

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0609173-3 A2**

(22) Data de Depósito: 21/02/2006

(43) **Data da Publicação: 23/02/2010**
(RPI 2042)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/513 (2010.01)

A61K 31/426 (2010.01)

A61K 9/20 (2010.01)

A61K 9/28 (2010.01)

(54) Título: **FORMULAÇÃO DE DOSAGEM FARMACÊUTICA SÓLIDA**

(30) Prioridade Unionista: 23/02/2005 US 11/064.467

(73) Titular(es): ABBOTT LABORATORIES

(72) Inventor(es): Bernd Liepold, Gunther Berndl, Jörg Rosenberg, Jörg Breitenbach, Laman Alani, Soumojeet Ghosh, Ulrich Reinhold

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2006005944 de 21/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/091529 de 31/08/2006

(57) Resumo: FORMULAÇÃO DE DOSAGEM FARMACÊUTICA SÓLIDA. A presente invenção provê uma formulação de dosagem farmacêutica, e mais particularmente, uma formulação de dosagem farmacêutica compreendendo um inibidor de protease de HIV.



PI0609173-3

"FORMULAÇÃO DE DOSAGEM FARMACÊUTICA SÓLIDA"

Campos da Invenção

A presente invenção relaciona-se a uma formulação de dosagem farmacêutica, e mais particularmente, relaciona-se a uma formulação de dosagem farmacêutica compreendendo um inibidor de protease de HIV.

Antecedente da Invenção

Milhões de pessoas ao redor do mundo sofrem de HIV/AIDS, e mais milhões são prováveis de se tornarem infectadas a cada ano. Muitas medicações são correntemente disponíveis para o tratamento de HIV/AIDS incluindo inibidores de protease de HIV (IP's), nucleosídeo/nucleotídeo inibidores da transcriptase reversa (NITRs) e não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNITRs). Regimes de tratamento mais correntes requerem uma combinação de pelo menos três medicações, mais comumente dois NITRs e ou um IP ou um NNITR.

IPs são pobremente solúveis e são muito difíceis de formular. Originalmente, IPs foram providos como formulações líquidas em que o componente IP era dissolvido. Correntemente, a mais amplamente forma de dosagem IP utilizada são cápsulas de gelatina contendo uma solução de preenchimento em que o ingrediente ativo é dissolvido. As soluções de preenchimento requeridas para dissolver o IP sempre contêm excipientes que causam desconforto ou irritação ao sistema gastrointestinal. Além disso, somente uma quantidade limitada de IP pode ser dissolvida nessas formas de dosagem o que assim limita a quantidade de IP carregada em cada cápsula de

gelatina.

A fim de obter a dose necessária de um IP individual, um paciente deve tomar várias cápsulas de gelatina em qualquer período de dosagem dado, que são repetidas várias
5 vezes em um dia. Como mencionado acima, terapia para pacientes com HIV inclui múltiplas medicações que comumente incluem um IP. Além disso, esses pacientes por várias vezes requerem medicações adicionais tais como antibióticos e agentes de redução de lipídeo para controlar infecções oportu-
10 nistas e outras doenças ou condições que eles podem ser afligidos. Consequentemente, esses pacientes podem tomar um número extraordinário de medicamentos em uma variedade de formas de dosagem diferente durante o curso de um dado dia.

Tais regimes de tratamento são ainda complicados
15 pelo fato que algumas das formas de dosagem (incluindo IPs) requerem condições de estoque refrigerados para prevenir a degradação de ingredientes ativos. Para pacientes residindo em países economicamente desafiados ou em desenvolvimento onde refrigeradores não são comuns nos aparelhos domésticos,
20 tais condições de armazenamento representam um dilema particularmente desafiador.

Tem sido também observado que sob administração de um IP de cápsulas de gelatina há variabilidade nos níveis sanguíneos do agente ativo de paciente para paciente e mesmo
25 dentro do mesmo paciente. Isto é, alguns pacientes recebendo tratamento podem ter níveis muito altos ou muito baixos de IP. Por sua vez, isto pode levar à eventos adversos não desejados naqueles pacientes experimentando níveis altos no

sangue do fármaco ou fazendo o tratamento menos efetivo ou não efetivo nesses pacientes experimentado altos níveis no sangue do fármaco.

A fim de aumentar a biodisponibilidade dos IPs é
5 recomendado que pacientes tomem a formulação da cápsula de gelatina seguindo uma refeição para aumentar a biodisponibilidade completa do agente ativo. A biodisponibilidade pode ainda variar dependendo do conteúdo de gordura em cada refeição. Desafortunadamente, muitos pacientes nem sempre aderem a esta rotina devido a complexidade de seu regime de
10 tratamento ou outra forma. Sempre pacientes tomarão a medicação em um estômago vazio que leva a baixa disponibilidade do fármaco, e talvez tratamento não efetivo.

Então, é desejável ter uma forma de dosagem IP que
15 reduza ou elimine os eventos adversos gastrintestinais. É também desejável ter tal uma forma de dosagem que possa ser carregada com mais agentes ativos para reduzir número de comprimidos dos pacientes. Além disso, é desejável ter uma forma de dosagem que proveja pequena variabilidade nos níveis sanguíneos do IP dentro de um paciente e por toda uma
20 população de pacientes. Outra característica desejável pode ser uma forma de dosagem que provê níveis sanguíneos similares de um IP sem levar em consideração se ou não um paciente toma a medicação seguindo uma refeição. Ainda outra característica
25 rística desejável pode ser uma forma de dosagem que não tem que ser refrigerada para prevenir a degradação do IP.

Resumo da Invenção

Surpreendentemente, tem sido descoberto que por

formulação de uma forma não dissolvida de um IP (em particular lopinavir e uma combinação lopinavir/ritonavir) em uma forma de dosagem farmacêutica, todas as desvantagens acima mencionadas associadas com as formas de dosagem contendo um
5 IP dissolvido podem ser superadas. Em particular, formas de dosagem farmacêutica contendo o IP não dissolvido reduzem a ingestão de comprimidos em pacientes HIV, em grande medida porque o fármaco carregado nestas formulações pode ser aumentado. Adicionalmente, tais formulações podem ser estocadas
10 em temperatura ambiente e não requerem refrigeração. Além disso, essas formulações provêem um nível sanguíneo mais consistente de IP entre os pacientes tomando tal terapia a qual ajuda a garantir um benefício terapêutico efetivo e menos efeitos adversos. Ademais, esses níveis sanguíneos consistentes
15 podem ser alcançados com a formulação provida aqui sem considerar se o paciente tem comido ou o que tipo de refeição foi feito. É acreditado que esta é a primeira vez que uma forma não dissolvida de lopinavir tem sido formulada em uma forma de dosagem sólida. Dadas as vantagens presentes a
20 tal formulação, estas representam o próximo passo na terapia de HIV que ajudará a facilitar os regimes de tratamento complicados correntemente prescritos para pacientes com HIV.

Nos desenhos,

Figura 1 mostra Gráficos "Box" (quartil inferior e
25 superior) e "Whiskers" (5° e 95° percentil) para Lopinavir "AUC" sob Várias Condições de Refeição; e

Figura 2 mostra Gráficos Box (quartil inferior e superior) e Whiskers (5° e 95° percentil) para Lopinavir

"Cmax" Sob Várias Condições de Refeição.

Descrição Detalhada da Invenção

Definições

O termo "AUC" é a área sob a curva tempo-
5 concentração (AUC) extrapolada para infinito ou a AUC para o
último ponto de tempo medido + (última concentração medida /
taxa constante de eliminação).

O termo "Cmax" é definido como a concentração
plasmática máxima observada de um ingrediente ativo.

10 "Farmaceuticamente aceitável" como aqui utilizado
significa frações ou compostos que é, dentro do objetivo do
inteiro julgamento médico, adequado para uso em contato com
os tecidos dos humanos e animais inferiores sem toxicidade
indevida, irritação, respostas alérgicas, e semelhantes, e
15 são comensuráveis com a proporção risco/benefício razoável.

O termo "porcentagem peso" ou "porcentagem por pe-
so" ou "p %" é definido como o peso do componente individual
na formulação dividido pelo peso total de todos os componen-
tes da formulação e então multiplicado por 100. Em alguns
20 casos onde uma formulação tem um revestimento externo, então
o peso do revestimento pode ou ser incluído ou excluído no
peso total.

A frase "jejuando/estado ou condição de jejum" ge-
ralmente é definida como 10 horas de abstinência de alimen-
25 tação antes da dosagem e 4 horas pós-dosagem, embora aqueles
versados na técnica vão reconhecer vários outros tempos que
podem também ser qualificados como um estado de jejum ou je-
juando.

A frase "condição de refeição de gordura moderada" é definida como recebendo uma refeição que é aproximadamente 500-600 Kcal em que 20-30% das calorias são de gordura servida aproximadamente 30 minutos antes da dose.

5 A frase "condição de refeição de alta gordura" é definida como recebendo uma refeição que é aproximadamente 1000 Kcal em que 50-55% das calorias são de gorduras servidas aproximadamente 30 minutos antes da dose, e é utilizada aqui para referir-se a um "estado alimentado" embora os ver-
10 sados na técnica vão reconhecer várias condições de refeição que podem também qualificar como um estado alimentado.

O termo "solução sólida" é definido como um sistema em um estado sólido em que o fármaco é molecularmente dispersado através de uma matriz tal que o sistema é quimi-
15 camente e fisicamente uniforme ou homogêneo na mesma.

O termo "dispersão sólida" é definido como um sistema tendo pequenas partículas, tipicamente de menos que 400 μm no tamanho, mais tipicamente menos que 100 μm no tamanho, e mais tipicamente menos que 10 μm no tamanho, de uma fase
20 dispersa em outra fase (a fase veículo).

IPs adequados para uso de acordo com a presente invenção incluem mas não são limitados a (2S, 3S, 5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)-metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazol)metóxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-
25 hidroxixano (ritonavir); (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilexano

(ABT-378; lopinavir); N-(2(R)-hidróxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidróxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-butylcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida (indinavir); N-tert-butyl-decaidro-2-[2(R)-hidróxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparginil]amino]butil]-(4aS, 8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida (saquinavir); 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidróxi-6-fenil-2(R)-fenilmetiluxanoil-(L)-Val-L-Phe-morfolin-4-ilamida; 1-Naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidróxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4t-butylamida; 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidróxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-tbutylamida; [1S-[1R-(R),2S*]]-N¹ [3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2hidróxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)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-55389^a; BILA 1096 BS; e U-140690, ou qualquer das combinações dos mesmos, se utilizadas para atividade de IP ou de outra forma, tal como com o caso de ritonavir que pode as vezes ser empregado como um inibidor do citocromo P450 monooxigenase (variadamente referido como "reforço pK"). IPs preferidos são lopinavir e ritonavir sozinhos, ou em combinação.

25 Geralmente, formas de dosagem da presente invenção compreenderão uma quantidade terapeuticamente efetiva de pelo menos um IP. O nível de dose terapeuticamente efetiva específico para qualquer paciente particular dependerá da va-

riedade de fatores incluindo a severidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, e a taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; fármacos utilizados em combinação ou coincidente com o composto específico empregado; e outros fatores conhecidos por aqueles versados na técnica nas técnicas médicas. Por exemplo, é bem conhecido na técnica começar doses do composto em níveis inferiores que o requerido para alcançar o efeito terapêutico desejado e o aumento gradual da dose até o efeito desejado ser alcançado. Tipicamente, entretanto, uma forma de dosagem terapêutica da presente invenção compreenderá de cerca de 5 a cerca de 30% por peso da forma de dosagem total, preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 25% por peso da forma de dosagem total, de um inibidor de protease de HIV ou uma combinação de inibidores de protease de HIV. Preferivelmente, a forma de dosagem conterá entre cerca de 10 mg a cerca de 1500 mg de IP. Mais preferivelmente, a forma de dosagem compreenderá lopinavir e ritonavir em uma proporção de cerca de 4:1 respectivamente. A dose preferida de lopinavir e ritonavir é 400 mg e 100 mg, respectivamente, que pode ser dividida igualmente entre formas de dosagem múltipla, preferivelmente, duas. Será entendido que múltiplas doses, tipicamente duas, podem ser dadas em um dado dia.

Formas de dosagem farmacêuticas providas aqui geralmente compreenderão um IP "não dissolvido". Em distinção

por meio de contrastes para existir cápsulas de gelatina enchidas com um IP dissolvido em um solvente, IPs não dissolvidos como aqui utilizado significa que o IP está em uma forma sólida e não dissolvida em um veículo líquido na sua
5 forma de dosagem final. Formas sólidas de um IP podem incluir, por exemplo, formas sólidas cristalina, cristalina micronizada, cristalina nanoparticuladas, amorfas, micronizadas amorfas, amorfas nanoparticuladas, ou preferivelmente amorfas de IP.

10 Muitas formas de dosagem farmacêuticas são aceitáveis para uso de acordo com a presente invenção; a escolha da mesma está bem dentro da habilidade de um versado em tal técnica baseado sob propriedades das formas de dosagens providas aqui. Por exemplo, formas de dosagem sólidas administradas oralmente incluem, mas não são limitadas a cápsulas,
15 drágeas, grânulos, pílulas, pós e comprimidos. Excipientes comumente utilizados para formular tais formas de dosagem incluindo materiais encapsulantes ou formulação de aditivos tais como aceleradores de absorção, antioxidante, ligantes,
20 tampões, agentes de revestimento, agentes colorantes, diluentes, agentes desintegrantes, emulsificantes, extensores, enchimentos, agentes flavorizantes, umectantes, lubrificantes, preservativos, propelentes, agentes de liberação, agentes esterilizantes, adoçantes, solubilizantes, e misturas
25 dos mesmos. Excipientes para compostos oralmente administrados nas formas de dosagem sólidas incluem agar, ácido alginico, hidróxido de alumínio, benzoato de benzila, 1,3-butileno glicol, óleo de rícino, celulose, acetato de celu-

lose, manteiga de cacau, amido de milho, óleo de milho, óleo de semente de algodão, etanol, acetato de etila, carbonato de etila, etil celulose, laureato de etila, oleato de etila, gelatina, óleo de germe, glicose, glicerol, óleo de amendoim, isopropanol, salina isotônica, hidróxido de amendoim, estearato de magnésio, malte, óleo de oliva, óleo de amendoim, sais de fosfato de potássio, amido de batata, propileno glicol, talco, tragacanto, água, óleo de açafrão, óleo de gergelim, carboximetil celulose de sódio, lauril sulfato de sódio, sais fosfato de sódio, óleo de soja, sacarose, álcool tetraidrofurfuril, e misturas dos mesmos.

Uma forma de dosagem preferida compreenderá geralmente pelo menos um inibidor de protease de HIV em uma quantidade terapeuticamente efetiva, pelo menos um polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável e pelo menos um tensoativo farmacêuticamente aceitável.

