



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

(21) **PI 0715582-4 A2**



(22) Data de Depósito: 17/07/2007
(43) Data da Publicação: 26/03/2013
(RPI 2203)

(51) Int.Cl.:

A61K 9/20
A61K 9/14
A61K 47/14
A61K 47/22
A61K 31/513
A61K 31/427

(54) Título: MATERIAL PARTICULADO DE BIOMASSA SÓLIDA, E, PROCESSOS PARA PREPARAR O MESMO E PARA PREPARAR UM BIOLÍQUIDO A PARTIR DE UM MATERIAL DE BIOMASSA SÓLIDA

(30) Prioridade Unionista: 19/07/2006 EP 06015076.0, 19/07/2006 US 60/832074

(73) Titular(es): Abbott Gmbh & CO. KG

(72) Inventor(es): Bernd Liepold, Christoph Schmidt, Jörg Breitenbach, Jörg Rosenberg, Kennan Marsh, Ute Lander

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007057392 de 17/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/009689de 24/01/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO SOLUBILIZANTE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA, E MÉTODO DE PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA. Uma composição solubilizante farmaceuticamente aceitável contendo (i) pelo menos um composto de tocoferil tendo um componente de polialquilenoglicol e (ii) pelo menos um monoéster de ácido graxo de alquilenoglicol, é apresentada. A composição solubilizante é útil na fabricação de uma forma de dosagem farmacêutica que compreende uma mistura processada em fusão de pelo menos um ingrediente ativo, pelo menos um polímero farmaceuticamente aceitável. O(s) ingrediente(s) ativo(s) pode(m) ser inibidor(es) da HIV protease. A composição solubilizante intensifica a biodisponibilidade do ingrediente ativo após o aporte oral.

“COMPOSIÇÃO SOLUBILIZANTE FARMACEUTICAMENTE
ACEITÁVEL, FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA, E, MÉTODO
DE PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA”

5 A presente invenção diz respeito a uma composição
solubilizante farmaceuticamente aceitável e formas de dosagem farmacêutica
contendo a mesma.

Uma medida da utilidade potencial de uma forma de dosagem
oral de um agente farmacêutico é a biodisponibilidade observada após a
administração oral da forma de dosagem. Vários fatores podem afetar a
10 biodisponibilidade de uma droga quando administrada oralmente. Estes
fatores incluem a solubilidade aquosa, a absorção da droga em todo o trato
gastrointestinal, a intensidade da dosagem e o efeito da primeira passagem. A
solubilidade aquosa é um dos mais importantes destes fatores.

15 Por uma variedade de razões, tais como a complacência do
paciente e o mascaramento do sabor, uma forma de dosagem sólida é
usualmente preferida sobre uma forma de dosagem líquida. Na maioria dos
casos, entretanto, as formas de dosagem sólida oral de uma droga proporciona
uma biodisponibilidade menor do que as soluções orais da droga.

20 Tem havido tentativas para melhorar a biodisponibilidade
proporcionada pelas formas de dosagem sólidas mediante a formação de
soluções sólidas da droga. As soluções sólidas são sistemas físicos preferidos
porque os seus componentes facilmente formam soluções líquidas quando em
contato com um meio líquido, tal como o suco gástrico. A facilidade de
dissolução pode ser atribuída, pelo menos em parte, ao fato de que a energia
25 requerida para a dissolução dos componentes de uma solução sólida é menor
do que aquela necessária para a dissolução dos componentes de uma fase
sólida cristalina ou microcristalina. É, entretanto, importante que a droga
liberada da solução sólida permaneça solubilizado na água nos fluidos
aquosos do trato gastrointestinal; de outra forma, a droga pode precipitar-se no

trato gastrointestinal, resultando em baixa biodisponibilidade.

5 A WO 01/00175 apresenta formas de dosagem farmacêutica mecanicamente estáveis, que são soluções sólidas dos ingredientes ativos em uma matriz de agentes auxiliares. A matriz contém um homopolímero ou um copolímero de N-vinil pirrolidona e um tensoativo líquido ou semi-sólido.

A WO 01/91727 apresenta uma formulação de substância ativa auto-emulsificante compreendendo pelo menos uma substância ativa e uma base de formulação que inclui um componente lipídico, um componente aglutinante e agentes auxiliares opcionalmente adicionais.

10 A WO 00/57854 apresenta formas de dosagem farmacêutica mecanicamente estáveis para administração peroral, que contêm pelo menos um composto ativo, pelo menos um auxiliar formador de matriz termoplasticamente moldável, e mais do que 10% e até 40% em peso de uma substância tensoativa que tenha um HLB entre 2 e 18, seja líquida em 20°C,
15 ou tenha um ponto de escoamento entre 20 e 50°C.

A WO 2005/039551 apresenta uma forma de dosagem farmacêutica sólida que proporciona biodisponibilidade oral melhorada para inibidores da HIV protease. A forma de dosagem compreende uma dispersão sólida de pelo menos um inibidor da HIV protease e pelo menos um polímero
20 solúvel em água farmaceuticamente aceitável e pelo menos um tensoativo farmaceuticamente aceitável, referido polímero solúvel em água farmaceuticamente aceitável tendo uma Tg de pelo menos cerca de 50°C. De preferência, o tensoativo farmaceuticamente aceitável tem um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10.

25 A U.S. 2005/0208082 apresenta uma composição solubilizante compreendendo uma mistura de TPGS de vitamina E e ácido linoleico. A composição solubilizante é usada para dispersar um lipófilo em uma fase aquosa. O lipófilo pode ser um lipófilo terapeuticamente eficaz, tal como as vitaminas lipofílicas, a coenzima Q10, carotenóides, ácido alfa-lipóico, ácidos

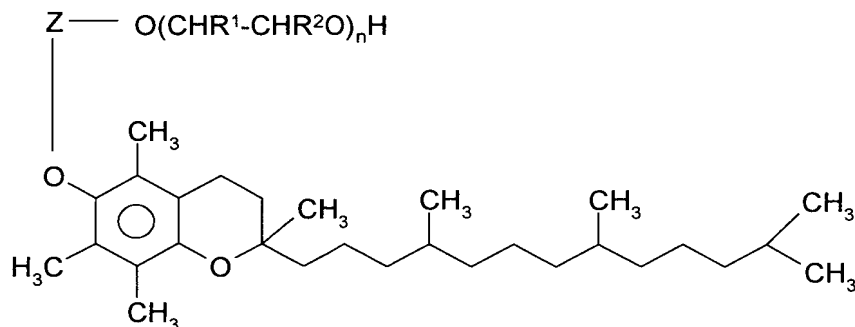
graxos essenciais.

