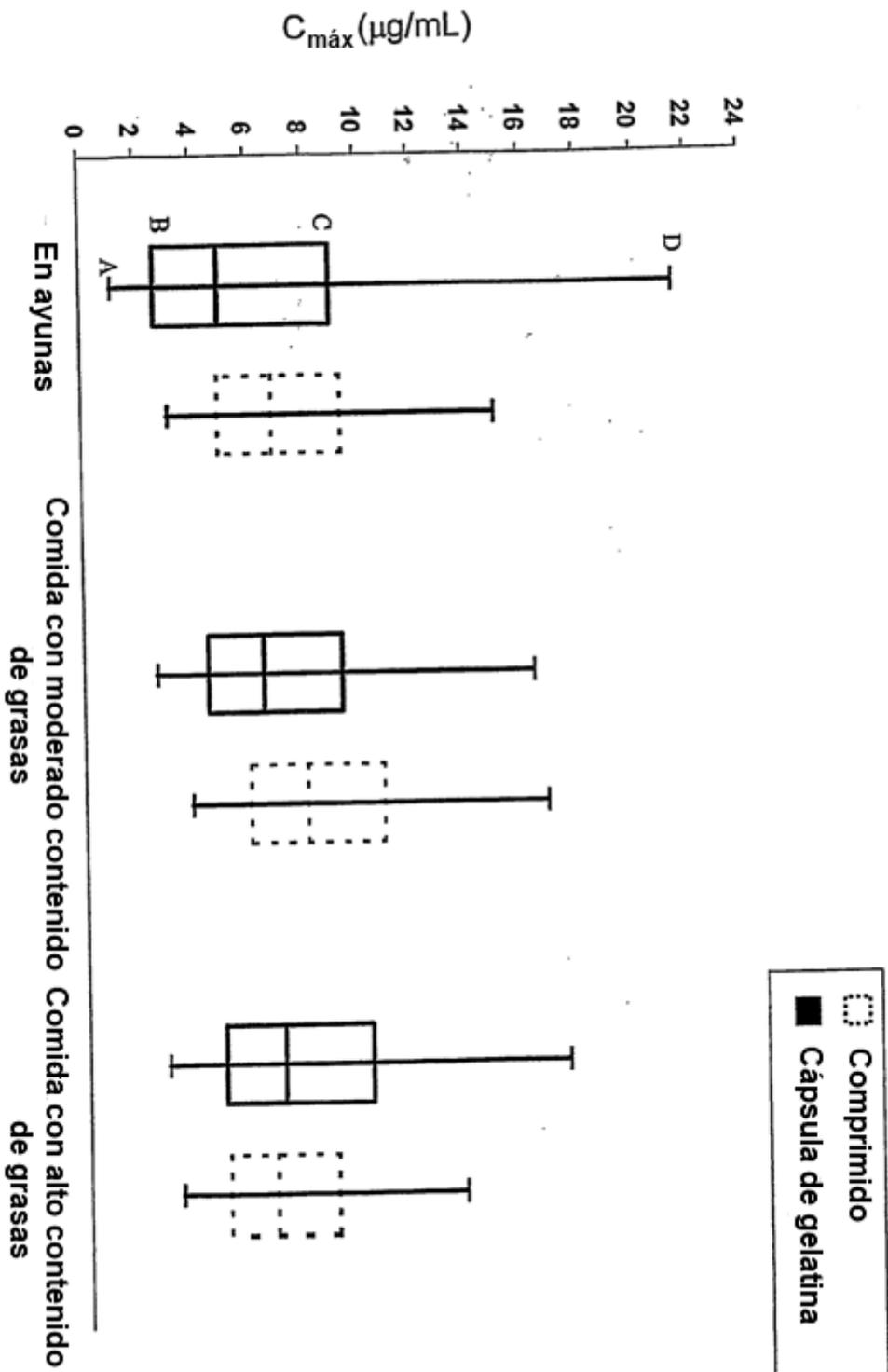


Figura 2