Mais preferivelmente, uma solução sólida ou dispersão sólida pode ser formada em uma ou mais formas de dosagem farmacêutica acima. Tais soluções ou dispersões pode ser fabricadas com polímeros solúveis em água farmacêuticamente aceitáveis incluindo mas não limitados a polímeros solúveis em água tendo um Tg de pelo menos cerca de 50 °C, preferivelmente pelo menos cerca de 60 °C, mais preferivelmente de cerca de 80 °C a cerca de 180 °C. Métodos para determinar valores de Tg dos polímeros orgânicos são descritos em "Introduction to Physical Polymer Science", 2ª Edição por L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. O valor de Tg pode ser calculado como a soma pesada dos va-

lores de Tg para homopolímeros derivados de cada um dos monômeros individuais, isto é, que construir o polímero: $T_g = \sum W_i X_i$ onde W é a porcentagem do peso do monômero i no polímero orgânico, e X é o valor Tg para o homopolímero derivado do monômero i. Valores de Tg para homopolímeros pode ser tomados de "Polymer Handbook", 2ª Edição por J. Brandrup e E.H. Immergut, Editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Polímeros solúveis em água tendo um Tg como definido acima permitem para a preparação de soluções sólidas ou dispersões sólidas que são mecanicamente estáveis e, dentro de variações de temperaturas ordinárias, temperatura suficientemente estáveis de forma que as soluções sólidas ou dispersões sólidas pode ser utilizadas como formas de dosagem sem processamento adicional ou ser compactadas para comprimidos com somente uma pequena quantidade de ajuda de compressão.

O polímero solúvel em água compreendido na forma de dosagem preferida é um polímero que preferivelmente tem uma viscosidade aparente, quando dissolvido a 20 °C em uma solução aquosa a 2% (p/v), de cerca de 1 a cerca de 5000 mPa.s., e mais preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 700 mPa.s., e mais preferido de cerca de 5 a cerca de 100 mPa.s.

Polímeros solúveis em água adequados para uso em uma forma de dosagem preferida para a presente invenção incluem, mas não são limitados aos homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros e copolímeros de N-vinil pirrolidona, por exemplo, polivinilpirrolidod-

na (PVP), copolímeros de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila ou propionato de vinila, ésteres de celulose e éteres de celulose, em particular metilcelulose e etilcelulose, hidroxialquilceluloses, em particular hidroxipropilcelulose, 5 hidroxialquilalquilceluloses, em particular hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de celulose ou succinatos, em particular acetato ftalato de celulose e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de hidroxipropilmetilcelulose ou acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose; óxidos polialquilenos de alto peso molecular tais como óxido de polietileno e óxido de polipropileno e copolímeros de óxido de etileno, poliacrilatos e polimetacrilatos tais como copolímeros ácido metacrílico/acetato de etila, copolímeros ácido metacrílico/metacrilato de etila, copolímeros metacrilato de 15 butila/metacrilato de 2-dimetilaminoetila, poli(hidroxialquil acrilatos), poli(hidroxialquil metacrilatos), poliacrilamidas, polímeros acetato de vinila tais como copolímeros de acetato de vinila e ácido crotônico, acetato de polivinil parcialmente hidrolisado (também referido como 20 "álcool polivinil" parcialmente saponificado), álcool polivinil, oligo- e polissacarídeos tais como carragenina, galactomananas e goma xantana, ou misturas de um ou mais dos mesmos.

Desses, homopolímeros ou copolímeros de N-vinil 25 pirrolidona, em particular um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila, são preferidos. Um polímero particularmente preferido é um copolímero de cerca de 60% por peso do copolímero, N-vinil pirrolidona e cerca de 40% por pe-

so do copolímero, acetato de vinila.

De acordo com a forma de dosagem preferida da presente invenção, a forma de dosagem farmacêutica compreende de cerca de 50 a cerca de 85% por peso da forma de dosagem total, preferivelmente de cerca de 60 a cerca de 80% por peso da forma de dosagem total, de um polímero solúvel em água ou qualquer combinação de tais polímeros.

O termo "tensoativo farmacêuticamente aceitável" como aqui utilizado refere-se a um tensoativo não iônico farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade, a presente invenção provê uma forma de dosagem compreendendo pelo menos um tensoativo tendo um valor de balanço hidrofílico lipofílico (BHL) de cerca de 4 a cerca de 10, preferivelmente de cerca de 7 a cerca de 9. O sistema BHL (Fiedler, H. B., Encyclopedia of Excipients, 5^a ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribui valores numéricos aos tensoativos, com substâncias lipofílicas recebendo valores BHL mais baixos e substâncias hidrofílicas recebendo valores BHL mais altos.

Tensoativos tendo um valor BHL de cerca de 4 a cerca de 10 adequados para uso na presente invenção incluem mas não são limitados aos polioxietileno alquil éteres, por exemplo, polioxietileno (3) lauril éter, polioxietileno (5) cetil éter, polioxietileno (2) estearil éter, polioxietileno (5) estearil éter; polioxietileno alquilaril éteres, por exemplo, polioxietileno (2) nonilfenil éter, polioxietileno (3) nonilfenil éter, polioxietileno (4) nonilfenil éter, polioxietileno (3) octilfenil éter, ésteres do ácido graxo po-

lietileno glicol, por exemplo, PEG-200 monolaurato, PEG-200 dilaurato, PEG-300 dilaurato, PEG-400 dilaurato, PEG-300 distearato, PEG-300 dioleato; mono ésteres do ácido graxo alquileno glicol, por exemplo, monolaurato de propileno glicol (Lauroglicol®); ésteres de ácido graxo açúcar, por exemplo, monoestearato de sacarose, distearato de sacarose, monolaurato de sacarose, dilaurato de sacarose; ou mono ésteres de ácido graxo sorbitano tais como mono laurato de sorbitano (Span® 20), monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano (Span® 40), ou estearato de sorbitano, ou misturas de um ou mais dos mesmos.

Os ésteres do ácido graxo mono sorbitano são preferidos, com mono laurato de sorbitano e monopalmitato de sorbitano sendo particularmente preferidos.

Uma forma de dosagem preferida da presente invenção compreende de cerca de 2 a cerca de 20 % por peso da forma de dosagem total preferivelmente de cerca de 3 a cerca de 15% por peso da forma de dosagem total, do tensoativo ou combinação de tensoativos.

Além do tensoativo tendo um valor BHL de cerca de 4 a cerca de 10, a forma de dosagem preferida pode compreender tensoativos farmacêuticamente aceitáveis adicionais tais como derivados do óleo de rícino polioxietileno, por exemplo, triricinoleato de polioxietilenoglicerol ou óleo de rícino polioxil 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) ou exiestearato de polioxietilenoglicerol tais como óleo de rícino hidrogenado polietilenoglicol 40 (Cremophor® RH) ou óleo de rícino hidrogenado polietilenoglicol 60 (Cremophor® RH 60); ou co-

polímeros bloqueadores do óxido de etileno e óxido de propileno, também conhecido como copolímeros bloqueadores polioxietileno polioxipropileno ou polioxietileno polipropileno-glicol, tais como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); ou um éster do mono ácido graxo de polioxietileno (20) sorbitano, por exemplo, polioxietileno (20) monooleato de sorbitano (Tween® 80), polioxietileno (20) monoestearato sorbitano (Tween® 60), polioxietileno (20) sorbitano monopalmitato (Tween® 40), polioxietileno (20) monolaurato sorbitano (Tween® 20).

Onde tais tensoativos adicionais são utilizados, o tensoativo tendo um valor BHL de cerca de 4 a cerca de 10 geralmente conta para pelo menos cerca de 50% por peso, preferivelmente de pelo menos cerca de 60% por peso, da quantidade total do tensoativo utilizado.

A forma de dosagem da presente invenção pode incluir excipientes adicionais ou aditivos tais como, por exemplo, reguladores de fluxo, lubrificantes, agentes de crescimento (enchimentos) e desintegrantes. Tais excipientes adicionais podem compreender de cerca de 0 a cerca de 15% por peso da forma de dosagem total.

A forma de dosagem baseada em dispersão sólida ou solução sólida preferida da presente invenção pode ser produzida por preparação de uma solução sólida ou dispersão sólida do inibidor de protease de HIV, ou a combinação dos inibidores de protease de HIV, em uma matriz de um polímero solúvel em água e um tensoativo, e então moldagem na forma

de comprimido é requerida. Alternativamente, o produto de solução sólida ou dispersão sólida pode ser subdividido em grânulos, por exemplo, por trituração ou moagem, e os grânulos podem subsequentemente ser compactados em comprimidos.

5 Várias técnicas para preparação de soluções sólidas ou dispersões sólidas incluindo extrusão por fusão, "spray-drying" e solução-evaporação com extrusão por fusão sendo preferidos".

Os processos de extrusão por fusão compreendem os
10 passos de preparar uma fusão homogênea do inibidor de protease de HIV ou a combinação dos inibidores de proteases de HIV, o polímero solúvel em água e o tensoativo, e arrefecimento do fundido até o mesmo se solidificar. "Fusão" significa uma transição em um estado líquido ou flexível em que é
15 possível para um componente permanecer embebido homogeneamente no outro. Tipicamente, um componente será fundido e os outros componentes se dissolverão no fundido então formando uma solução. Fusão usualmente envolve aquecimento acima do ponto de amolecimento do polímero solúvel em água. A preparação do fundido pode tomar lugar em uma variedade de cami-
20 nhos. A mistura dos componentes pode tomar lugar antes, durante ou após a formação do fundido. Por exemplo, os componentes podem ser misturados primeiros e então fundidos ou serem simultaneamente misturados e fundidos. Usualmente, o
25 fundido é homogeneizado a fim de dispersar os ingredientes ativos eficientemente. Também, pode ser conveniente primeiro fundir o polímero solúvel em água e então o misturar e homogeneizar os ingredientes ativos.

Normalmente, a temperatura de fusão é na variação de cerca de 70 a cerca de 250 °C, preferivelmente de cerca de 80 a 180 °C, mais preferivelmente de cerca de 100 a cerca de 140 °C.

5 Os ingredientes ativos podem ser empregados tal como ou como uma solução ou dispersão em um solvente adequado tais como álcoois, hidrocarbonetos alifáticos ou ésteres. Outro solvente que pode ser utilizado é dióxido de carbono líquido. O solvente é removido, por exemplo, evaporado, sob
10 preparação do fundido.

Vários aditivos podem ser incluídos no fundido, por exemplo, reguladores de fluxo tal como sílica coloidal; lubrificantes, enchimentos, desintegrantes, plastificantes, estabilizantes tais como antioxidantes, estabilizantes le-
15 ves, limpadores de radicais, estabilizantes contra ataque microbiano.

O fundido e/ou mistura toma lugar em um aparato costumeiro para este propósito. Particularmente adequado uns são extrussores ou misturadores. Extrussores adequados in-
20 cluem extrussores por compressão única, extrussores por compressão interligada ou outros extrussores multicompressores, preferivelmente extrussores por compressão dupla, que podem ser corrotativos ou contrarotativo e, opcionalmente, ser equipado com discos de mistura. Será apreciado que as tempe-
25 raturas de trabalho serão também determinadas pelo tipo de extrusor ou o tipo de configuração dentro do extrusor que é utilizado. Parte da energia necessária para fusão, mistura e dissolução dos componentes no extrusor pode ser provida

por elementos de aquecimento. Entretanto, a fricção e corte do material no extrusor pode também prover uma quantidade substancial de energia da mistura e ajuda na formação de uma fusão homogênea dos componentes.

5 O fundido varia de pastoso a viscoso. A moldagem do extrudado convenientemente é realizada por uma calandra com dois cilindros de contra-rotação com depressões mutuamente combinadas na sua superfície. Uma grande variedade de formas de comprimido pode ser alcançada pelo uso de cilindros com diferentes formas de depressões. Alternativamente, os extrudados são cortados em pedaços, ou antes, (corte quente) ou após a solidificação (corte frio).

 Opcionalmente, o produto da solução sólida ou dispersão sólida resultante é moído ou triturado em grânulos. Os grânulos podem então ser compactados. Compactar significa um processo em que uma massa de pó compreendendo os grânulos tem sua densidade aumentada sob alta pressão a fim de obter um compacto com baixa porosidade, por exemplo, um comprimido. A compressão da massa em pó é normalmente feita em uma prensa de comprimido, mais especificamente em uma matriz de aço entre dois socos. Onde uma forma de dosagem sólida da invenção compreende uma combinação de mais que um inibidor de protease de HIV (ou uma combinação de um inibidor de protease de HIV com um ou mais ingredientes ativos) é do curso possível para separadamente preparar os produtos da solução sólida ou dispersão sólida dos ingredientes ativos individuais e misturar os produtos moídos ou triturados antes da compactação.

Pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de crescimento (enchimentos) e lubrificantes é preferivelmente utilizado na compactação de grânulos. Desintegrantes promovem uma rápida desintegração do compacto no estomago e mantém os grânulos que são liberados separados um do outro. Desintegrantes adequados são polímeros de ligação cruzada tais como polivinil pirrolidona de ligação cruzada e carboximetilcelulose de sódio de ligação cruzada. Agentes de crescimento adequados (também referidos como "enchimentos") são selecionados de lactose, hidrogenofosfato de cálcio, celulose microcristalina (Avicell®), silicatos, em particular dióxido de silício, óxido de magnésio, talco, amido de batata ou milho, isomalte, álcool polivinílico.

Reguladores de fluxo adequados são selecionados de sílica altamente dispersa (Aerosil®), e gorduras animal ou vegetal ou ceras.

Um lubrificante é preferivelmente utilizado na compactação dos grânulos. Lubrificantes adequados são selecionados de polietileno glicol (por exemplo, tendo um Mw de 1000 a 6000), estearatos de magnésio e cálcio, estearil fumarato de sódio, e semelhantes.

Vários outros aditivos podem ser utilizados, por exemplo, corantes tais como corantes azo, pigmentos orgânicos ou inorgânicos tais como óxido de alumínio ou dióxido de titânio, ou corantes de origem natural; estabilizantes tais como antioxidantes, estabilizadores leves, limpadores radicais, estabilizadores contra ataque microbiano.

Formas de dosagem de acordo com a invenção podem ser providas como formas de dosagem consistindo de várias camadas, por exemplo, comprimidos laminados ou multicamadas. Eles podem estar na forma aberta ou fechada. "Formas de dosagem fechada" são aquelas em que uma camada é completamente circundada por pelo menos uma outra camada. Formas de multicamada têm a vantagem que dois ingredientes ativos que são incompatíveis com um ou outro podem ser processados, ou que as características de liberação do(s) ingrediente(s) ativo(s) podem ser controladas. Por exemplo, é possível prover uma dose inicial por incluir um ingrediente ativo em uma das camadas externas, e uma dose mantida por inclusão do ingrediente ativo na(s) camada(s) interna(s). Tipos de comprimidos multicamadas podem ser produzidos por compressão de duas ou mais camadas de grânulos. Alternativamente, as formas de dosagem multicamada podem ser produzidas por um processo conhecido como "co-extrusão". Em essência, o processo compreende a preparação de pelo menos duas composições fundidas diferentes como explicado acima, e passando essas composições fundidas em um matiz de co-extrusão comum. A forma do matiz de co-extrusão depende da forma do fármaco requerida. Por exemplo, matizes com um espaço de matiz plano, chamado molde de entrada, e matizes com uma fenda anular são adequados.