A U.S. 2005/0236236 apresenta composições farmacêuticas para administração das drogas hidrofóbicas, particularmente esteróides. As composições farmacêuticas incluem uma droga hidrofóbica, uma substância de vitamina E e um tensoativo. A referência reivindica um efeito sinérgico entre a droga hidrofóbica e a substância de vitamina E.

Existe uma necessidade contínua do desenvolvimento de formas de dosagem sólidas orais melhorada de ingredientes ativos fracamente solúveis em água, que proporcionem biodisponibilidade oral adequada e estabilidade.

A invenção proporciona uma composição solubilizante farmacêuticamente aceitável compreendendo (i) pelo menos um composto de tocoferil tendo um componente de polialquilenoglicol (preferivelmente um componente de polietileno tendo um peso molecular na faixa de 200 a 6000) e (ii) pelo menos um monoéster de ácido graxo de alquilenoglicol ou mistura de mono-e diéster de ácido graxo de alquilenoglicol.

Em geral, o composto de tocoferil corresponde à fórmula abaixo:



em que Z é um grupo de ligação, R¹ e R² são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila C₁-C₄, e n é um número inteiro de 5 a 100, preferivelmente de 10 a 50. Tipicamente, Z é o resíduo de um ácido dibásico alifático tal como o ácido glutárico, succínico ou adípico. Preferivelmente, R¹ e R² são ambos hidrogênio.

O composto de tocoferil preferido é o succinato de polietileno

glicol de alfa-tocoferil, o qual é comumente abreviado como TPGS de vitamina E. O TPGS de vitamina E é uma forma solúvel em água de vitamina E de fonte natural preparada pela esterificação do succinato de ácido d-alfa-tocoferil com polietileno glicol 1000. O TPGS de vitamina E é disponível da Eastman Chemical Company, Kingsport, TN, USA, e é listado na farmacopéia dos Estados Unidos (NF).

O monoéster de ácido graxo de alquilenoglicol preferido é um monoéster de ácido graxo de propileno glicol, tal como o monolaurato de propileno glicol (disponível sob o nome comercial de LAUROGLYCOL® da Gattefossé, França). Os produtos de monoéster de ácido láurico de propileno glicol comercialmente disponíveis consistem de uma mistura de mono-e dilaurato. Dois produtos de monolaurato de propileno glicol são especificados na Farmacopéia Européia (com as referências de “tipo I” e “tipo II”, respectivamente). Ambos os tipos são adequados para realizar a presente invenção, com o monolaurato de propileno glicol “tipo I” sendo o mais preferido. Este produto de “tipo I” tendo um valor de HLB de cerca de 4 consiste de uma mistura tendo entre 45 e até 70% de monolaurato, e entre 30 e até 55% de dilaurato. O produto do “tipo II” é especificado de acordo com a Farmacopéia Européia como tendo um mínimo de 90% de monolaurato e um máximo de 10% de dilaurato.

Quando uma mistura de mono-e diéster de ácido graxo de alquilenoglicol é empregada, esta preferivelmente contém pelo menos 40% em peso do monoéster, especialmente 45 a 95% em peso, em relação ao peso da mistura de ésteres.

Preferivelmente, a relação em peso do composto de tocoferil com o monoéster de ácido graxo de alquilenoglicol (ou mistura do mono-e diéster de ácido graxo de alquilenoglicol) está na faixa de 9:1 a 1:9, em particular de 5:1 a 1:5.

Em um segundo aspecto, a invenção fornece uma forma de

dosagem farmacêutica que compreende uma mistura processada em fusão de pelo menos um ingrediente ativo, pelo menos um polímero farmaceuticamente aceitável e uma composição solubilizante, a composição solubilizante compreendendo (i) pelo menos um composto de tocoferil tendo
5 um componente de polialquilenoglicol e (ii) pelo menos uma mistura de monoéster de ácido graxo de alquilenoglicol de mono-e diéster de ácido graxo de alquilenoglicol.

Em geral, as formas de dosagem da invenção compreendem, em relação ao peso da mistura processada em fusão, de cerca de 0,5 a 40% em
10 peso de um ingrediente ativo ou uma combinação de ingrediente(s) ativo(s), 40 a 99% em peso do polímero farmaceuticamente aceitável (ou qualquer combinação de tais polímeros), 0,5 a 20% em peso da composição solubilizante, e de 0 a 15% em peso de aditivos.

Formas de dosagem preferidas da invenção compreendem, em
15 relação ao peso da mistura processada em fusão, de cerca de 15 a 40% em peso (preferivelmente de 25 a 36% em peso, o mais preferível de 28 a 35% em peso) de um ingrediente ativo ou de uma combinação de ingrediente(s) ativo(s), 40 a 70% em peso (preferivelmente 50 a 60% em peso) do polímero farmaceuticamente aceitável (ou qualquer combinação de tais polímeros), 4 a
20 20% em peso (preferivelmente 5 a 10% em peso) da composição solubilizante, e 0 a 15% em peso dos aditivos.

Especialmente quando os ingredientes ativos altamente eficientes sejam de interesse, as formas de dosagem da invenção podem compreender, em relação ao peso da mistura processada em fusão, de cerca de
25 0,5 a 15% em peso (preferivelmente de 2 a 10% em peso) de um ingrediente ativo ou uma combinação de ingrediente(s) ativo(s), 60 a 99% em peso (preferível 70 a 95% em peso) do polímero farmaceuticamente aceitável (ou de qualquer combinação de tais polímeros), 0,5 a 15% em peso (preferivelmente 3 a 10% em peso) da composição solubilizante, e 0 a 15%

em peso dos aditivos.

Na forma de dosagem da invenção, o ingrediente ativo se acha presente como uma dispersão sólida ou, preferivelmente, como uma solução sólida. A expressão “dispersão sólida” define um sistema em um estado sólido (em oposição a um estado líquido ou gasoso) compreendendo pelo menos dois componentes, em que um componente é disperso uniformemente na totalidade do outro componente ou componentes. Por exemplo, o ingrediente ativo ou a combinação dos ingredientes ativos é dispersa em uma matriz compreendida do(s) polímero(s) farmacêuticamente aceitável(is) e dos solubilizantes farmacêuticamente aceitáveis. A expressão “dispersão sólida” inclui sistemas tendo partículas pequenas, tipicamente de menos do que 1 μm de diâmetro, de uma fase dispersa em outra fase. Quando referida dispersão dos componentes seja tal que o sistema seja química e fisicamente uniforme ou homogêneo completamente, ou consista de uma fase (como definida na termodinâmica), uma tal dispersão sólida será denominada uma “solução sólida” ou uma “solução vítrea”. Uma solução vítrea é um sistema vítreo homogêneo em que um soluto é dissolvido em um solvente vítreo. As soluções vítreas e as soluções sólidas são sistemas físicos preferidos. Estes sistemas não contêm quaisquer quantidades significativas de ingredientes ativos em seu estado cristalino ou microcristalino, como evidenciado por análise térmica (DSC) ou análise de difração de raios-X (WAXS).

Os ingredientes ativos usados no processo de acordo com a presente invenção são agentes biologicamente ativos e incluem aqueles que exercem um efeito fisiológico local, bem como aqueles que exercem um efeito sistêmico, após a administração oral. A invenção é particularmente útil para compostos insolúveis em água ou fracamente solúveis em água (ou “hidrofóbicos” ou “lipofílicos”). Os compostos são considerados insolúveis em água ou fracamente solúveis em água quando sua solubilidade em água em 25°C for de menos do que 1 g/100 ml, especialmente de menos do que 0,1

g/100 ml.

Exemplos de substâncias ativas adequadas incluem, porém sem limitar:

5 drogas analgésicas e antiinflamatórias tais como o fentanil, indimetacin, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco sódico, fenoprofeno, ácido acetilsalicílico, cetoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, meloxicam, tramadol, e inibidores do COX-2 tais como o celecoxib e o rofecoxib;

10 drogas anti-arrítmicas, tais como a procainamida, a quinidina e o verapamil;

agentes antibacteriano e antiprotozoário, tais como a amoxicilina, ampicilina, benzatina, penicilina, benzilpenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefprozil, cefuroxima axetila, cefalexina, cloramfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulânico, clindamicina, 15 doxixiclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de canamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, norfloxacin, ofloxacin, oxacilina, fenoximetil-penicilina potássica, pirimetamina-sulfadoxima e estreptomicina;

anticoagulantes tais como a varfarina;

20 antidepressivos tais como a amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepine, doxepina, fluoxetina, reboxetina, amineptina, selegilina, gepirone, imipramina, carbonato de lítio, mianserina, milnaciprano, nortriptilina, paroxetina, sertralina e 3-[2-[3,4-diidrobenzofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin- 25 4-ona;

drogas antidiabéticas tais como a glibenclamida e a metformina;

drogas antiepilépticas tais como a carbamazepina, clonazepam, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbitona,

fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, valpromida e vigabatrina;

agentes antifúngicos tais como a anfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbinafina e voriconazol;

5 anti-histaminas tais como astemizol cinarizina, ciproetadina, decarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunarizina, levocabastina, loratadina, norastemizol oxatomida, prometazina e terfenadina;

drogas anti-hipertensivas tais como o captopril, enalapril, cetanserina, lisinopril, minoxidil, prazosina, ramipril, reserpina, terazosina e
10 telmisartan;

agentes antimuscarínicos tais como o sulfato de atropina e hioscina;

agentes antineoplásticos e antimetabólitos tais como os compostos de platina, como a cisplatina e a carboplatina; taxanos tais como o
15 paclitaxel e o docetaxel; tecanos tais como a camptotecina, irinotecano e topotecano; alcalóides da pervinca tais como a vinblastina, a vindecina, a vincristina e a vinorelbina; derivados de nucleosídeos e antagonistas do ácido fólico, tais como o 5-fluorouracila, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina e metotrexato; agentes de alquilação
20 tais como as mostardas de nitrogênio, por exemplo a ciclofosfamida, o clorambucil, clormetina, ifosfamida, melfalan, ou as nitrosouréias, por exemplo a carmustina, lomustina, ou outros agentes de alquilação, por exemplo o bussulfano, dacarbazina, procarbazina, tiotepa; antibióticos tais como a daunorrubicina, doxorrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina,
25 dactinomicina e mitomicina; anticorpos HER 2 tais como o trastuzumab; derivados da podofilotoxina tais como o etoposídeo e o teniposídeo; inibidores da famesil transferase; derivados da antraquinona tais como o mitoxantron;

drogas antiemética como alniditano, naratriptano e

sumatriptano;

drogas anti-Parkinsonianas tais como o mesilato de bromocriptina, levodopa e selegilina;

5 agentes antipsicóticos, hipnóticos e sedativos tais como o alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromazina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, 9-hidroxi-risperidona, lorazepam, mazapertina, olanzapina, oxazepam, pimóximo, pipamperona, piracetam, promazina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida, temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ziprasidona e Zolpidem;

10 agentes anti-acidente vascular cerebral, tais como o lubeluzol, o óxido de lubeluzol, riluzol, aptiganel, eliprotil e remacemida;

antitussivos tais como o dextrometorfano e a levodropropizina;

15 antivirais tais como o aciclovir, ganciclovir, lovirida, tivoirapina, zidovudina, lamivudina, zidovudina/lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir e hidroxiuréia;

agentes bloqueadores do beta-adrenoceptor, tais como o atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol e propranolol;

20 agentes inotrópicos cardíacos tais como a amrinona, digitoxina, digoxina e milrinona;

corticosteróides tais como o dipropionato de beclometasona, a betametasona, a budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona e triancinolona;