A fim de facilitar a captação de tal forma de dosagem por um mamífero, é vantajoso dar a forma de dosagem uma forma apropriada. Comprimidos grandes que podem ser engolidos confortavelmente são dessa forma preferivelmente a-

longados em lugar de arredondados na forma.

Um filme de revestimento no comprimido ainda contribui para facilitar com cada um seja engolido. Um filme de revestimento aumenta o sabor e provê uma aparência elegante.

5 Se desejado, o filme de revestimento pode ser um revestimento entérico. O filme de revestimento normalmente inclui um material formador de filme polimérico tais como copolímeros hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropilcelulose, e acrilato ou metacrilato. Além de um polímero formador de filme,

10 o filme revestimento pode ainda compreender um plastificante, por exemplo, polietileno glicol, um tensoativo, por exemplo, um tipo Tween®, e opcionalmente um pigmento, por exemplo, dióxido de titânio ou óxidos de ferro. O filme revestimento pode também compreender talco como anti-adesivo.

15 O filme revestimento normalmente conta com menos de cerca de 5% por peso da forma de dosagem.

Os benefícios providos pela presente invenção são presentemente acreditados serem atribuíveis para as propriedades farmacocinéticas (pK) da forma de dosagem. Propriedades farmacocinéticas são geralmente entendidos para tencio-

20 nar a maneira e extensão ao qual um fármaco é absorvido. Parâmetros pH comuns incluem AUC (ou "área sob a curva"), que tipicamente refere-se a quantidade de fármaco que é medida no sangue ou produtos sanguíneos de uma pessoa tomando o

25 fármaco ao longo do tempo. AUC é variadamente referida como um paciente exposto a um fármaco. Cmax é outro termo pK que refere-se ao nível máximo no sangue (ou produto sanguíneo) ao longo do curso de um dado regime de um fármaco. Os regi-

mes dos fármacos dos quais os parâmetros pK são medidos incluem "estudos clínicos". Alguns estudos clínicos são feitos em uma população finita de pacientes voluntários saudáveis e são desenhados para determinar os parâmetros pK de um fármaco (tais como aqueles mencionados acima), e não para tratar um paciente. Cada paciente é então chamado um membro da população de estudo. Enquanto tais estudos clínicos são cuidadosamente controlados e monitorados, parâmetros pK podem variar entre estudos clínicos em grande medida porque estudos clínicos diferentes são feitos em populações diferentes de pacientes. Embora variâncias existam entre estudos clínicos, aqueles versados na técnica facilmente reconhecem que uma vez um grupo particular de parâmetros pK é geralmente conhecido, ele é uma maneira de rotina para formular um fármaco para alcançar um grupo similar de parâmetros pK.

Como previamente mencionado, a presente invenção provê uma forma de dosagem que pode ser tomada sem consideração se um paciente tem comido algumas vezes referido como "sem consideração a refeições", "podem ser tomados com ou sem comida", "nenhum efeito de comida" ou frases similares. Em particular, o Cmax do fármaco e AUC do fármaco são similares nos pacientes que têm se alimentado ("estado alimentado") como comparados aos pacientes que não tem se alimentado ("estado em jejum"). Então, a forma de dosagem provida aqui vantajosamente pode ser tomada em qualquer tempo sem levar em consideração se paciente foram ou não recentemente alimentados.

Apesar da definição prévia, não há definições com-

pletamente padrões para estados alimentados e em jejum. Geralmente, entretanto, um estado em jejum refere-se ao fato que um paciente não tem se alimentado por uma dada quantidade de tempo antes de tomar uma dose do medicamento, bem como
5 não alimentado por uma quantidade de tempo após tomar a forma de dosagem. Esses períodos de tempo antes e depois da dosagem são uma questão de escolha e podem variar entre, por exemplo, 2 horas a 24 horas. Um estado alimentado geralmente refere-se ao fato que um paciente tem se alimentado dentro
10 de um dado período de tempo de ingestão de uma medicação particular. Este período de tempo é variável mas pode constituir, por exemplo, uma refeição logo antes, durante ou logo depois a ingestão da medicação, tipicamente uma refeição é tomada dentro de cerca de uma hora da dose. A quantidade
15 de comida ingerida que qualificará como um estado alimentado é também variável, mas geralmente pode compreender entre cerca de 500 a cerca de 1500 Kcal de comida.

As formas de dosagem providas aqui terão substancialmente os mesmos valores de C_{max} e AUC_{∞} em pacientes em
20 um estado em jejum bem como em um estado alimentado, sem levar em consideração a dose dada. Em particular, a média das proporções do paciente individual em uma população paciente para ou o C_{max} ou AUC_{∞} no estado alimentado para estado em jejum serão na variação de cerca de 0,7 a cerca de 1,43;
25 mais preferivelmente entre cerca de 0,75 e cerca de 1,35; e mais preferivelmente entre cerca de 0,8 e cerca de 1,25. Então, por exemplo, na população de estudo de 30 indivíduos, a cada paciente é dada uma dose de fármaco em um estado ali-

mentado e, após um período de tempo apropriado, uma dose do fármaco em um estado em jejum. O AUC_{∞} e C_{max} para ambas as condições de refeição são calculadas para cada paciente. O valor de AUC_{∞} para o estado alimentado é então dividido por AUC_{∞} para o estado em jejum para cada paciente. Os valores do paciente individual são então adicionados juntos e então divididos pelo número de pacientes completando o estudo para chegar em um valor médio de AUC_{∞} para todos os pacientes terminando o estudo. A média do valor C_{max} é calculada em uma maneira similar. Se o valor médio da proporção alimentado para jejum para dos os C_{max} de pacientes ou valores AUC_{∞} em um dado estudo está dentro de 0,7 a 1,43, por exemplo, então a forma de dosagem provida para pacientes pode ser considerado capaz de administração sem considerar se o paciente está ou não em um estado alimentado ou em jejum.

Como também previamente mencionado, as formas de dosagem providas aqui têm menos variabilidade que formulações baseadas em cápsula de gelatina contendo uma forma dissolvida do fármaco ou fármacos. Esta falta de variabilidade é evidenciada e os dados de uma cápsula de gelatina comercializada contendo um IP dissolvido. Como mostrado pelas Figuras, os dados AUC_{∞} e C_{max} associados com uma modalidade da presente invenção mostra menor variação. Em particular, os gráficos são um gráfico "box e whisker" dos dados comparando as duas formulações em que o fundo de qualquer dado "whisker" (marcado A no primeiro gráfico box e whisker da Figura 1) é chamado "5° percentil", significando que 5% dos pacientes no estudo caiu abaixo o valor AUC_{∞} ou C_{max} desig-

nado para o whisker particular. O topo do whisker (marcado como D no primeiro gráfico box e whisker da Figura 1) representa o "95° percentil", significando que 5% dos pacientes no estudo tiveram um valor AUC_{∞} ou C_{max} acima do valor designado pelo topo de qualquer whisker particular. Similarmente, a base de qualquer box particular (marcado como B no primeiro gráfico box e whisker da Figura 1) representa o 25° percentil e o topo de qualquer box particular (marcado como C no primeiro gráfico box e whisker da Figura 1) representa o 75° percentil. A linha correndo através de qualquer box particular é o 50° percentil ou mediana de qualquer estudo de população particular.

Como visto pelas Figuras, os dados geralmente demonstram que a variabilidade associada com a modalidade da presente invenção é menor que associada com a formulação de cápsula de gelatina existente. Olhando as formas de dosagem dadas sob condições de jejum da Figura 1 (por exemplo), a diferença entre 95° percentil e 5° percentil da cápsula de gelatina é maior que a diferença entre 95° percentil e 5° da modalidade da presente invenção. Esse traduz o fato que uma porção maior da população de estudo está ganhando um benefício terapêutico do IP sem experiências de eventos adversos da super expressão do fármaco. Para propósitos de, por exemplo, redução dos efeitos colaterais e alcançando níveis terapêuticos, é geralmente preferido que a diferença entre o 95° percentil de AUC_{∞} e 5° percentil de AUC_{∞} de qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem com provido aqui (sem considerar se a população esteja alimenta-

do ou em jejum) é menor que cerca de 180, mais preferivelmente menor que cerca de 175, ainda mais preferivelmente menor que cerca de 165, e mais preferivelmente menor que cerca de 160. Sob condições de jejum, é preferível que a diferença entre o 95° percentil de AUC_{∞} e 5° percentil de AUC_{∞} de qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem como aqui provida é menor que cerca de 170, mais preferivelmente menor que cerca de 160, e mais preferivelmente menor que cerca de 150. Sob condições alimentadas, é preferível que a diferença entre o 95° percentil de AUC_{∞} e 5° percentil de AUC_{∞} de qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem como provida aqui é menor que cerca de 130, mais preferivelmente menor que 120, e mais preferivelmente menor que cerca de 110.

15 Similarmente às diferenças entre o 95° e 5° percentil providos aqui, a diferença entre o 75° percentil e 25° percentil dos dados AUC na Figura 1 é também muito importante na demonstração da ausência de variabilidade nas formas de dosagem da presente invenção. É geralmente preferido que a diferença entre o 75° percentil do AUC_{∞} e 25° percentil do AUC_{∞} de qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem como provido aqui (sem considerar se a população é alimentada ou em jejum) é menor que cerca de 60, mais preferivelmente menor que cerca de 55, ainda mais preferivelmente menor que cerca de 50. Sob condições de jejum, é preferível que a diferença entre o 75° percentil de AUC_{∞} e 25° percentil de AUC_{∞} de qualquer estudo de população tomando uma forma de dosagem como provido aqui é menor

que cerca de 65, mais preferivelmente menor que cerca de 60, e mais preferivelmente menor que cerca de 55. Sob condições alimentadas, é preferível que a diferença entre o 75° percentil de AUC_{∞} e 25° percentil de AUC_{∞} de qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem como provido aqui é menor cerca de 60, mais preferivelmente menor que cerca de 50, e mais preferivelmente menor que cerca de 40.

Os termos de variações de valores de AUC_{∞} , é preferível que sob condições em jejum o 5° percentil para o 95° percentil de AUC_{∞} de qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem como provido aqui varia entre cerca de 33 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e cerca de 175 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; e o 25° percentil ao 75° percentil de AUC_{∞} de qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem como proveu variações entre cerca de 54 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e cerca de 107 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Sob condições alimentadas é preferido que o 5° percentil ao 95° percentil de AUC_{∞} de qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem como provido aqui variações entre cerca de 57 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e cerca de 142 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; e o 25° percentil para o 75° percentil de AUC_{∞} de qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem como provido aqui variações entre cerca de 75 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e cerca de 109 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. É também preferido que o 5° percentil do AUC_{∞} de qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem como provido aqui maior que cerca de 30 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ sob condições de jejum, e maior que cerca de 50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ sob condições alimentadas. Finalmente, com respeito ao AUC_{∞} , é preferido que sob condições de jejum a média de AUC_{∞} está entre cerca de 60 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e

cerca de 95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, para qualquer dado estudo de população tomando uma forma de dosagem provida.

Similarmente, os parâmetros AUC associados com a Figura 1, o parâmetro Cmax mostrado na Figura 2 também demonstrou ausência de variabilidade associada com as formas de dosagem providas aqui. Por exemplo, olhando o gráfico box e whisker da Figura 2 para pacientes sob condições de jejum tomando uma dose de IP formuladas de acordo com a presente invenção, é preferido que a diferença entre o 95° percentil e o 5° percentil é menor que cerca de 15, mais preferivelmente menor que cerca de 13, e mais preferivelmente menor que cerca de 11. Sob condições de jejum é também preferível que o 5° percentil de Cmax de uma dada população tomando uma dose do ingrediente ativo formulada de acordo com a presente invenção é maior que cerca de 2,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Virando o gráfico box e whiskers da Figura 2 para condições alimentadas tomando uma forma de dosagem da presente invenção, é preferido que a diferença entre o 95° percentil e 5° percentil é menor que cerca de 12, mais preferivelmente menor que cerca de 11.

Com respeito a descrição das figuras providas acima, deve ser apontado que quando um paciente é referido como tomando uma forma de dosagem da presente invenção, eles receberam uma dose de um IP em formas de dosagem múltiplas. Especificamente, a assim chamada forma de dosagem continha 400 mg de lopinavir e 100 mg de ritonavir igualmente divididos entre duas formas. Lopinavir foi o único fármaco medido nesses estudos devido ao fato que ritonavir é fornecido não pela sua ação como um IP, mas como um aumentador farmacoci-

nético ou amplificador (ritonavir inibe o metabolismo de lopinavir). Ainda, será entendido que quando ritonavir é empregado ele pode ser separadamente dosado ao invés de uma combinação da forma de dosagem.

5 Além disso, será entendido que os valores dados podem variar devido a, por exemplo, mudanças nos horários de refeição e quantidades, bem como a constituição do estudo da população. É bem conhecido que o estudo das populações de diferentes nacionalidades pode ter proporções de metabolismo
10 do fármaco diferente. Consequentemente, em casos onde o estudo dos dados é tomado de tais populações, os dados podem ser normalizados como é bem conhecido na técnica. Além disso, em casos onde um aumento na dose ou uma diminuição na dose de lopinavir, por exemplo, é provido para um estudo da
15 população, os dados resultantes de tal doseamento pode requerer normalização apropriada modelando bem como conhecido na técnica. Por último, com respeito a discussão acima com respeito às figuras, uma "Refeição de Alta Gordura" como descrito nas figuras é considerada ser um estado alimentado.

20 Em adição aos métodos providos de tratamento de um paciente humano afligido com HIV/AIDS, a presente invenção provê métodos de redução dos efeitos colaterais com terapia de HIV, métodos de aumento da biodisponibilidade de um IP, métodos de diminuição da sobrecarga de comprimidos de um pa-
25 ciente do HIV/AIDS, métodos de diminuição da variabilidade dos níveis sanguíneos de um IP em um paciente tomando uma terapia IP, e métodos de prover um IP a um paciente tomando a terapia IP. Todos esses métodos compreendem o passo de

prover uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo a quantidade terapeuticamente efetiva de uma forma não dissolvida de um IP a um paciente. Preferivelmente, o IP é (2S,3S,5S)-2-(2,6-Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-
 5 (1-tetraidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil-amino-1,6-difenilexano (ABT-378; lopinavir). Mais preferivelmente, a forma de dosagem compreenderá (2S, 3S, 5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)-metóxi-carbonil)-amino)-
 10 amino-1,6-difenil-3-hidroxiexano (ritonavir).

Exemplos

Os exemplos seguintes são providos para ainda entender e ilustrar a presente invenção e não limitar o espírito e objetivo da presente invenção como é definido nas
 15 reivindicações acima.