25 desinfetantes tais como a clorexidina;

diuréticos tais como a acetazolamida, a furosemida, a hidroclorotiazida e a isossorbida;

enzimas;

óleos essenciais tais como o anetol, óleo de anis, alcaravia,

cardamom, óleo de cássia, cineol, óleo de cinamono, óleo de cravo, óleo de coriandro, óleo de menta desmentolizada, óleo de endro, óleo de eucalipto, eugenol, gengibre, óleo de limão, óleo de mostarda, óleo de nerol, óleo de noz moscada, óleo de laranja, hortelã pimenta, sálvia, hortelã, terpineol e tomilho;

5 agentes gastrintestinais tais como a cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamide, mesalazina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcisaprida, olsalazina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel e sulfassalazina;

10 hemostáticos tais como o ácido aminocapróico;
 agentes reguladores dos lipídeos tais como a atorvastatina, fenofibrato, ácido fenofíbrico, lovastatina, pravastatina, probucol e sinvastatina;

 anestésicos locais tais como a benzocaína e a lignocaína;
 15 analgésicos opióides tais como a buprenorfina, codeína, dextromoramida, diidrocodeína, hidrocodona, oxicodona e morfina;

 drogas parassimpaticomiméticas e antidemência tais como AIT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tacrina, donepezil, rivastigmina, sabcomelina, talsaclidina,
 20 xanomelina, memantina e lazabemida;

 peptídeos e proteínas tais como anticorpos, becaplermina, ciclosporina, tacrolimus, eritropoietina, imunoglobulinas e insulina;

 hormônios sexuais tais como os estrogênios: estrogênios conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona;
 25 progestogênios; acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, norgestimato de 17-desacetila, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-ceto desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medróxi-progesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel,

norgestimato, norgestrel, norgestrienona, progesterona e acetato de quingestanol;

agentes estimulantes tais como sildenafil, vardenafil;

vasodilatadores tais como a amlodipina, buflomedila, nitrito de amila, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerila, dinitrato de isossorbida, lidoflazina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxpentifilina e tetranitrato de pentaeritritol;

seus N-óxidos, seus ácidos ou sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis e suas formas estereoquimicamente isoméricas.

Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis compreendem as formas de sais de adição de ácido que podem ser obtidas convenientemente pelo tratamento da forma de base do ingrediente ativo com ácidos orgânicos e inorgânicos apropriados.

Os ingredientes ativos contendo um próton ácido podem ser transformados em suas formas de sais de metais não tóxicos ou de adição de amina mediante tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas.

A expressão sal de adição também inclui as formas de adição de hidratos e de solventes que os ingredientes ativos são capazes de formar. Exemplos de tais formas são os hidratos, os alcoolatos e outros.

As formas de N-óxido dos ingredientes ativos compreendem aqueles ingredientes ativos em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados ao assim chamado N-óxido.

A expressão “formas estereoquimicamente isoméricas” define todas as formas estereoisoméricas possíveis que os ingredientes ativos possam possuir. Em particular, os centros estereogênicos podem ter a configuração R ou S e os ingredientes ativos contendo uma ou mais ligações duplas podem ter a configuração E ou Z.

Em uma forma de realização da invenção, o ingrediente ativo é um inibidor da HIV protease ou uma combinação de inibidores da HIV

protease.

Exemplos de compostos inibidores da HIV protease incluem:

(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);

(2S,3S,5S)-2(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5[2S-(I-tetraídropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenilexano (Iopinavir);

N-(2(R)-hidróxi-1(S)-indanil-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidróxi-5-(I-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-

10 pentanoamida (indinavir);

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

15 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidróxi-6-fenil-2(R)fenilmetilexanoil-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida;

1-naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidróxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-t-butilamida; 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidróxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-t-butilamida; [1S-[1R-(R-),2S*])-N'-[3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)-amino]-2-hidróxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolilcarbonil)amino]-butano

20 diamida;

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

atazanavir (BMS 232.632);

25 tipranavir;

palinavir;

darunavir (TMC-114);

RO033-4649;

fosamprenavir (GW433908);

P-1946;

[3-hidróxi-4[2-hidróxi-4-[4-(morfolin-4-ilcarbonilmetóxi)fenil]-3-terc-butóxi-carbonilamino-butil]amino-1-fenil-butan-2-il]aminoformiato de terc-butila (BMS 186.318);

5 SC-55389a; BILA 1906 BS;

N-[3-[1-(2-hidróxi-4-oxo-6-fenetil-6-propil-5H-piran-3-il)propil]fenil]-5-(trifluorometil)piridina-2-sulfonamida (tipranavir, U-140690);

ou combinações dos mesmos.

10 Um composto preferido é um inibidor da HIV protease comercializado pela Abbott Laboratories sob o nome comercial de Norvir, com a denominação comum de ritonavir [(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)-1,6-difenil-3-hidroxiexano]. Este e outros
15 compostos, bem como métodos para prepará-los, são apresentados nas Patentes U.S. nºs 5.648.497 e 5.541.206, cujo teor fica aqui incorporado como referência.

Inibidores adicionais da HIV protease que podem ser formulados na forma de dosagem da invenção, incluem um composto
20 conhecido como lopinavir [(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxiacetil)-amino-3-hidróxi-5-(2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)-amino-1,6-difenil-hexano]. Este e outros compostos, bem como métodos para prepará-los, são identificados na Patente U.S. nº 5.914.332, cujo teor fica aqui incorporado como referência.

25 Um composto conhecido como mesilato de nelfinavir (comercializado sob o nome comercial de Viracept pela Agouron Pharmaceuticals, Inc. em La Jolla, CA) é outro inibidor da HIV protease, que pode ser formulado na forma de dosagem da invenção.

As formas de dosagem da presente invenção apresentam um

comportamento de liberação e de absorção que é caracterizado por elevado AUC obtenível, elevada $C_{\text{máx}}$ (concentração máxima de plasma) alcançável, e baixo $T_{\text{máx}}$ (tempo para alcançar a concentração máxima de plasma).