Exemplo 1

Componente	Peso%	Peso%	Peso%
Ritonavir	18-22,5	4,17	4,17
Lopinavir	No to- tal	16,67	16,67
Copovidona (N-vinil pirroli- dona / copolímero de acetato de vinila 60:40)	65-75	71,16	70,12
Span 20 (Monolaurato de sor- bitano)	4-10	7,0	5,02

Cremonfor RH40 (oxiestearato de polioxietileno-glicerol)	0-10	-	3,02
Sílica Coloidal	0-3	1,0	1,0

Copovidona (copolímero vinil pirrolidona/acetato de vinila 60:40) foi misturado com ritonavir (4,17 partes por peso), lopinavir (16,67 partes por peso) e sílica coloidal (1,0 parte por peso). A mistura em pó foi então alimentada em um extrusor de duplo parafuso (diâmetro do parafuso 18 mm) em uma proporção de 2,9 kg/h e uma temperatura de fusão de 133°C. O fundido claro, completamente transparente foi alimentado a uma calandra com dois rolamentos de contra-rotação tendo cavidades mutuamente complementares nas suas superfícies. Comprimidos de 1080 mg foram então obtidos. Análises DSC e WAXS não revelaram qualquer evidência de material de fármaco cristalino na formulação.

A biodisponibilidade da formulação foi acessada utilizando cachorros beagle (sexos misturados, pesando aproximadamente 10 kg) que receberam uma dieta balanceada com 27% de gordura e foi permitidos beber água livremente. Cada cachorro recebeu uma dose subcutânea de 100 µg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes da dose. Uma dose única correspondente a cerca de 200 mg de lopinavir, cerca de 50 mg de ritonavir, ou cerca de 200 mg de lopinavir e cerca de 50 mg ritonavir, respectivamente, foi administrado a cada cachorro. A dose foi seguida por aproximadamente 10 milili-

tros de água. Amostras de sangue foram obtidas de cada animal antes da dose e 0,25, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 horas após a administração do fármaco. O plasma foi separado das células vermelhas por centrifugação e congelamento (-30°C) até análise. Concentrações de inibidores de protease de HIV foram determinadas por HPLC de fase reversa com baixa detecção de comprimento de onda UV seguindo a extração líquido-líquido das amostras do plasma. A área sob a curva (AUC) foi calculada pelo método trapezoidal pelo tempo de curso do estudo. Cada forma de dosagem foi avaliada em um grupo contendo 8 cachorros; os valores reportados são médias de cada grupo de cachorro.

A AUC da dose ajustada em cachorros foi 0,52 µg•h/mL/100 mg para ritonavir e 4,54 µg•h/mL/100 mg para lopinavir. Este exemplo mostra que soluções sólidas ou dispersões sólidas de inibidores de protease de HIV sem adição de tensoativo produziram uma biodisponibilidade muito pobre.

Exemplo 2

Componente	Peso%	Peso%
Ritonavir	18-22,5	20,8
Lopinavir	-	-
Copovidona (N-vinil pirrolidona / copolímero de acetato de vinila 60:40)	60-75	63,15
Span 20 (Monolaurato de sor-	5-15	-

bitano)	No total	10,00
Cremofores RH40 (oxiestearato de polioxietileno-glicerol)		
PEG 6000	0-8	5,00
Sílica Coloidal	0-3	1,04

A composição acima é processada por extrusão por fusão. A extrusão resultante pode ser utilizada como tal ou triturada e comprimida em comprimidos, preferivelmente pelo uso de auxiliares de compressão adequados tais como estearil fumarato de sódio, sílica coloidal, lactose, isomalte, silicato de cálcio, e estearato de magnésio, hidrogenofosfato de celulose ou cálcio.

Exemplo 3

Componente	Peso%
Ritonavir	4,16
Lopinavir	16,67
Copovidona (copolímero N-vinil pirrolidona / acetato de vinila 60:40)	78,17
Sílica Coloidal	1,0

Copovidona (copolímero N-vinil pirrolidona / acetato de vinila 60:40; 78,17 partes por peso) foi misturada com ritonavir (4,16 partes por peso), lopinavir (16,67 partes por peso) e sílica coloidal (1,0 parte por peso). A mis-

tura em pó foi então alimentada em um extrusor de duplo parafuso (diâmetro do parafuso 18 mm) em uma proporção de 2,0 kg/h e uma temperatura de fusão de 133°C. Uma fusão clara, completamente transparente foi alimentada em uma calandra com dois rolamentos de contra rotação tendo cavidades mutuamente complementares em suas superfícies. Comprimidos de 1080 mg foram então obtidos. Análises DSC e WAXS não revelaram qualquer evidencia do material do fármaco cristalino na formulação.

Exemplo 4

Componente	Peso%
Ritonavir	4,17
Lopinavir	16,67
Copovidona	68,17
Cremofor RH40	10,00
Sílica coloidal	1,0
Lactose monoidratada	6,0
PVP de ligação cruzada	6,0
Sílica coloidal	1,0
Estearato de magnésio	0,51

10 Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona / acetato de vinila 60:40; 68,17 partes por peso) foi misturada com Cremofor RH40 (oxiestearato de polioxietilenoglicérol; 10,00 partes por peso) em um misturador Diosna de alto corte. Os grânulos resultantes foram misturados com ritona-

vir (4,17 partes por peso), lopinavir (16,67 partes por peso) e sílica coloidal (1,00 partes por peso). A mistura em pó foi então alimentada em um extrusor Leistritz Micro 18 de duplo parafuso em uma proporção de 2,3 kg/h e uma temperatura de fusão de 126°C. O extrudado foi cortado em pedaços e permitido solidificar. Os pedaços extrudados foram triturados utilizando um triturador universal de alto impacto. O material triturado (86,49 partes por peso) foi misturado em um recipiente misturador com monidrato de lactose (6,00 partes por peso), PVP de ligação cruzada (6,00 partes por peso), sílica coloidal (1,00 parte por peso) e estearato de magnésio (0,51 partes por peso). O pó misturado foi comprimido em comprimidos de 1378,0 mg em uma prensa furadora de comprimido única Fette El. Os comprimidos foram então revestidos com filme em um recipiente de revestimento por filme (Opadry, disponível de Colorcon) em uma temperatura de 60 °C.

A biodisponibilidade da formulação foi avaliada utilizando cachorros beagle como no Exemplo 1. A AUC dose ajustada em cachorros foi 0,60 µg/h/mL/100 para ritonavir e 7,43 µg/h/mL/100 para lopinavir. Este exemplo mostra que a inclusão de um tensoativo em soluções sólidas ou dispersões sólidas de inibidores de protease de HIV aumentam a biodisponibilidade alcançada.

Exemplo 5

Componente	Peso (mg)
------------	-----------

Ritonavir	50
Lopinavir	200
Copovidona	853,8
Span 20	83,9
Sílica Coloidal	12

Copovidona (copolímero N-vinil pirrolidona/acetato de vinila 60:40; 856,8 partes por peso) foi misturada com Span 20 (monolaurato de sorbitano; 83,9 partes por peso) em um misturador de alto-corte Diosna. Os grânulos resultantes foram misturados com ritonavir (50 partes por peso), lopinavir (200 partes por peso) e sílica coloidal (12 partes por peso). A mistura em pó foi então alimentada em um extrusor de duplo parafuso (diâmetro do parafuso 18 mm) em uma proporção de 2,1 kg/h e uma temperatura de fusão de 119 °C. O extrudado foi alimentado em uma calandra com dois rolamentos de contra rotação tendo cavidades mutuamente complementares em sua superfície. Comprimidos de 1120 mg foram então obtidos.

A biodisponibilidade da formulação foi acessada utilizando cachorros beagle como no Exemplo 1. A AUC dose ajustada foi 10,88 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e 51.2 µg.h/mL/100 mg para lopinavir. Este exemplo mostra que inclusão de um tensoativo tendo um HLB de 4 a 10 em soluções sólidas ou dispersões sólidas de inibidores da protease de HIV marcadamente aumentam a biodisponibilidade alcançada.

Exemplo 6

O exemplo 5 foi repetido, entretanto, o extrudado

foi cortado em pedaços e permitido solidificar. As peças do extrudado foram moídas em um tamanho de partícula de cerca de 250 μm , utilizando um moedor universal de alto impacto. O material moído foi misturado em um recipiente misturador com
 5 estearil fumarato de sódio (12,3 partes por peso) e sílica coloidal (8,0 partes por peso) por 20 minutos. A mistura do pó foi comprimida em uma máquina rotatória de comprimido com 3 parafusos (6500 comprimidos/h). Os comprimidos foram então
 10 revestidos com filme em um recipiente de revestimento por pulverização em uma dispersão aquosa para revestimento com filme (Opadry, disponível de Colorcon) em uma temperatura de 60 °C.

A biodisponibilidade da formulação foi acessada utilizando cachorros beagles como no Exemplo 1. A AUC dose-
 15 ajustada em cachorros foi 14,24 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$ para ritonavir e 52.2 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$ para lopinavir.

Exemplo 7

Componente	Peso (mg)
Ritonavir	50
Lopinavir	200
Copovidona	841,3
Span 20	60,2
Cremonfor RH40	36,2
Sílica Coloidal	12

Copovidona (copolímero N-vinil pirrolidona/acetato

de vinila 60:40; 841,3 partes por peso) foi misturada com Cremofor RH40 (oxiestearato de polioxietilenoglicerol; 36,2 partes por peso), Span 20 (monolaurato de sorbitano; 60,2 partes por peso) em um misturador de alto-corte Diosna. Os
5 grânulos resultantes foram misturados com ritonavir (50 partes por peso), lopinavir (200 partes por peso) e sílica coloidal (12 partes por peso). A mistura em pó foi então alimentada em um extrusor de duplo parafuso (diâmetro do parafuso 18 mm) em uma proporção de 2,1 kg/h e uma temperatura
10 de fusão de 114 °C. O extrudado foi alimentado em uma calandra com dois rolamentos de contra rotação tendo cavidades mutuamente complementares em sua superfície. Comprimidos de 1120 mg foram então obtidos.

A biodisponibilidade da formulação foi acessada
15 utilizando cachorros beagle como no Exemplo 1. A AUC dose ajustada foi 10,96 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e 46,5 µg.h/mL/100 mg para lopinavir. Este exemplo mostra que a combinação de um tensoativo tendo um HLB de 4 a 10 e um tensoativo adicional pode ser utilizado com sucesso.

20 Exemplo 8

O exemplo 7 foi repetido, entretanto, o extrudado foi cortado em pedaços e permitido solidificar. As peças do extrudado foram moídas em um tamanho de partícula de cerca de 250 µm, utilizando um moedor universal de alto impacto. O
25 material moído foi misturado em um recipiente misturador com estearil fumarato de sódio (13,9 partes por peso) e sílica coloidal (7,0 partes por peso), isomalte DC100 (159,40 partes por peso) e silicato de cálcio (7,0 partes por peso) por

20 minutos. A mistura foi comprimida e então revestida com filme em um recipiente de revestimento por pulverização em uma dispersão aquosa para revestimento com filme (Opadry, disponível de Colorcon) em uma temperatura de 60 °C.

- 5 A biodisponibilidade da formulação foi acessada utilizando cachorros beagles como no Exemplo 1. A AUC dose-ajustada em cachorros foi 10,38 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e 42,7 µg.h/mL/100 mg para lopinavir.

Exemplo 9

Componente	Peso (mg)
Lopinavir	200
Copovidona	683,3
Span 40	67,2
Sílica coloidal	9,6
Estearilfumarato de sódio	7,9
Sílica Coloidal	11,3
Isomalte DC100	129,1
Dodecil sulfato de sódio	15,6

- 10 Copovidona (copolímero N-vinil pirrolidona/acetato de vinila 60:40; 683,3 partes por peso) foi misturada com Span 40 (monopalmitato de sorbitano; 67,2 partes por peso), em um misturador de alto-corte Diosna. Os grânulos resultantes foram misturados com lopinavir (200 partes por peso) e sílica coloidal (9,6 partes por peso). A mistura em pó foi
15 então alimentada em um extrusor de duplo parafuso (diâmetro

do parafuso 18 mm) em uma proporção de 2,1 kg/h e uma temperatura de fusão de 119 °C. O extrudado foi cortado em pedaços e deixado para solidificar. As peças do extrudado foram moídas utilizando um moedor universal de alto impacto. O material moído foi misturado em um recipiente misturador com estearilfumarato de sódio (7,9 partes por peso), sílica coloidal (11,3 partes por peso), isomalte DC100 (129,1 partes por peso) e dodecil sulfato de sódio (15,6 partes por peso). A mistura foi comprimida e então revestida com filme em um recipiente de revestimento por pulverização em uma dispersão aquosa para revestimento com filme (Opadry, disponível de Colorcon) em uma temperatura de 60 °C.

A biodisponibilidade da formulação foi acessada utilizando cachorros beagle como no Exemplo 1. Comprimidos correspondendo a 200 mg de lopinavir foram co-administrados aos cachorros junto com 50 mg de ritonavir. A AUC dose-ajustada do lopinavir foi 38,8 µg.h/mL/100 mg.

Exemplo 10

Componente	Peso (mg)
Ritonavir	50
Copovidona	151,5
Cremofor RH 40	24
Sílica coloidal	3,8
PEG 6000	12
Isomalte DC100	31,9
Silicato de cálcio	4,2

Copovidona (copolímero N-vinil pirrolidona/acetato de vinila 60:40; 151,5 partes por peso) foi misturada Cremofor RH40 (24 partes por peso) e PEG 6000 (12 partes por peso) em um misturador de alto-corte Diosna. Os grânulos resultantes foram misturados com ritonavir (50 partes por peso) e sílica coloidal (2,4 partes por peso). A mistura em pó foi então alimentada em um extrusor de duplo parafuso e extrudada por fusão. O extrudado foi cortado em pedaços e deixado solidificar. As peças do extrudado foram moídas utilizando um moedor universal de alto impacto. O material moído foi misturado em um recipiente misturador com sílica coloidal (1,4 partes por peso), isomalte DC100 (31,9 partes por peso) e silicato de sódio (4,2 partes por peso). A mistura foi comprimida e então revestida com filme em um recipiente de revestimento por pulverização em uma dispersão aquosa para revestimento com filme (Opadry, disponível de Colorcon) em uma temperatura de 60 °C.

Exemplo 11

Componente	Peso%
Extrusão	
Ritonavir	3,53
Lopinavir	14,11
Copovidona	57,11
Óleo de rícino hidrogenado	8,47
Polioxil 40 (Cremofor RH40)	
Dióxido coloidal de silicone	1,28

Pós extrusão	
Lactose	5,88
Crospovidona	5,88
Estearato de magnésio	0,49
Dióxido de silicone coloidal	0,55
Filme de revestimento	2,12

O material extruído foi moído, comprimido com excipientes de compressão, e revestidos. A formulação consistiu de lopinavir (200 mg/comprimido), ritonavir (50 mg/comprimido), copovidona como polímero veículo, e óleo de 5 rícino hidrogenado polioxil 40 como o tensoativo. Para compressão, excipientes de fase exterior foram adicionados ao extrudado moído. O tensoativo foi incorporado antes da extrusão por granulação com uma porção do polímero.

Exemplo 12

Componente	Peso%
Extrusão	
Ritonavir	3,48
Lopinavir	13,91
Copovidona	58,06
Óleo de rícino hidrogenado Polioxil 40 (Cremofofor RH40)	1,67
Monopalmitato de sorbitano (Span 40)	4,67
PEG 6000	0,83

Dióxido de silicone coloidal	0,84
Pós extrusão	
Isomalte	11,29
Silicato de cálcio	1,47
Estearil fumarato de sódio	0,59
Lauril sulfato de sódio	0,88
Dióxido de silicone coloidal	0,49
Filme de revestimento	1,81

A formulação de comprimido foi comprimida de misturas de pós lopinavir e ritonavir extruídas separadamente. O tensoativo foi incorporado antes da extrusão por granulação com uma porção do polímero.

Exemplo 13

Componente	Peso%
Extrusão	
Ritonavir	4,03
Lopinavir	16,10
Copovidona	68,74
Monolaurato de sorbitano (Span 20)	6,76
Dióxido coloidal de silicone	0,97
Pós extrusão	
Estearil fumarato de sódio	0,99
Dióxido de silicone coloidal	0,64
Filme de revestimento	1,77

A formulação foi preparada por moagem do extrudado, misturando com excipientes de compressão e comprimindo em comprimidos. Um revestimento de filme baseado em hidroxipropil metilcelulose aquoso foi aplicado aos comprimidos 5 compressos para aumentar a elegância farmacêutica. O tensoativo foi incorporado antes da extrusão por granulação com uma porção do polímero.

Exemplo 14

Componente	Peso%
Extrusão	
Ritonavir	3,54
Lopinavir	14,15
Copovidona	59,54
Óleo de rícino hidrogenado Polioxil 40 (Cremofores RH 40)	2,56
Monolaurato de sorbitano (Span 20)	4,26
Dióxido coloidal de silicone	0,85
Pós extrusão	
Isomalte	11,28
Silicato de cálcio	0,50
Estearil fumarato de sódio	0,98
Dióxido de silicone coloidal	0,50
Filme de revestimento	1,84

A formulação foi preparada por moagem do extrudado, misturando com excipientes de compressão e comprimindo

em comprimidos. Um revestimento de filme baseado em hidroxipropil metilcelulose aquoso foi aplicado aos comprimidos compressos para aumentar a elegância farmacêutica. O tensoativo foi incorporado antes da extrusão por granulação com uma porção do polímero.

Exemplo 15

Componente	Peso%
Extrusão	
Ritonavir	4,17
Lopinavir	16,67
Copovidona	71,17
Monolaurato de sorbitano (Span 20)	6,99
Dióxido coloidal de silicone	1,00

A formulação foi extruída na forma de um comprimido sem os passos de processamento adicionais de moagem, compressão e revestimento. A composição da formulação incluiu ritonavir, lopinavir, copovidone, tensoativo, e dióxido de silicone coloidal com as duas formulações diferindo no tipo de tensoativo utilizado. A formulação de comprimido extrudada continha monolaurato de sorbitano como o tensoativo que foi incorporado antes da extrusão por granulação com uma porção do polímero.

Exemplo 16

Componente	Peso%
Extrusão	
Ritonavir	4,17
Lopinavir	16,67
Copovidona	70,13
Óleo de rícino hidrogenado Polioxil 40 (Cremofores RH40)	3,02
Monolaurato de sorbitano (Span 20)	5,02
Dióxido coloidal de silicone	1,00

A formulação foi extruída na forma de um comprimido sem os passos de processamento adicionais de moagem, compressão e revestimento. A composição da formulação incluiu ritonavir, lopinavir, copovidone, tensoativo, e dióxido de silicone coloidal com as duas formulações diferindo no tipo de tensoativo utilizado. A formulação de comprimido extrudada continha óleo de rícino hidrogenado polioxil 40 e monolaurato de sorbitano como tensoativos. Os tensoativos foram incorporados antes da extrusão por granulação com uma porção do polímero.

A forma de dosagem foi caracterizada por uma excelente estabilidade e, em particular, exibe alta resistência contra recristalização ou decomposição do(s) ingrediente(s) ativo(s). Então, sob estocagem por 6 semanas a 40 °C e 75% de umidade (por exemplo, quando mantido em garrafas de polietileno de alta densidade (PEAD) sem dessecante), as formas de dosagem de acordo com a presente invenção não exibe qualquer sinal de cristalinidade (como evidenciado por análises

DSC ou WAXS) e continha pelo menos cerca de 98% do conteúdo do ingrediente ativo inicial (como evidenciado por análise de HPLC).

Testes de dissolução *in vitro* foram feitos em várias das formulações reveladas nos Exemplos acima. O método de teste e condições é mostrado na tabela abaixo.

Aparato:	Aparato 2 da USP (paleta)
Agitação:	75 rpm
Meio:	0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Leuril Éter)
Temperatura:	37 °C
Perfil de Tempos:	15, 30, 60, 90, 120 e 150 minutos com substituição do meio
Especificação Proposta:	Q=80% em 120 minutos

Os resultados são mostrados abaixo. A Tabela 1 mostra a média % de lopinavir liberado nos minutos para as formulações reveladas nos Exemplos 9-10 e 12-16.

Tabela 1. Média % de lopinavir dissolvida em minutos.

Exemplo No.	Média % Lopinavir Dissolvido (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

A tabela 2 mostra a média % de ritonavir dissolvido em minutos para as formulações reveladas nos Exemplos 9-10 e 12-16.

Tabela 2. Média % de ritonavir dissolvido em minutos.

Exemplo	Média % Lopinavir Dissolvido (minutos)						
No.	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

Então, em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem farmacêutica compreendendo lopinavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva,

a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* em que cerca de 20% a cerca de 30% de lopinavir é liberado de cerca de 0 a cerca de 15 minutos utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem compreendendo lopinavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* em que cerca de 20% a cerca de 30% de lopinavir é liberado de cerca de 0 a cerca de 15 minutos utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem compreendendo lopinavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* em que cerca de 43% a cerca de 63% de lopinavir é liberado de cerca de 15 a cerca de 30 minutos utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem compreendendo lopinavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* em que cerca de 61,3% a cerca de 81,7% de lopinavir é liberado de cerca de 30 a cerca de 45 minutos utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno

10 Lauril Éter) a 37 °C.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem compreendendo lopinavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* em que cerca de 75,4% a cerca de 93,2% de lopinavir é liberado de cerca de 45 a cerca de 60 minutos utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem compreendendo ritonavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* em que cerca de 19,8% a cerca de 34,4% de ritonavir é liberado de cerca de 0 a cerca de 15 minutos utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem compreendendo ritonavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* em que cerca de 41,6% a cerca de 76,5% de ritonavir é liberado de cerca de 15 a cerca de 30 minutos utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem compreendendo ritonavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de do-

sagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* em que cerca de 59,4% a cerca de 91,1% de ritonavir é liberado de cerca de 30 a cerca de 45 minutos utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem compreendendo ritonavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* em que cerca de 73,4% a cerca de 95% de ritonavir é liberado de cerca de 45 a cerca de 60 minutos utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem compreendendo lopinavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C em que:

cerca de 20% a cerca de 30% de lopinavir é liberado de cerca de 0 a cerca de 15 minutos;

cerca de 43% a cerca de 63% de lopinavir é liberado de cerca de 15 a cerca de 30 minutos;

cerca de 61,3% a cerca de 81,7% de lopinavir é liberado de cerca de 30 a cerca de 45 minutos; e

cerca de 75,4% a cerca de 93,2% de lopinavir é liberado de cerca de 45 a cerca de 60 minutos.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por

exemplo, uma forma de dosagem compreendendo ritonavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C em que:

cerca de 19,8% a cerca de 34,4% de ritonavir é liberado de cerca de 0 a cerca de 15 minutos;

cerca de 41,6% a cerca de 76,5% de ritonavir é liberado de cerca de 15 a cerca de 30 minutos;

cerca de 59,4% a cerca de 91,1% de ritonavir é liberado de cerca de 30 a cerca de 45 minutos; e

cerca de 73,4% a cerca de 95% de ritonavir é liberado de cerca de 45 a cerca de 60 minutos.

Em uma modalidade da presente invenção provê, por exemplo, uma forma de dosagem compreendendo ritonavir e lopinavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37 °C em que:

cerca de 19,8% a cerca de 34,4% de ritonavir é liberado e cerca de 20% a cerca de 30% de lopinavir é liberado de cerca de 0 a cerca de 15 minutos;

cerca de 41,6% a cerca de 76,5% de ritonavir e cerca de 43% a cerca de 63% de lopinavir é liberado de cerca de 15 a cerca de 30 minutos;

cerca de 59,4% a cerca de 91,1% de ritonavir e cerca de 61,3% a cerca de 81,7% de lopinavir é liberado de

cerca de 30 a cerca de 45 minutos; e

cerca de 73,4% a cerca de 95% de ritonavir e cerca de 75,4% a cerca de 93,2% de lopinavir é liberado de cerca de 45 a cerca de 60 minutos.

5 A fim de entender a exposição de lopinavir entre humanos recebendo a forma de dosagem da presente invenção e a cápsula de gelatina Kaletra correntemente comercializada, probabilidade de distribuições foi construída de estudos descritos acima. Foi assumido que os logaritmos naturais de
10 lopinavir C_{max} e AUC_{∞} seguido de distribuições normais com média (μ) e variância (σ^2) para cada formulação. Esses valores foram tomados de uma dose única de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg, 4 ou 5 períodos, aleatoriamente, estudos de ligação cruzada de classificação aberta em voluntários huma-
15 nos saudáveis sob condições de alimentação controlada (ou de jejum, ou de gordura moderada, ou de alta gordura). Cada estudo teve entre 48 e 63 pacientes com uma quebra entre períodos de pelo menos 7 dias. Os valores médios para C_{max} e AUC_{∞} de lopinavir sob condição de alimentação de gordura mo-
20 derada foram obtidos de valores centrais em um estudo de meta análise cruzado de bioequivalência como geralmente conhecido pelos versados na técnica. Os valores de variância para a distribuição foram obtidos da variabilidade entre paciente estimada para a forma de dosagem da presente invenção e a
25 cápsula de gelatina Kaletra correntemente comercializada utilizando o Procedimento Misturado SAS como geralmente conhecido pelos versados na técnica.

As distribuições de probabilidade de C_{max} e AUC_{∞}

de lopinavir sob condições de jejum e alimentação de alta gordura foram ajustadas utilizando os pontos estimados de Estudos C e A descritos abaixo para a forma de dosagem da presente invenção e cápsula de gelatina Kaletra correntemente comercializada. A variância para cada uma das condições de jejum e alimentação de alta gordura foram projetadas de acordo com a magnitude da variabilidade relativa àquela das condições de alimentação de gordura moderada utilizando dados de estudos A, B e C descritos abaixo em mais detalhes.

10 A probabilidade de densidade em relação a AUC_{∞} para cada formulação foi calculada baseada na média e variância utilizando a seguinte fórmula:

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

A probabilidade de distribuição de C_{max} de lopinavir foi construída da mesma forma.

15 O Estudo A foi um estudo de dose única (lopinavir/ritonavir 400/100 mg), de período cinco, aleatório, de classificação aberta, de estudo de biodisponibilidade importante nos 63 pacientes saudáveis. Os primeiros quatro períodos foram conduzidos de acordo com o desenho de ligação cruzada completo. Pacientes foram igualmente distribuídos por quatro seqüências de Regimes A, B, C e D para Períodos de 1 a 4. Cinco pacientes de cada seqüência de grupo que completou os Períodos de 1 a 4 foram escolhidos aleatoriamente para participar no Período 5 e receber o Regime E. Um intervalo de quebra de pelo menos 7 dias separando as doses dos
25 cinco períodos de estudo. Os cinco regimes foram:

Regime A: Três cápsulas de gelatina Kaletra correntemente comercializadas de lopinavir/ritonavir 133,3/33,3 mg seguindo um café da manhã de gordura moderada;

5 Regime B: Três cápsulas de gelatina Kaletra correntemente comercializadas de lopinavir/ritonavir 133,3/33,3 mg sob condições de jejum;

Regime C: Duas formas de dosagem de lopinavir/ritonavir 200/50 mg da presente invenção seguindo um café da manhã de gordura moderada;

10 Regime D: Duas formas de dosagem de lopinavir/ritonavir 200/50 mg da presente invenção seguindo condições de jejum; e

15 Regime E: Duas formas de dosagem de lopinavir/ritonavir 200/50 mg da presente invenção seguindo um café da manhã de alta gordura.

O estudo B foi um estudo de dose única (lopinavir/ritonavir 400/100 mg), de não jejum, com gordura moderada, de classificação aberta, no período quatro, aleatório, de ligação cruzada completa, de biodisponibilidade importante em 48 pacientes saudáveis. Pacientes foram aleatoriamente designados em números iguais para receber uma das quatro sequências de Regimes A, B, C e D definido como segue:

Regime A: Duas formas de dosagem de lopinavir/ritonavir 200/50 mg da presente invenção (Lote 1);

25 Regime B: Duas formas de dosagem de lopinavir/ritonavir 200/50 mg da presente invenção (Lote 2);

Regime C: Duas formas de dosagem de lopinavir/ritonavir 200/50 mg da presente invenção (Lote 3);

Regime D: Três cápsulas de gelatina Kaletra correntemente comercializadas de lopinavir/ritonavir 133,3/33,3 mg.

As doses únicas foram administradas de manhã no
5 Dia de Estudo 1 de cada período seguindo um café da manhã de gordura moderada. Um intervalo de quebra de 7 dias separou as doses dos quatro períodos de estudo.

O estudo C foi um estudo de Fase 1, de dose única, de jejum e não jejum, classificação aberta, aleatório, de
10 cinco períodos, de ligação cruzada parcial, de centro único em 56 pacientes saudáveis. O líquido Kaletra correntemente comercializado e formulações de cápsula de gelatina foram administrados para prover uma dose única de lopinavir/ritonavir 400/100 mg. Ambas as formulações foram dadas
15 sob condições de jejum e seguidas de refeições de moderada e alta gordura.

Tem sido descoberto que a forma de dosagem da presente invenção provê uma variação substancialmente inferior no C_{max} e AUC_{∞} do 5° e 95° percentil para lopinavir quando
20 administrado a um paciente se alimentado ou em jejum que a formulação de cápsula de gelatina. Isto é, a forma de dosagem da presente invenção provê uma menor ΔC_{max} e ΔAUC_{∞} do 5° e 95° percentil para lopinavir que a formulação de cápsula de gelatina Kaletra. Isto é mostrado graficamente em
25 ambas as Figuras 1 e 2 bem como numericamente nas Tabelas 3-5.

A forma de dosagem da presente invenção também provê uma variação substancialmente inferior no C_{max} e AUC_{∞}

do 25° e 75° percentil para lopinavir quando administrado a um paciente se alimentado ou em jejum que a formulação de cápsula de gelatina. Isto é, a forma de dosagem da presente invenção provê uma menor ΔC_{max} e ΔAUC_{∞} do 25° e 75° percentil para lopinavir que a formulação de cápsula de gelatina Kaletra. Isto é mostrado graficamente em ambas as Figuras 1 e 2 bem como numericamente nas Tabelas 3-5.

Tabela 3. Biodisponibilidade de lopinavir da Cápsula de Gelatina Kaletra ® v. Forma de Dosagem Reivindicada sob Condições de Jejum.