A sigla “AUC” significa “Área Sob a Curva” e é usada em seu significado normal, isto é, como a área sob a curva de tempo de concentração de plasma de 0 a 24 horas, em que a forma de dosagem tenha sido oralmente administrada a cães (bígale) sob condições sem abstinência. “Condição sem abstinência” significa que os cães recebem uma ração diária nutritivamente balanceada durante o período de pré-teste e o período de teste completo. A AUC tem unidades de tempos de concentração. Uma vez os pontos de tempo de concentração experimentais tenham sido determinados, a AUC pode ser convenientemente calculada, por exemplo, por um programa de computador ou pelo método trapezoidal.

As formas de dosagem de acordo com a invenção são caracterizadas por uma excelente estabilidade e, em particular, apresentam alta resistência contra a recristalização ou decomposição do(s) ingrediente(s) ativo(s).

O polímero farmacêuticamente aceitável pode ser selecionado dos polímeros solúveis em água, dos polímeros dispersáveis em água ou dos polímeros intumescíveis em água, ou qualquer mistura destes. Os polímeros são considerados solúveis em água se eles formarem uma solução homogênea transparente em água. Quando dissolvido a 20°C em uma solução aquosa em 2% (p/v), o polímero solúvel em água preferivelmente tem uma viscosidade aparente de 1 a 5000 mPa.s, mais preferível de 1 a 700 mPa.s, e o mais preferível de 5 a 100 mPa.s. Polímeros dispersáveis em água são aqueles que, quando em contato com a água, formam dispersões coloidais ao invés de uma solução transparente. Em contato com a água ou com soluções aquosas, os polímeros intumescíveis em água tipicamente formam um gel semelhante a borracha.

Preferivelmente, o polímero farmacêuticamente aceitável empregado na invenção tem uma Tg de pelo menos 40°C, preferivelmente de pelo menos +50°C, o mais preferível de 80 a 180°C. “Tg” significa temperatura de transição vítrea. Métodos para determinar os valores da 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 da Tg pode ser calculado como a soma ponderada dos valores da Tg para os homopolímeros derivados de cada um dos monômeros individuais, i, que compõem o polímero: $Tg = \sum W_i X_i$, em que W é o percentual em peso do monômero i no polímero orgânico, e X é o valor da Tg para o polímero derivado do monômero i. Os valores da Tg para os homopolímeros podem ser obtidos do “*Polymer Handbook*”, 2ª Edição, por J. Brandrup e E. H. Immergut, Editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Vários aditivos contidos na mistura processada em fusão ou mesmo o(s) próprio(s) ingrediente(s) ativo(s) podem exercer um efeito pplastificante sobre o polímero e, assim, deprimir a Tg do polímero de modo que a mistura final processada em fusão tenha uma Tg um tanto menor do que o polímero de partida usado para sua preparação. Em geral, a mistura final extrusada em fusão tem uma Tg de 10°C ou mais elevada, preferivelmente de 15°C ou mais elevada, mais preferível de 20°C ou mais elevada, e o mais preferível de 30°C ou mais elevada.

Uma mistura processada em fusão tendo uma Tg como definida acima, é mecanicamente estável e, dentro das faixas comuns de temperatura, temperatura suficientemente estável de modo que a mistura processada em fusão possa ser usada como formas de dosagem sem processamento adicional ou ser compactada em tabletes com apenas uma pequena quantidade de auxiliares de produção de tabletes.

Por exemplo, polímeros preferidos farmacêuticamente

aceitáveis podem ser selecionados do grupo compreendendo:

homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros e copolímeros de N-vinil pirrolidona, por exemplo a polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinil porrolidona e acetado de vinila ou propionato de vinila,

ésteres de celulose e éteres de celulose, em particular metilcelulose e etilcelulose, hidroxialquilceluloses, em particular hidroxipropilcelulose, hidroxialqualquilceluloses, em particular hidroxipropilmetilcelulose, ftalatos ou succinatos de celulose, em particular o ftalato acetato de celulose e o ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, o succinato de hidroxipropilmetilcelulose ou o succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulose;

óxidos moleculares elevados de polialquilenos, tais como o óxido de polietileno e o óxido de polipropileno, e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno,

copolímeros de enxertia de álcool polivinílico-polietileno glicol (disponível como Kollicoat[®] IR da BASF AG, Ludwigshafen, Alemanha);

poliacrilatos e polimetacrilatos tais como os copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etila, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metila, copolímeros de metacrilato de butila/metacrilato de dimetilaminoetila, poli(acrilatos de hidroxialquila), poli(metacrilatos de hidroxialquila),

poliacrilamidas,

polímeros de acetato de vinila, tais como os copolímeros de acetato de vinila e ácido crotônico, acetato de polivinila parcialmente hidrolisado (também referido como “álcool polivinílico” parcialmente saponificado),

álcool polivinílico,

oligo- e polissacarídeos tais como carragenanos, galactomananas e goma xantana, ou misturas de um ou mais destes.

Entre estes, os homopolímeros ou copolímeros de N-vinil pirrolidona, em particular um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila, são preferidos. Um polímero particularmente preferido é um copolímero de 60% em peso do copolímero, N-vinil pirrolidona, e 40% em peso do copolímero, acetato de vinila.

As formas de dosagem da invenção são preferivelmente preparadas por extrusão em fusão. O processo de extrusão em fusão compreende as etapas de preparar uma massa fundida homogênea do ingrediente ativo ou a combinação dos ingredientes ativos, o polímero farmacêuticamente aceitável e os solubilizantes, e esfriar a massa fundida até que ela solidifique. “Massa fundida” significa uma transição para um estado líquido ou semelhante à borracha, em que é possível que um componente se torne homogeneamente implantado no outro. Tipicamente, um componente se fundirá e os outros componentes se dissolverão na fusão, assim formando uma solução. A massa fundida usualmente envolve aquecimento acima do ponto de amolecimento do polímero farmacêuticamente aceitável. A preparação da massa fundida pode ter lugar em uma variedade de meios. A mistura dos componentes pode ter lugar antes, durante ou após a formação da massa fundida. Por exemplo, os componentes podem ser misturados primeiro e depois fundidos ou simultaneamente misturados e fundidos. Usualmente, a massa fundida é homogeneizada de modo a dispersar os ingredientes ativos eficazmente. Igualmente, pode ser conveniente primeiro fundir o polímero farmacêuticamente aceitável e depois misturar e homogeneizar os ingredientes ativos.