Forma de Dosagem	Percentil	AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C $_{max}$ ($\mu\text{g/mL}$)
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 de Dosagem 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

Tabela 4. Biodisponibilidade de lopinavir da Cápsula de Gelatina Kaletra ® v. Forma de Dosagem Reivindicada sob Condições de Refeição de Gordura Moderada.

Forma de Dosagem	Percentil	AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Cápsula de Gelatina	5	28,43	2,615
	25	52,9	4,433
	50	81,45	6,424
	75	125,41	9,314
	95	233,5	16,316
Forma de Dosagem 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

Tabela 5. Biodisponibilidade de lopinavir da Cápsula de Gelatina Kaletra ® v. Forma de Dosagem Reivindicada sob Condições de Refeição de Alta Gordura.

Forma de Dosagem	Percentil	AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
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 de Dosagem 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
--	----	--------	--------

Por exemplo, é mostrado na Tabela 3 que a formulação de cápsula de gelatina Kaletra provê uma ΔAUC_{∞} de 257,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ de 5° a 95° percentil, e ΔC_{max} de 20,21 $\mu\text{g/mL}$ do 5° a 95° percentil. Em contraste, a forma de dosagem da presente invenção provê uma ΔAUC_{∞} de 141,15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ de 5° a 95° percentil, e ΔC_{max} de 11,98 $\mu\text{g/mL}$ do 5° a 95° percentil.

Em outras palavras, 90% dos pacientes estudados na Tabela 3 terão uma ΔAUC_{∞} de 257,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e ΔC_{max} de 20,21 $\mu\text{g/mL}$ sob dose da formulação de cápsula de gelatina Kaletra, enquanto 90% dos pacientes estudados terão uma ΔAUC_{∞} de 141,15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e ΔC_{max} de 11,98 $\mu\text{g/mL}$ sob dose da forma de dosagem da presente invenção.

Novamente, olhando a Tabela 3, esta diferença é mais evidente no 25° a 75° percentil em que a formulação de cápsula de gelatina Kaletra provê uma ΔAUC_{∞} de 75,53 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e ΔC_{max} de 6,36 $\mu\text{g/mL}$ para 50% dos pacientes estudados. Em completo contraste, a forma de dosagem da presente invenção provê uma ΔAUC_{∞} de 52,71 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e ΔC_{max} de 4,5 $\mu\text{g/mL}$ para 50% dos pacientes estudados.

A forma de dosagem da presente invenção demonstra não efeito na comida. A proporção "X" da AUC_{∞} alimentado para AUC_{∞} em jejum para lopinavir é calculada utilizando a fórmula abaixo,

$$\frac{AUC_{\infty} \text{ (alimentado)}}{AUC_{\infty} \text{ (jejum)}} = X,$$

O cálculo é feito para cada membro individual de uma população de estudo em uma dada triagem. O valor médio é calculado pela adição de valores "X" de cada paciente e então dividindo o total pelo número dos pacientes na triagem.

5 Quando o valor "X" está na variação de cerca de 0,7 a cerca de 1,43, é determinado que a forma de dosagem não tem efeito na comida. Isto é, a forma de dosagem terá substancialmente a mesma biodisponibilidade se ela for administrada em um estômago cheio ou vazio.

10 A proporção "Y" do Cmax alimentado ou Cmax em jejum para lopinavir é calculada utilizando a fórmula abaixo,

$$\frac{\text{Cmax (alimentado)}}{\text{Cmax (jejum)}} = X,$$

O cálculo é feito para cada membro individual de uma população de estudo em uma dada triagem. O valor médio é calculado pela adição de valores "Y" de cada paciente e então dividindo o total pelo número dos pacientes na triagem. Quando o valor "Y" está na variação de cerca de 0,7 a cerca de 1,43, é determinado que a forma de dosagem não tem efeito na comida. Isto é, a forma de dosagem terá substancialmente a mesma biodisponibilidade se ela for administrada em um estômago cheio ou vazio.

A tabela 6 abaixo ilustra como os valores "X" e "Y" são calculados a partir dos membros de uma população de estudo totalizando 20 pacientes.

Tabela 6. Proporção alimentado/jejum de Cmax e AUC para pacientes individuais.

Paciente	C _{max} (alimentado) / C _{max} (jejum)	AUC _∞ (alimentado) / AUC _∞ (jejum)
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
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 pacientes (N)	20	20
Valor Total	20,82	25,55
Valor Médio	$(20,82/20)=1,04$	$(25,55/20)=1,28$

A tabela 6 mostra o valor de Cmax médio é 1,04 e o valor de AUC ∞ médio é 1,28. Esses valores estão ambos individualmente dentro da variação de cerca de 0,7 a cerca de 1,43 e mostra que a forma de dosagem da presente invenção não tem efeito com comida.

Na condução de vários estudos comparando a forma de dosagem da presente invenção para a formulação de cápsula de gelatina Kaletra correntemente comercializada ela tem também sido encontrada que a forma de dosagem da presente invenção minimiza ou elimina muitos eventos adversos. Particularmente, tem sido encontrado que a forma de dosagem da presente invenção minimiza ou elimina os eventos adversos gastrintestinais. A tabela 7 abaixo compara o número e tipos de eventos adversos nos termos de porcentagem de populações de estudo quando administrada a forma de dosagem da presente invenção versus a formulação de cápsula de gelatina Kaletra correntemente comercializada.

Tabela 7. Porcentagem da população de estudo sofrendo de evento adverso por tipo.

Tipo de evento adverso	Forma de dosagem presentemente reivindicada (% de pacientes estudados)	Formulação de cápsula de gelatina Kaletra correntemente comercializada (% de pacientes estudados)
Dor abdominal	13	20

Astenia	0	23
Dor de cabeça	13	23
Diarréia	17	50
Flatulência	4	14
Náusea	9	23
Distorção do pa- ladar	4	11

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender uma forma não dissolvida de (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilexano (ABT-378; lopinavir) em uma quantidade terapeuticamente efetiva.

2. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de adicionalmente compreender (2S, 3S, 5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil) metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil) metóxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxiexano (ritonavir).

3. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que lopinavir e ritonavir estão presente na forma de dosagem em uma proporção de 4:1.

4. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que lopinavir é uma forma amorfa.

5. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que lopinavir está em uma dispersão sólida ou uma solução sólida.

6. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um inibidor de protease de HIV não dissolvido em uma quantidade terapeuticamente efetiva em que sob administração de uma dose única do inibidor de protease a cada membro de uma população de estudo, a média de uma proporção AUC_{∞} (alimentada) sobre AUC_{∞} (jejum) para os mem-

bro da população de estudo está na variação de cerca de 0,7 a cerca de 1,43.

7. Formulação de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um inibidor de protease de HIV não dissolvido em uma quantidade terapeuticamente efetiva em que sob administração de uma dose única do inibidor de protease a cada membro de uma população de estudo, a média de uma proporção C_{max} (alimentada) sobre C_{max} (jejum) para os membros da população de estudo está na variação de cerca de 0,7 a cerca de 1,43.

8. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um inibidor de protease de HIV não dissolvido em uma quantidade terapeuticamente efetiva em que sob administração de uma dose única do inibidor de protease a cada membro de uma população de estudo, a diferença na AUC_{∞} entre um 95º percentil da população de estudo e um 5º percentil da população de estudo é menor que cerca de 180.

9. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um inibidor de protease de HIV não dissolvido em uma quantidade terapeuticamente efetiva em que sob administração de uma dose única do inibidor de protease a cada membro de uma população de estudo sob condições de jejum, a diferença no C_{max} entre o 95º percentil da população de estudo e o 5º percentil da população de estudo é menor que cerca de 15.

10. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6-9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o inibidor de protease de HIV é (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-

Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidro-
 pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilexano
 (ABT-378; lopinavir);

11. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma
 5 das reivindicações 6-9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o i-
 nibidor de protease de HIV é (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-
 Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidro-
 pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilexano
 (ABT-378; lopinavir) e a referida forma de dosagem ainda
 10 compreende (2S, 3S, 5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-
 tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-
 tiazolil) metóxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-
 hidroxixano (ritonavir).

12. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA**
 15 pelo fato de compreender lopinavir em uma quantidade tera-
 peuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo
 um perfil de dissolução *in vitro* utilizando um aparato 2 da
 USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06 M POE10LE (Polioxie-
 tileno 10 Lauril Éter) a 37°C em que:

20 cerca de 20% a cerca de 30% de lopinavir é libera-
 do de cerca de 0 a cerca de 15 minutos;

 cerca de 43% a cerca de 63% de lopinavir é libera-
 do de cerca de 15 a cerca de 30 minutos;

 cerca de 61,3% a cerca de 81,7% de lopinavir é li-
 25 berado de cerca de 30 a cerca de 45 minutos; e

 cerca de 75,4% a cerca de 93,2% de lopinavir é li-
 berado de cerca de 45 a cerca de 60 minutos.

13. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA**

pelo fato de compreender ritonavir em uma quantidade terapeuticamente efetiva, a referida forma de dosagem provendo um perfil de dissolução *in vitro* utilizando um aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06 M POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C em que:

cerca de 19,8% a cerca de 34,4% de ritonavir é liberado de cerca de 0 a cerca de 15 minutos;

cerca de 41,6% a cerca de 76,5% de ritonavir é liberado de cerca de 15 a cerca de 30 minutos;

cerca de 59,4% a cerca de 91,1% de ritonavir é liberado de cerca de 30 a cerca de 45 minutos; e

cerca de 73,4% a cerca de 95% de ritonavir é liberado de cerca de 45 a cerca de 60 minutos.

14. Método de tratamento de HIV/AIDS,
15 **CARACTERIZADO** pelo fato de administrar a um paciente em necessidade do mesmo a forma de dosagem farmacêutica conforme descrito em qualquer uma da reivindicação 1.