Usualmente, a temperatura de fusão está na faixa de 70 a 250°C, preferivelmente de 80 a 180°C, o mais preferível de 100 a 140°C.

Os ingredientes ativos podem ser empregados como tais ou como uma solução ou dispersão em um solvente adequado tal como álcoois, hidrocarbonetos alifáticos ou ésteres. Outro solvente que pode ser usado é o dióxido de carbono líquido. O solvente é removido, por exemplo evaporado, após a preparação da massa fundida.

Vários aditivos podem ser incluídos na fusão, por exemplo os reguladores de fluxo, tais como a sílica coloidal; lubrificantes, agentes de massa (enchedores), desintegrantes, plastificantes, estabilizadores tais como os antioxidantes, estabilizadores da luz, descongestionantes radicais, ou estabilizadores contra o ataque microbiano.

A massa fundida e/ou a mistura tem lugar em um aparelho costumeiro para esta finalidade. Particularmente adequadas são as extrusoras ou as amassadeiras. Extrusoras adequadas incluem as extrusoras de rosca única, as extrusoras de rosca entrelaçada ou mesmo as extrusoras de múltiplas roscas, preferivelmente as extrusoras de rosca dupla, as quais podem ser co-rotativas ou contra-rotativas e, opcionalmente, equipadas com discos amassadores ou outros elementos de rosca para misturar ou dispersar a massa fundida. Observar-se-á que as temperaturas de trabalho também serão determinadas pela espécie de extrusora ou pela espécie de configuração dentro da extrusora usada. Parte da energia necessária para fundir, misturar e dissolver os componentes na extrusora pode ser fornecida pelos elementos do aquecimento. Entretanto, a fricção e o cisalhamento do material na extrusora podem também fornecer uma quantidade substancial de energia à mistura e auxiliar na formação de uma fusão homogênea dos componentes.

O extrusado que sai da extrusora varia de pastoso a viscoso. Antes de deixar o extrusado solidificar-se, ele pode ser diretamente conformado virtualmente em qualquer conformação desejada. A conformação do extrusado pode ser convenientemente realizada por uma calandra com dois rolos em contra-rotação com depressões mutuamente emparelhando-se sobre

sua superfície. Uma ampla variação de formas de tabletes pode ser obtida pelo uso de rolos com diferentes formas de depressões. Se os rolos não tiverem depressões sobre sua superfície, podem ser obtidas películas. Alternativamente, o extrusado é moldado na conformação desejada mediante moldagem por injeção. Alternativamente, o extrusado é submetido a extrusão de perfis e cortados em peças, ou antes (corte a quente) ou após a solidificação (corte a frio).

Adicionalmente, espumas podem ser formadas se o extrusado contiver um propelente tal como um gás, por exemplo dióxido de carbono, ou um composto volátil, por exemplo um hidrocarboneto de baixo peso molecular, ou um composto que seja termicamente decomponível em um gás. O propelente é dissolvido no extrusado sob as condições relativamente de alta pressão dentro da extrusora e, quando o extrusado emerja da matriz da extrusora, a pressão seja repentinamente liberada. Assim, a solvabilidade do propelente é reduzida e/ou o propelente se vaporiza de modo que uma espuma seja formada.

Opcionalmente, o produto da solução sólida resultante é moído ou transformado em grânulos. Os grânulos pode então ser carregados em cápsulas ou podem ser compactados. Compactação significa um processo pelo qual uma massa de pó compreendendo os grânulos é densificada sob alta pressão de modo a obter-se um compacto com baixa porosidade, por exemplo um tablete. A compressão da massa de pó é usualmente feita em uma prensa de tabletes, mais especificamente em uma matriz de aço entre dois vazadores móveis.

Pelo menos um aditivo, selecionado dentre reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de massa (enchedores) e lubrificantes, preferivelmente é usado na compactação dos grânulos. Os desintegrantes promovem uma rápida desintegração do compacto no estômago e mantêm os grânulos liberados separados um do outro. Desintegrantes adequados são

polímeros reticulados tais como a polivinil pirrolidona reticulada e a carboximetil celulose sódica reticulada. Agentes de massa adequados (também referidos como “enchedores”) são selecionados de lactose, hidrogenfosfato de cálcio, celulose microcristalina (Avicel[®]), óxido de magnésio, amido de batata ou de milho, isomalte, álcool polivinílico.

Os reguladores de fluxo adequados são selecionados de sílica altamente dispersa (Aerosil[®]), e de gorduras ou ceras de animais ou vegetais.

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

Vários outros aditivos podem ser usados, por exemplo tinturas tais como as tinturas azo, os pigmentos orgânicos ou inorgânicos tais como o óxido de alumínio ou o dióxido de titânio, ou tinturas de origem natural; estabilizadores tais como antioxidantes, estabilizadores de luz, descongestionantes radicais, ou estabilizadores contra o ataque microbiano.

As formas de dosagem de acordo com a invenção podem ser fornecidas como formas de dosagem consistindo de várias camadas, por exemplo tabletes laminados ou de múltiplas camadas. Elas podem estar na forma aberta ou fechada. “Formas de dosagem abertas” são aquelas em que uma camada fica completamente circundada por pelo menos uma outra camada. As formas de múltiplas camadas têm a vantagem de que dois ingredientes ativos que sejam incompatíveis um com o outro podem ser processados, ou de que as características de liberação do(s) ingrediente(s) ativo(s) podem ser controladas. Por exemplo, é possível prover uma dose inicial mediante a inclusão de um ingrediente ativo em uma das camadas externas, e uma dose de manutenção mediante inclusão do ingrediente ativo na(s) camada(s) interna(s). Os tipos de tabletes de múltiplas camadas podem ser produzidos pela compressão de duas ou mais camadas de grânulos.

Alternativamente, as formas de dosagem de múltiplas camadas podem ser produzidas por um processo conhecido como “coextrusão”. Em essência, o processo compreende a preparação de pelo menos duas diferentes composições em fusão como explanado acima, e passando-se estas composições fundidas em uma matriz de coextrusão combinada. A forma da matriz de coextrusão depende da forma da droga desejada. Por exemplo, matrizes com um afastamento das matrizes plano, denominadas matrizes de ranhuras, e matrizes com uma fenda anular, são adequadas.

A fim de facilitar a ingestão de uma tal forma de dosagem por uma mamífero, é vantajoso dar à forma de dosagem uma conformação apropriada. Tabletes grandes que possam ser engolidos confortavelmente são, portanto, de preferência alongados, ao invés de redondos, na conformação.

Um revestimento de película sobre o tablete ainda contribui para a facilidade com que ele pode ser engolido. Um revestimento de película também melhora o sabor e proporciona uma aparência elegante. Se desejável, o revestimento de película pode ser um revestimento entérico. O revestimento de película usualmente inclui um material polimérico formador de película, tal como a hidroxipropil metilcelulose, a hidroxipropil celulose e os copolímeros de acrilato ou de metacrilato. Além de um polímero formador de película, o revestimento de película pode ainda conter um plastificante, por exemplo polietileno glicol, um tensoativo, por exemplo um tipo de Tween[®] e, opcionalmente, um pigmento, por exemplo o dióxido de titânio ou óxidos de ferro. O revestimento de película pode também conter talco como antiadesivo. O revestimento de película comumente responde por menos do que cerca de 5% em peso da forma de dosagem.

A dose exata e a freqüência de administração dependem da condição particular que esteja sendo tratada, da idade, do peso e das condições físicas gerais do paciente em questão, bem como de outras drogas que o indivíduo possa estar tomando, como é bem conhecido daqueles

habilitados na técnica.

Os seguintes exemplos servirão para ilustrar ainda a invenção, sem limitá-la.

Exemplos 1 a 10

- 5 Uma mistura pulverulenta de copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinila a 60:40; 61% em peso), ritonavir (6% em peso), lopinavir (24% em peso) e sílica coloidal (1% em peso), foi alimentada a uma extrusora de rosca dupla co-rotativa (Leistritz Micro 18), junto com 8% em peso de um agente solubilizante ou uma combinação de agentes
- 10 solubilizantes, como relatado na Tabela 1 abaixo. A mistura foi extrusada em uma velocidade de 1 a 2 kg/hora e uma temperatura de fusão de 120°C. O extrusado foi conformado em tabletes mediante calandragem entre dois rolos de contra-rotação tendo depressões sobre suas superfícies.

Protocolo para estudos de dissolução das drogas

- 15 Os estudos de dissolução das drogas foram conduzidos de acordo com o aparelho 2 de dissolução a pás USP em uma velocidade das pás de 75 rpm com 0,06 M éter laurílico POE.

Protocolo para os estudos da biodisponibilidade oral

- 20 Cães (cães bigle, sexos misturados, pesando aproximadamente 10 kg) receberam uma dieta balanceada com 27% de gordura, e receberam água à vontade. Cada cão recebeu uma dose subcutânea de 100 µg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes da dosagem. Uma dose única correspondente a 200 mg de lopinavir e 50 mg de ritonavir, respectivamente, foi administrada a cada cão. A dose foi seguida por aproximadamente 10
- 25 mililitros de água. Amostras de sangue foram obtidas de cada animal antes da dosagem e de 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 horas após a administração da droga. O plasma foi separado das células vermelhas por centrifugação e congelado (-30°C) até a análise. As concentrações dos inibidores da HIV protease foram determinadas por HPLC de fase reversa

com detecção de UV de baixo comprimento de onda, em seguida à extração de líquido-líquido das amostras de plasma. A área sob a curva (AUC) foi calculada pelo método trapezoidal no decurso de tempo do estudo. Cada forma de dosagem foi avaliada em um grupo contendo 10 a 12 cães, os valores relatados sendo médias para cada grupo de cães. Os valores são relatados como biodisponibilidade relativa, em comparação com a biodisponibilidade de uma forma de dosagem de lopinavir/ritonavir comercialmente disponível [contendo lopinavir/ritonavir (20,83% em peso), Span 20 (7% em peso) e copovidona].

Os resultados dos estudos da dissolução da droga e da biodisponibilidade oral são relatados na Tabela 1 abaixo. Nenhuma evidência de uma droga cristalino na forma de dosagem pôde ser detectado. A temperatura de transição vítrea T_g do extrusado do Exemplo 4 foi observada ser de cerca de 50°C.

É evidente que o uso de um solubilizante único não proporciona biodisponibilidade adequada. A adição de um segundo solubilizante ao lauroglicol melhora muito a biodisponibilidade alcançável. A combinação do lauroglicol com TPGS produz a mais elevada biodisponibilidade.

Tabela 1

Exemplo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Agente(s) de solubilização	5% Span 20 3% TPGS*	5% Span 20 3% Tween 20	5% Lauroglicol 3% Tween 20	5% Lauroglicol 3% TPGS*	3% Lauroglicol 5% TPGS*	5% Lauroglicol 3% LecitinaA	5% Lauroglicol 3% Cremophor	8% Span 20	8% TPGS	8% Lauroglicol
Dissolução										
15 min	20	27	36	15	11	25	11	22	2	25
30 min	49	57	67	32	26	52	25	50	9	48
60 min	87	93	94	57	53	86	51	86	35	77
90 min	94	98	97	74	73	96	71	93	62	90
120 min	96	98	97	86	86	97	84	94	80	94
150 min	96	99	97	91	93	97	92	94	90	96
AUC										
Lopinavir	0,36	0,11	0,73	2,29	2,1	1,38	1,60	0,61	0,005	0,80
Ritonavir	0,28	0,06	0,58	4,81	4,6	2,04	2,94	0,40	0,005	0,82

* Succinato de polietileno glicol 1000 de tocoferil

REIVINDICAÇÕES

1. Composição solubilizante farmaceuticamente aceitável, caracterizada pelo fato de que compreende (i) pelo menos um composto de tocoferil tendo um componente de polialquilenoglicol e (ii) pelo menos um monoéster de ácido graxo de alquilenoglicol ou mistura de mono-e diéster de ácido graxo de alquilenoglicol.