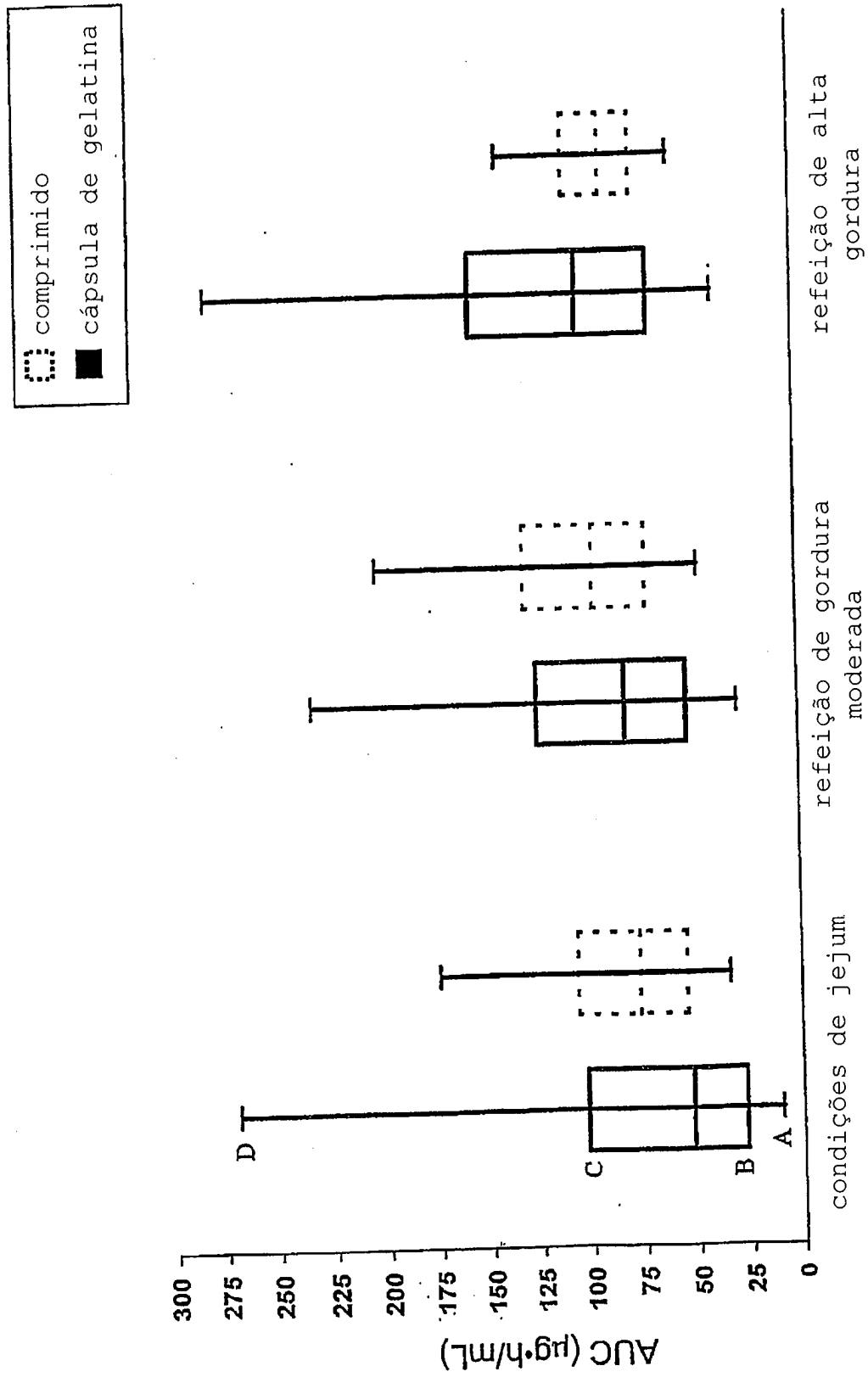


FIG.1

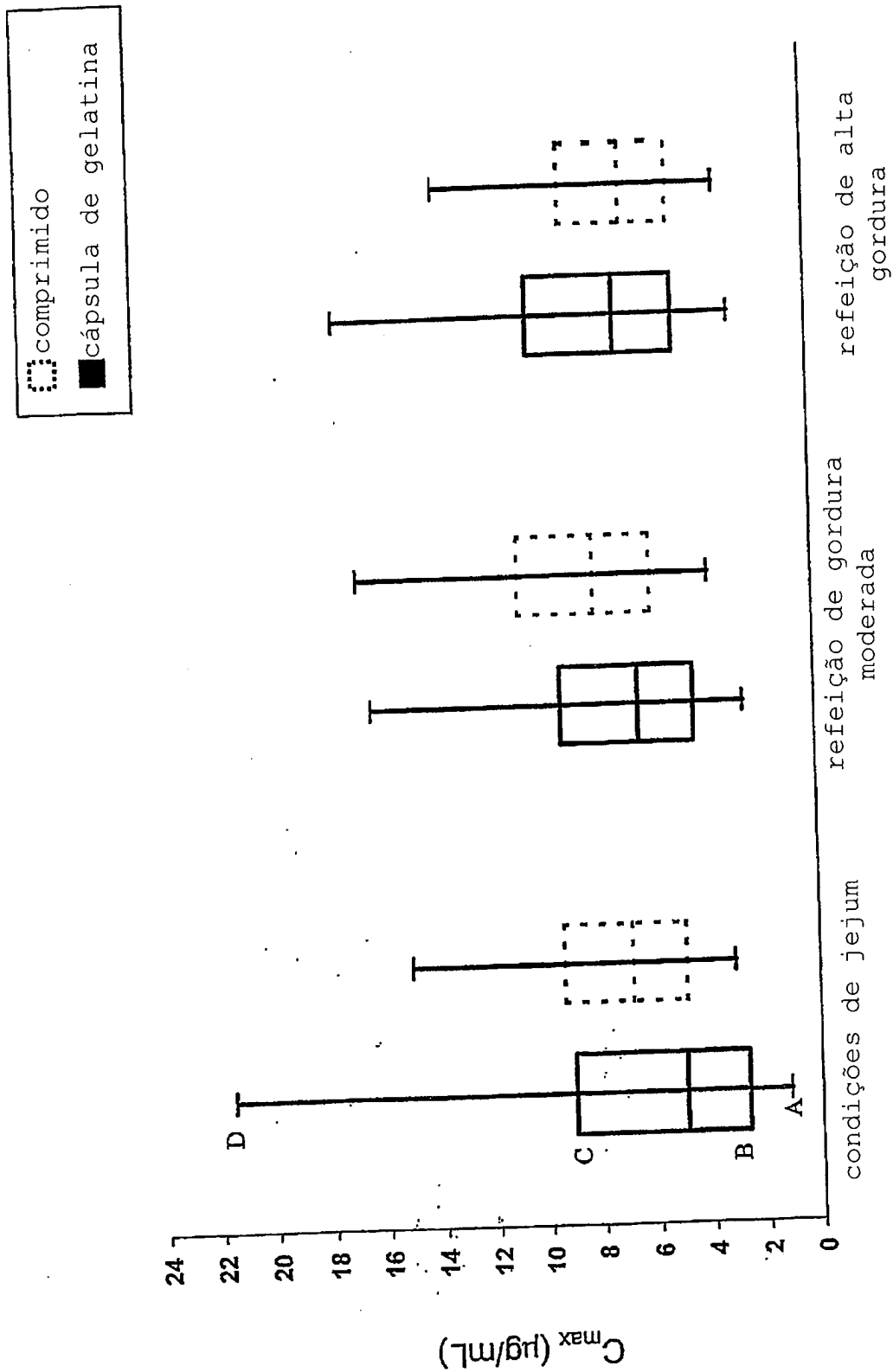


FIG.2

RESUMO"FORMULAÇÃO DE DOSAGEM FARMACÊUTICA SÓLIDA"

A presente invenção provê uma formulação de dosagem farmacêutica, e mais particularmente, uma formulação de dosagem farmacêutica compreendendo um inibidor de protease de HIV.

"Cmax" Sob Várias Condições de Refeição.

Descrição Detalhada da Invenção

Definições

O termo "AUC" é a área sob a curva tempo-concentração (AUC) extrapolada para infinito ou a AUC para o último ponto de tempo medido + (última concentração medida / taxa constante de eliminação).

O termo "Cmax" é definido como a concentração plasmática máxima observada de um ingrediente ativo.

10 "Farmaceuticamente aceitável" como aqui utilizado significa frações ou compostos que é, dentro do objetivo do inteiro julgamento médico, adequado para uso em contato com os tecidos dos humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, respostas alérgicas, e semelhantes, e
15 são comensuráveis com a razão risco/benefício razoável.

O termo "porcentagem peso" ou "porcentagem por peso" ou "p %" é definido como o peso do componente individual na formulação dividido pelo peso total de todos os componentes da formulação e então multiplicado por 100. Em alguns
20 casos onde uma formulação tem um revestimento externo, então o peso do revestimento pode ou ser incluído ou excluído no peso total.

A frase "jejuando/estado ou condição de jejum" geralmente é definida como 10 horas de abstinência de alimentação antes da dosagem e 4 horas pós-dosagem, embora aqueles
25 versados na técnica vão reconhecer vários outros tempos que podem também ser qualificados como um estado de jejum ou jejuando.

riedade de fatores incluindo a severidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, e a taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; fármacos utilizados em combinação ou coincidente com o composto específico empregado; e outros fatores conhecidos por aqueles versados na técnica nas técnicas médicas. Por exemplo, é bem conhecido na técnica começar doses do composto em níveis inferiores que o requerido para alcançar o efeito terapêutico desejado e o aumento gradual da dose até o efeito desejado ser alcançado. Tipicamente, entretanto, uma forma de dosagem terapêutica da presente invenção compreenderá de cerca de 5 a cerca de 30% por peso da forma de dosagem total, preferivelmente de cerca de 10 a cerca de 25% por peso da forma de dosagem total, de um inibidor de protease de HIV ou uma combinação de inibidores de protease de HIV. Preferivelmente, a forma de dosagem conterá entre cerca de 10 mg a cerca de 1500 mg de IP. Mais preferivelmente, a forma de dosagem compreenderá lopinavir e ritonavir em uma razão de cerca de 4:1 respectivamente. A dose preferida de lopinavir e ritonavir é 400 mg e 100 mg, respectivamente, que pode ser dividida igualmente entre formas de dosagem múltipla, preferivelmente, duas. Será entendido que múltiplas doses, tipicamente duas, podem ser dadas em um dado dia.

Formas de dosagem farmacêuticas providas aqui geralmente compreenderão um IP "não dissolvido". Em distinção

mentado e, após um período de tempo apropriado, uma dose do fármaco em um estado em jejum. O AUC_{∞} e C_{max} para ambas as condições de refeição são calculadas para cada paciente. O valor de AUC_{∞} para o estado alimentado é então dividido por AUC_{∞} para o estado em jejum para cada paciente. Os valores do paciente individual são então adicionados juntos e então divididos pelo número de pacientes completando o estudo para chegar em um valor médio de AUC_{∞} para todos os pacientes terminando o estudo. A média do valor C_{max} é calculada em uma maneira similar. Se o valor médio da razão alimentado para jejum para dos os C_{max} de pacientes ou valores AUC_{∞} em um dado estudo está dentro de 0,7 a 1,43, por exemplo, então a forma de dosagem provida para pacientes pode ser considerado capaz de administração sem considerar se o paciente está ou não em um estado alimentado ou em jejum.

Como também previamente mencionado, as formas de dosagem providas aqui têm menos variabilidade que formulações baseadas em cápsula de gelatina contendo uma forma dissolvida do fármaco ou fármacos. Esta falta de variabilidade é evidenciada e os dados de uma cápsula de gelatina comercializada contendo um IP dissolvido. Como mostrado pelas Figuras, os dados AUC_{∞} e C_{max} associados com uma modalidade da presente invenção mostra menor variação. Em particular, os gráficos são um gráfico "box e whisker" dos dados comparando as duas formulações em que o fundo de qualquer dado "whisker" (marcado A no primeiro gráfico box e whisker da Figura 1) é chamado "5° percentil", significando que 5% dos pacientes no estudo caiu abaixo o valor AUC_{∞} ou C_{max} desig-

Cremofor RH40 (oxiestearato de polioxietileno-glicerol)	0-10	-	3,02
Sílica Coloidal	0-3	1,0	1,0

Copovidona (copolímero vinil pirrolidona/acetato de vinila 60:40) foi misturado com ritonavir (4,17 partes por peso), lopinavir (16,67 partes por peso) e sílica coloidal (1,0 parte por peso). A mistura em pó foi então alimentada em um extrusor de duplo parafuso (diâmetro do parafuso 18 mm) em uma razão de 2,9 kg/h e uma temperatura de fusão de 133°C. O fundido claro, completamente transparente foi alimentado a uma calandra com dois rolamentos de contra-rotação tendo cavidades mutuamente complementares nas suas superfícies. Comprimidos de 1080 mg foram então obtidos. Análises DSC e WAXS não revelaram qualquer evidência de material de fármaco cristalino na formulação.

A biodisponibilidade da formulação foi acessada utilizando cachorros beagle (sexos misturados, pesando aproximadamente 10 kg) que receberam uma dieta balanceada com 27% de gordura e foi permitidos beber água livremente. Cada cachorro recebeu uma dose subcutânea de 100 µg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes da dose. Uma dose única correspondente a cerca de 200 mg de lopinavir, cerca de 50 mg de ritonavir, ou cerca de 200 mg de lopinavir e cerca de 50 mg ritonavir, respectivamente, foi administrado a cada cachorro. A dose foi seguida por aproximadamente 10 milili-

tura em pó foi então alimentada em um extrusor de duplo parafuso (diâmetro do parafuso 18 mm) em uma razão de 2,0 kg/h e uma temperatura de fusão de 133°C. Uma fusão clara, completamente transparente foi alimentada em uma calandra com dois rolamentos de contra rotação tendo cavidades mutuamente complementares em suas superfícies. Comprimidos de 1080 mg foram então obtidos. Análises DSC e WAXS não revelaram qualquer evidência do material do fármaco cristalino na formulação.

Exemplo 4

Componente	Peso%
Ritonavir	4,17
Lopinavir	16,67
Copovidona	68,17
Cremofor RH40	10,00
Sílica coloidal	1,0
Lactose monoidratada	6,0
PVP de ligação cruzada	6,0
Sílica coloidal	1,0
Estearato de magnésio	0,51

10

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona / acetato de vinila 60:40; 68,17 partes por peso) foi misturada com Cremofor RH40 (oxiestearato de polioxietilenoglicérol; 10,00 partes por peso) em um misturador Diosna de alto corte. Os grânulos resultantes foram misturados com ritona-

vir (4,17 partes por peso), lopinavir (16,67 partes por peso) e sílica coloidal (1,00 partes por peso). A mistura em pó foi então alimentada em um extrusor Leistritz Micro 18 de duplo parafuso em uma razão de 2,3 kg/h e uma temperatura de fusão de 126°C. O extrudado foi cortado em pedaços e permitido solidificar. Os pedaços extrudados foram triturados utilizando um triturador universal de alto impacto. O material triturado (86,49 partes por peso) foi misturado em um recipiente misturador com monoidrato de lactose (6,00 partes por peso), PVP de ligação cruzada (6,00 partes por peso), sílica coloidal (1,00 parte por peso) e estearato de magnésio (0,51 partes por peso). O pó misturado foi comprimido em comprimidos de 1378,0 mg em uma prensa furadora de comprimido única Fette El. Os comprimidos foram então revestidos com filme em um recipiente de revestimento por filme (Opadry, disponível de Colorcon) em uma temperatura de 60 °C.

A biodisponibilidade da formulação foi avaliada utilizando cachorros beagle como no Exemplo 1. A AUC dose ajustada em cachorros foi 0,60 µg/h/mL/100 para ritonavir e 7,43 µg/h/mL/100 para lopinavir. Este exemplo mostra que a inclusão de um tensoativo em soluções sólidas ou dispersões sólidas de inibidores de protease de HIV aumentam a biodisponibilidade alcançada.

Exemplo 5

Componente	Peso (mg)
Ritonavir	50

Lopinavir	200
Copovidona	853,8
Span 20	83,9
Sílica Coloidal	12

Copovidona (copolímero N-vinil pirrolidona/acetato de vinila 60:40; 856,8 partes por peso) foi misturada com Span 20 (monolaurato de sorbitano; 83,9 partes por peso) em um misturador de alto-corte Diosna. Os grânulos resultantes
5 foram misturados com ritonavir (50 partes por peso), lopinavir (200 partes por peso) e sílica coloidal (12 partes por peso). A mistura em pó foi então alimentada em um extrusor de duplo parafuso (diâmetro do parafuso 18 mm) em uma razão de 2,1 kg/h e uma temperatura de fusão de 119 °C. O extrudado
10 do foi alimentado em uma calandra com dois rolamentos de contra rotação tendo cavidades mutuamente complementares em sua superfície. Comprimidos de 1120 mg foram então obtidos.

A biodisponibilidade da formulação foi acessada utilizando cachorros beagle como no Exemplo 1. A AUC dose
15 ajustada foi 10,88 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e 51.2 µg.h/mL/100 mg para lopinavir. Este exemplo mostra que inclusão de um tensoativo tendo um HLB de 4 a 10 em soluções sólidas ou dispersões sólidas de inibidores da protease de HIV marcadamente aumentam a biodisponibilidade alcançada.

20

Exemplo 6

O exemplo 5 foi repetido, entretanto, o extrudado

de vinila 60:40; 841,3 partes por peso) foi misturada com Cremofor RH40 (oxiestearato de polioxietilenoglicerol; 36,2 partes por peso), Span 20 (monolaurato de sorbitano; 60,2 partes por peso) em um misturador de alto-corte Diosna. Os
5 grânulos resultantes foram misturados com ritonavir (50 partes por peso), lopinavir (200 partes por peso) e sílica coloidal (12 partes por peso). A mistura em pó foi então alimentada em um extrusor de duplo parafuso (diâmetro do parafuso 18 mm) em uma razão de 2,1 kg/h e uma temperatura de
10 fusão de 114 °C. O extrudado foi alimentado em uma calandra com dois rolamentos de contra rotação tendo cavidades mutuamente complementares em sua superfície. Comprimidos de 1120 mg foram então obtidos.

A biodisponibilidade da formulação foi acessada
15 utilizando cachorros beagle como no Exemplo 1. A AUC dose ajustada foi 10,96 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e 46,5 µg.h/mL/100 mg para lopinavir. Este exemplo mostra que a combinação de um tensoativo tendo um HLB de 4 a 10 e um tensoativo adicional pode ser utilizado com sucesso.

20 Exemplo 8

O exemplo 7 foi repetido, entretanto, o extrudado foi cortado em pedaços e permitido solidificar. As peças do extrudado foram moídas em um tamanho de partícula de cerca de 250 µm, utilizando um moedor universal de alto impacto. O
25 material moído foi misturado em um recipiente misturador com estearil fumarato de sódio (13,9 partes por peso) e sílica coloidal (7,0 partes por peso), isomalte DC100 (159,40 partes por peso) e silicato de cálcio (7,0 partes por peso) por

do parafuso 18 mm) em uma razão de 2,1 kg/h e uma temperatura de fusão de 119 °C. O extrudado foi cortado em pedaços e deixado para solidificar. As peças do extrudado foram moídas utilizando um moedor universal de alto impacto. O material

5 moído foi misturado em um recipiente misturador com estearilfumarato de sódio (7,9 partes por peso), sílica coloidal (11,3 partes por peso), isomalte DC100 (129,1 partes por peso) e dodecil sulfato de sódio (15,6 partes por peso). A mistura foi comprimida e então revestida com filme em um re-

10 cipiente de revestimento por pulverização em uma dispersão aquosa para revestimento com filme (Opadry, disponível de Colorcon) em uma temperatura de 60 °C.

A biodisponibilidade da formulação foi acessada utilizando cachorros beagle como no Exemplo 1. Comprimidos

15 correspondendo a 200 mg de lopinavir foram co-administrados aos cachorros junto com 50 mg de ritonavir. A AUC dose-ajustada do lopinavir foi 38,8 µg.h/mL/100 mg.

Exemplo 10

Componente	Peso (mg)
Ritonavir	50
Copovidona	151,5
Cremofor RH 40	24
Sílica coloidal	3,8
PEG 6000	12
Isomalte DC100	31,9
Silicato de cálcio	4,2

	95	141,67	13,683
--	----	--------	--------

Por exemplo, é mostrado na Tabela 3 que a formulação de cápsula de gelatina Kaletra provê uma ΔAUC_{∞} de 257,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ de 5° a 95° percentil, e ΔC_{max} de 20,21 $\mu\text{g/mL}$ do 5° a 95° percentil. Em contraste, a forma de dosagem da presente invenção provê uma ΔAUC_{∞} de 141,15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ de 5° a 95° percentil, e ΔC_{max} de 11,98 $\mu\text{g/mL}$ do 5° a 95° percentil.

Em outras palavras, 90% dos pacientes estudados na Tabela 3 terão uma ΔAUC_{∞} de 257,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e ΔC_{max} de 20,21 $\mu\text{g/mL}$ sob dose da formulação de cápsula de gelatina Kaletra, enquanto 90% dos pacientes estudados terão uma ΔAUC_{∞} de 141,15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e ΔC_{max} de 11,98 $\mu\text{g/mL}$ sob dose da forma de dosagem da presente invenção.

Novamente, olhando a Tabela 3, esta diferença é mais evidente no 25° a 75° percentil em que a formulação de cápsula de gelatina Kaletra provê uma ΔAUC_{∞} de 75,53 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e ΔC_{max} de 6,36 $\mu\text{g/mL}$ para 50% dos pacientes estudados. Em completo contraste, a forma de dosagem da presente invenção provê uma ΔAUC_{∞} de 52,71 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e ΔC_{max} de 4,5 $\mu\text{g/mL}$ para 50% dos pacientes estudados.

A forma de dosagem da presente invenção demonstra não efeito na comida. A razão "X" da AUC_{∞} alimentado para AUC_{∞} em jejum para lopinavir é calculada utilizando a fórmula abaixo,

$$\frac{AUC_{\infty} \text{ (alimentado)}}{AUC_{\infty} \text{ (jejum)}} = X,$$

O cálculo é feito para cada membro individual de uma população de estudo em uma dada triagem. O valor médio é calculado pela adição de valores "X" de cada paciente e então dividindo o total pelo número dos pacientes na triagem.

5 Quando o valor "X" está na variação de cerca de 0,7 a cerca de 1,43, é determinado que a forma de dosagem não tem efeito na comida. Isto é, a forma de dosagem terá substancialmente a mesma biodisponibilidade se ela for administrada em um estômago cheio ou vazio.

10 A razão "Y" do Cmax alimentado ou Cmax em jejum para lopinavir é calculada utilizando a fórmula abaixo,

$$\frac{\text{Cmax (alimentado)}}{\text{Cmax (jejum)}} = X,$$

15 O cálculo é feito para cada membro individual de uma população de estudo em uma dada triagem. O valor médio é calculado pela adição de valores "Y" de cada paciente e então dividindo o total pelo número dos pacientes na triagem. Quando o valor "Y" está na variação de cerca de 0,7 a cerca de 1,43, é determinado que a forma de dosagem não tem efeito
20 na comida. Isto é, a forma de dosagem terá substancialmente a mesma biodisponibilidade se ela for administrada em um estômago cheio ou vazio.

A tabela 6 abaixo ilustra como os valores "X" e "Y" são calculados a partir dos membros de uma população de
25 estudo totalizando 20 pacientes.

Tabela 6. Razão alimentado/jejum de Cmax e AUC para pacientes individuais.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender uma forma não dissolvida de (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilexano (ABT-378; lopinavir) em uma quantidade terapeuticamente eficaz.

2. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de adicionalmente compreender (2S, 3S, 5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metóxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxiexano (ritonavir).

3. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que lopinavir e ritonavir estão presentes na forma de dosagem em uma razão de 4:1.

4. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que lopinavir é uma forma amorfa.

5. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que lopinavir está em uma dispersão sólida ou uma solução sólida.

6. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um inibidor de protease de HIV não dissolvido em uma quantidade terapeuticamente eficaz em que sob administração de uma dose única do inibidor de protease a cada membro de uma população de estudo, a média de uma razão AUC_{∞} (alimentada) sobre AUC_{∞} (jejum) para os membros

da população de estudo está na variação de cerca de 0,7 a cerca de 1,43.

7. Formulação de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um inibidor de protease de HIV não dissolvido em uma quantidade terapêuticamente eficaz em que sob administração de uma dose única do inibidor de protease a cada membro de uma população de estudo, a média de uma razão C_{max} (alimentada) sobre C_{max} (jejum) para os membros da população de estudo está na variação de cerca de 0,7 a cerca de 1,43.

8. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um inibidor de protease de HIV não dissolvido em uma quantidade terapêuticamente eficaz em que sob administração de uma dose única do inibidor de protease a cada membro de uma população de estudo, a diferença na AUC_{∞} entre um 95º percentil da população de estudo e um 5º percentil da população de estudo é menor que cerca de 180.

9. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um inibidor de protease de HIV não dissolvido em uma quantidade terapêuticamente efetiva em que sob administração de uma dose única do inibidor de protease a cada membro de uma população de estudo sob condições de jejum, a diferença no C_{max} entre o 95º percentil da população de estudo e o 5º percentil da população de estudo é menor que cerca de 15.

10. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6-9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o inibidor de protease de HIV é (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-

Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidro-
 pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilexano
 (ABT-378; lopinavir).

11. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma
 5 das reivindicações 6-9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o
 inibidor de protease de HIV é (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-
 Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidro-
 pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilexano
 (ABT-378; lopinavir) e a referida forma de dosagem ainda
 10 compreende (2S, 3S, 5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-
 tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-
 tiazolil)metóxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-
 hidroxixano (ritonavir).

12. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA**
 15 pelo fato de compreender lopinavir em uma quantidade
 terapeuticamente eficaz, a referida forma de dosagem
 provendo um perfil de dissolução *in vitro* utilizando um
 aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06 M
 POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C em que:

20 cerca de 20% a cerca de 30% de lopinavir é
 liberado de cerca de 0 a cerca de 15 minutos;

cerca de 43% a cerca de 63% de lopinavir é
 liberado de cerca de 15 a cerca de 30 minutos;

cerca de 61,3% a cerca de 81,7% de lopinavir é
 25 liberado de cerca de 30 a cerca de 45 minutos; e

cerca de 75,4% a cerca de 93,2% de lopinavir é
 liberado de cerca de 45 a cerca de 60 minutos.

13. Forma de dosagem farmacêutica, **CARACTERIZADA**

pelo fato de compreender ritonavir em uma quantidade
terapeuticamente eficaz, a referida forma de dosagem
provendo um perfil de dissolução *in vitro* utilizando um
aparato 2 da USP (paleta) a 75 rpm com um meio 0,06 M
5 POE10LE (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C em que:

cerca de 19,8% a cerca de 34,4% de ritonavir é
liberado de cerca de 0 a cerca de 15 minutos;

cerca de 41,6% a cerca de 76,5% de ritonavir é
liberado de cerca de 15 a cerca de 30 minutos;

10 cerca de 59,4% a cerca de 91,1% de ritonavir é
liberado de cerca de 30 a cerca de 45 minutos; e

cerca de 73,4% a cerca de 95% de ritonavir é
liberado de cerca de 45 a cerca de 60 minutos.

14. Uso de uma forma de dosagem farmacêutica,
15 conforme definida em qualquer uma da reivindicação 1,
CARACTERIZADO pelo fato de ser na preparação de um
medicamento para o tratamento de HIV/AIDS.

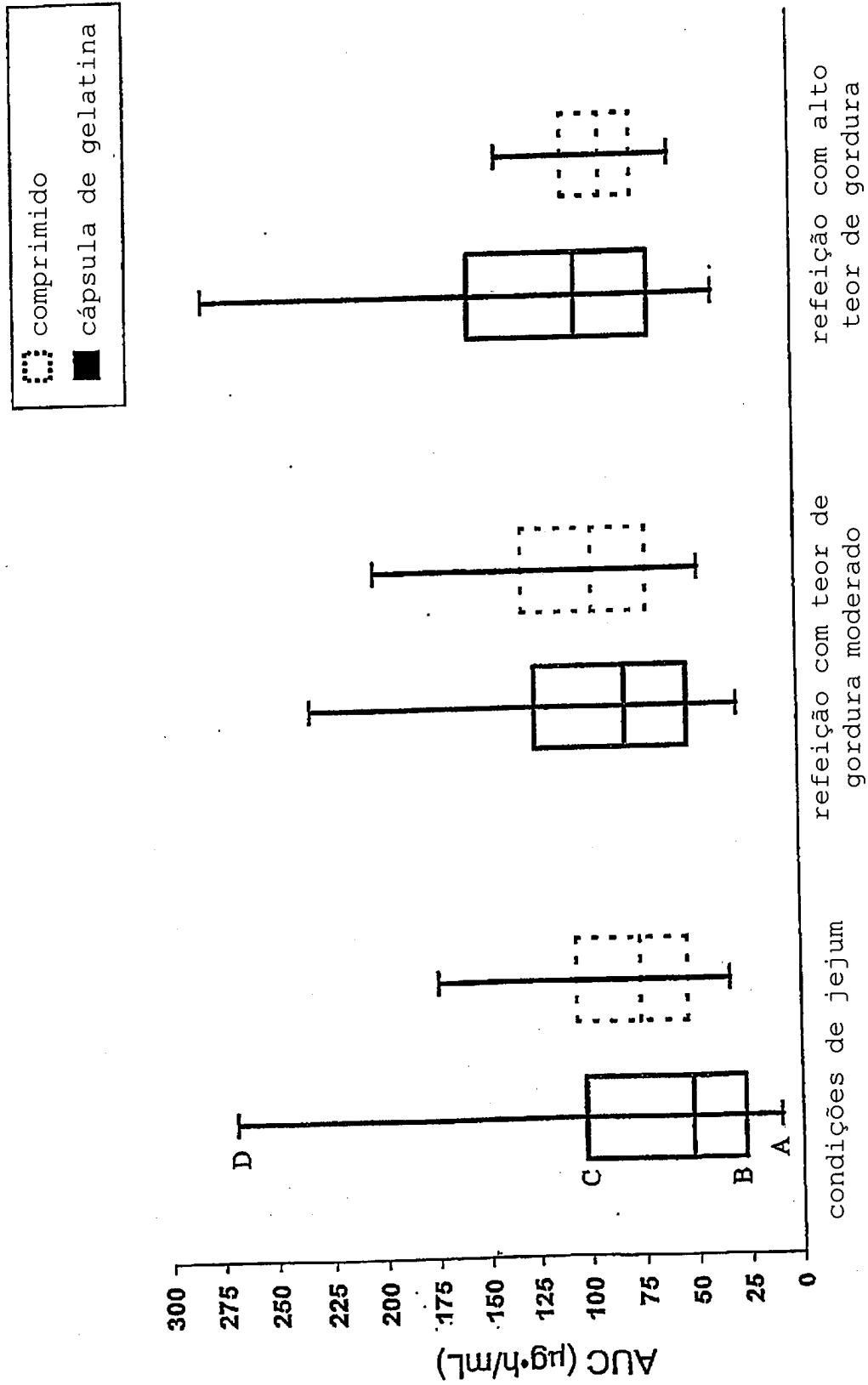


FIG.1

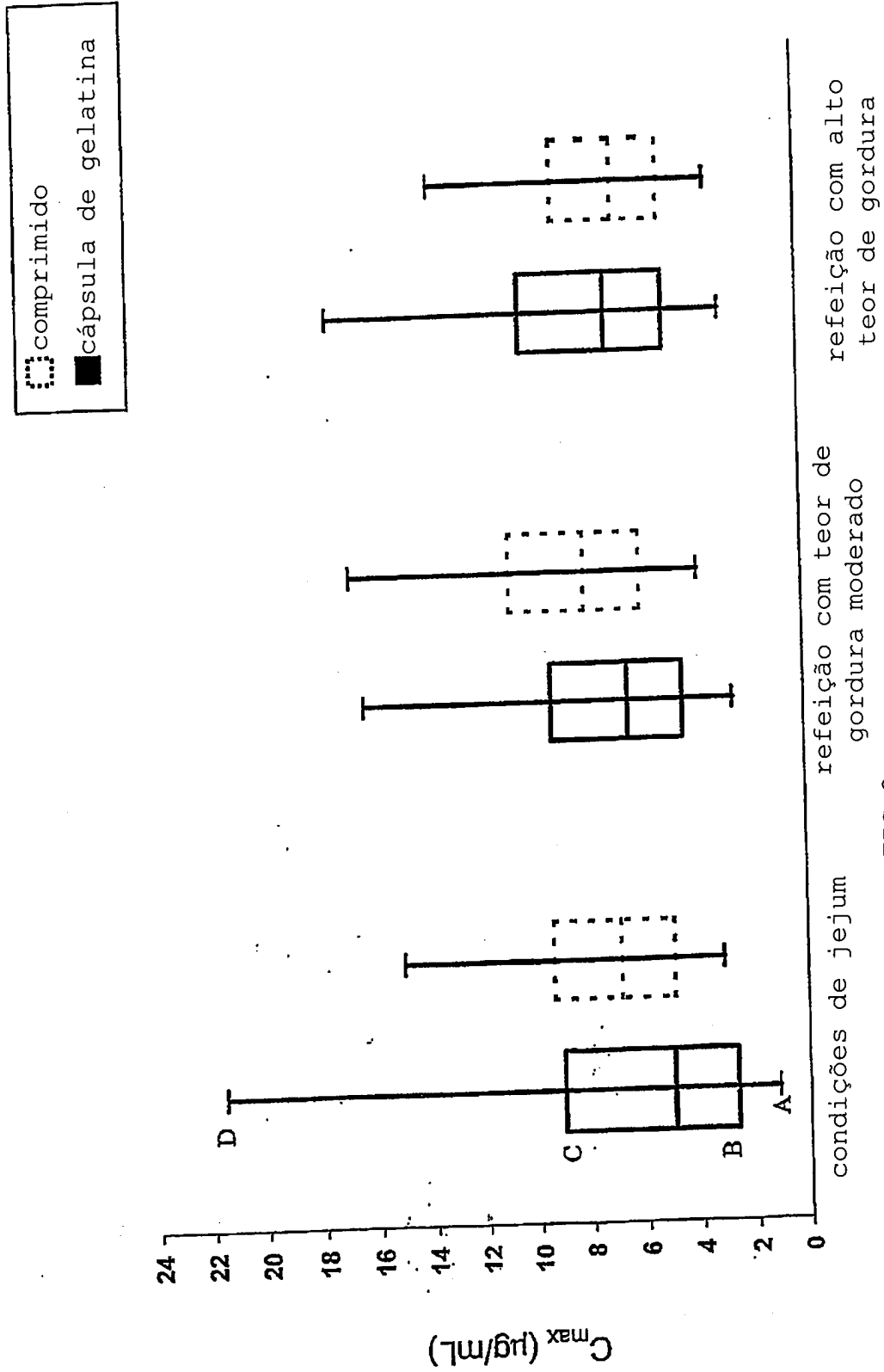


FIG.2