2. Composição solubilizante de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto de tocoferil é o succinato de polietilenglicol de alfa-tocoferil.

3. Composição solubilizante de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o monoéster de ácido graxo de alquilenoglicol é o monolaurato de propilenglicol.

4. Composição solubilizante de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a relação em peso do composto de tocoferil para o éster de ácido graxo de alquilenoglicol está na faixa de 0:1 a 1:9.

5. Forma de dosagem farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura processada em fusão de pelo menos um ingrediente ativo, pelo menos um polímero farmaceuticamente aceitável e uma composição solubilizante, a composição solubilizante compreendendo (i) pelo menos um composto de tocoferil tendo um componente de polialquilenoglicol e (ii) pelo menos um monoéster de ácido graxo de alquilenoglicol ou mistura de mono-e diéster de ácido graxo de alquilenoglicol.

6. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o composto de tocoferil é o succinato de polietilenglicol de alfa-tocoferil.

7. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o monoéster de ácido graxo de alquilenoglicol é monolaurato de propilenglicol.

8. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 5,

caracterizada pelo fato de que a relação em peso do composto de tocoferil para o éster de ácido graxo de alquilenoglicol está na faixa de 9:1 a 1:9.

9. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende, em relação ao peso da mistura processada em fusão, de cerca de 0,5 a 40% em peso do referido ingrediente ativo, de 40 a 99% em peso do referido polímero farmacêuticamente aceitável, de 0,5 a 20% em peso da referida composição solubilizante, e de 0 a 15% em peso de aditivos.

10. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende, em relação ao peso da mistura processada em fusão, de cerca de 15 a 40% em peso do referido ingrediente ativo, de 40 a 70% em peso do referido polímero farmacêuticamente aceitável, de 4 a 20% em peso da referida composição solubilizante, e de 0 a 15% em peso de aditivos.

11. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende, em relação ao peso da mistura processada em fusão, de cerca de 0,5 a 15% em peso do referido ingrediente ativo, de 60 a 99% em peso do referido polímero farmacêuticamente aceitável, de 0,5 a 15% em peso da referida composição solubilizante, e de 0 a 15% em peso de aditivos.

12. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo é um inibidor da HIV protease ou uma combinação de inibidores da HIV protease.

13. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o referido inibidor da HIV protease é selecionado do grupo consistindo de:

(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);

(2S,3S,5S)-2(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5[2S-(I-tetraídropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenilexano (Iopinavir);

N-(2(R)-hidróxi-1(S)-indanil-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidróxi-5-(I-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-

5 pentanoamida (indinavir);

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

10 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidróxi-6-fenil-2(R)fenilmetilexanoil-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida;

1-naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidróxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-t-butilamida;5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidróxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-t-butilamida;[1S-[1R-(R-),2S*])-N'-[3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)-amino]-2-hidróxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolilcarbonil)amino]-butano

15 diamida;

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

20 atazanavir (BMS 232.632);

tipranavir;

palinavir;

darunavir (TMC-114);

RO033-4649;

fosamprenavir (GW433908);

25 P-1946;

[3-hidróxi-4[2-hidróxi-4-[4-(morfolin-4-ilcarbonilmetóxi)fenil]-3-terc-butóxi-carbonilamino-butil]amino-1-fenil-butan-2-il]aminoformiato de terc-butila (BMS 186.318);

SC-55389a; BILA 1906 BS;

N-[3-[1-(2-hidróxi-4-oxo-6-fenetil-6-propil-5H-piran-3-il)propil]fenil]-5-(trifluorometil)piridina-2-sulfonamida (tipranavir, U-140690);

ou combinações dos mesmos.

5 14. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o referido inibidor da HIV protease é o (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).

10 15. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o referido inibidor da HIV protease é o [(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)-amino-3-hidróxi-5-(2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil)-amino-1,6-difenil-hexano (lopinavir).

15 16. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o referido inibidor da HIV protease é uma combinação do (2S,3S,5S)-5-(N-(N((N-metil-N((2-isopropil-4-tiazolil)-metil)amino)carbonil)L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxicarbonil)amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxiexano (ritonavir) com [(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxiacetil)-amino-3-hidróxi-5-(2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metil-butanoil)amino-1,6-difenil-hexano (lopinavir).

20

17. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que referido polímero farmaceuticamente aceitável é um homopolímero ou copolímero de N-vinil pirrolidona.

25 18. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o referido polímero farmaceuticamente aceitável é um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila.

19. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos um aditivo selecionado

dentre reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de massa e lubrificantes.

20. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a mistura processada em fusão tem uma Tg de 10°C ou mais.

5 21. Método de preparar uma forma de dosagem sólida como definido na reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) preparar uma massa fundida homogênea do(s) referido(s) ingrediente(s) ativo(s), referido(s) polímero(s) farmacêuticamente aceitável(is) e referida composição solubilizante, e

10 b) deixar a massa fundida solidificar-se para se obter um produto de dispersão sólido.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente moer referido produto de dispersão sólida e comprimir referido produto de dispersão sólida em um tablete.

15 23. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente moer o referido produto de dispersão sólida e carregar referido produto de dispersão sólida em uma casca de cápsula.

20 24. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a massa fundida é conformada em uma película ou em uma espuma antes de ser deixada solidificar-se.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO SOLUBILIZANTE FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE PREPARAR UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA”

5 Uma composição solubilizante farmaceuticamente aceitável contendo (i) pelo menos um composto de tocoferil tendo um componente de polialquilenoglicol e (ii) pelo menos um monoéster de ácido graxo de alquilenoglicol ou mistura de mono-e diéster de ácido graxo de alquilenoglicol, é apresentada. A composição solubilizante é útil na fabricação de uma

10 forma de dosagem farmacêutica que compreende uma mistura processada em fusão de pelo menos um ingrediente ativo, pelo menos um polímero farmaceuticamente aceitável. O(s) ingrediente(s) ativo(s) pode(m) ser inibidor(es) da HIV protease. A composição solubilizante intensifica a biodisponibilidade do ingrediente ativo após o aporte oral.