

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.08.23	(73) Titular(es): ABBVIE INC.
(30) Prioridade(s): 2003.08.28 US 650178	1 NORTH WAUKEGAN ROAD NORTH CHICAGO,
(43) Data de publicação do pedido: 2010.12.08	IL 60064 US
(45) Data e BPI da concessão: 2016.09.21 015/2017	(72) Inventor(es): BERND LIEPOLD DE JÖRG ROSENBERG DE ULRICH REINHOLD DE GUNTHER BERNDL DE JÖRG BREITENBACH DE
	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO Nº 50, 9º ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA QUE COMPREENDE UMA DISPERSÃO SÓLIDA DE INIBIDOR DA PROTEASE DO VIH**

(57) Resumo:

UMA FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA QUE PROPORCIONA BIODISPONIBILIDADE ORAL MELHORADA É DIVULGADA PARA INIBIDORES DA PROTEASE DO VIH. EM PARTICULAR, A FORMA FARMACÊUTICA COMPREENDE UMA DISPERSÃO SÓLIDA DE PELO MENOS UM INIBIDOR DA PROTEASE DO VIH E PELO MENOS UM POLÍMERO SOLÚVEL EM ÁGUA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E PELO MENOS UM TENSIOATIVO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, O REFERIDO POLÍMERO SOLÚVEL EM ÁGUA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL TENDO UMA TG DE PELO MENOS CERCA DE 50 °C. DE PREFERÊNCIA, O TENSIOATIVO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL TEM UM VALOR DE HLB DE CERCA DE 4 A CERCA DE 10.

RESUMO

“FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA QUE COMPREENDE UMA DISPERSÃO SÓLIDA DE INIBIDOR DA PROTEASE DO VIH”

Uma forma farmacêutica sólida que proporciona biodisponibilidade oral melhorada é divulgada para inibidores da protease do VIH. Em particular, a forma farmacêutica compreende uma dispersão sólida de pelo menos um inibidor da protease do VIH e pelo menos um polímero solúvel em água farmaceuticamente aceitável e pelo menos um tensioativo farmaceuticamente aceitável, o referido polímero solúvel em água farmaceuticamente aceitável tendo uma Tg de pelo menos cerca de 50 °C. De preferência, o tensioativo farmaceuticamente aceitável tem um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10.

DESCRIÇÃO

“FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA QUE COMPREENDE UMA DISPERSÃO SÓLIDA DE INIBIDOR DA PROTEASE DO VIH”

A presente divulgação é dirigida a uma forma farmacêutica sólida que compreende um inibidor da protease do VIH e um processo de preparação do mesmo

O vírus causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) é conhecido por diferentes nomes, incluindo vírus linfócito-T III (HTLV-III) ou vírus associado a linfadenopatia (LAV) ou vírus relacionado com a SIDA (ARV) ou vírus da imunodeficiência humana (VIH). Até agora, duas famílias distintas foram identificadas, isto é, VIH-1 e VIH-2.

Um dos caminhos críticos num ciclo de vida de um retrovírus é o processamento dos precursores poliproteicos pela protease aspártica. Por exemplo com o vírus VIH a proteína gag-pol é processada pela protease do VIH. O processamento correto dos precursores poliproteicos pela protease aspártica é necessário para a montagem de viriões infecciosos, desse modo tornando a protease aspártica um alvo atrativo para a terapia antiviral. Em particular para o tratamento de VIH, a protease do VIH é um alvo atrativo.

A medida da utilidade potencial de uma forma farmacêutica oral de um agente farmacêutico é a biodisponibilidade observada após a administração oral da forma farmacêutica. Vários fatores podem afetar a biodisponibilidade de um fármaco quando administrado por via oral. Esses fatores incluem a solubilidade aquosa, a absorção do fármaco ao

longo do trato gastrointestinal, a força da dosagem e efeito de primeira passagem. A solubilidade aquosa é um dos mais importantes desses fatores. Infelizmente, os compostos que inibem a protease do VIH são normalmente caracterizados por terem fraca solubilidade aquosa.

Por uma variedade de razões, tais como a adesão do paciente e mascaramento do sabor, uma forma farmacêutica sólida é geralmente preferida em relação a uma forma farmacêutica líquida. Na maioria dos casos no entanto, as formas farmacêuticas sólidas orais de um fármaco fornecem uma menor biodisponibilidade que as soluções orais do fármaco.

Tem havido tentativas de melhorar a biodisponibilidade fornecida pelas formas farmacêuticas sólidas, formando soluções sólidas do fármaco. O termo "solução sólida" define um sistema num estado sólido no qual o fármaco é disperso molecularmente por toda uma matriz de forma que o sistema é química e fisicamente uniforme ou homogéneo por todo. As soluções sólidas são sistemas físicos preferidos porque os componentes das mesmas rapidamente formam soluções líquidas quando em contacto com um meio líquido, como o suco gástrico. A facilidade de dissolução pode ser atribuída, pelo menos em parte, ao facto de que a energia necessária para a dissolução dos componentes de uma solução sólida é menor do que a necessária para a dissolução dos componentes de uma fase sólida cristalina ou microcristalina. Se, no entanto, a absorção do fármaco no trato gastrointestinal for lenta, o fármaco libertado a partir da solução sólida pode resultar numa elevada sobressaturação e precipitar nos fluidos aquosos do trato gastrointestinal.

Existe uma necessidade contínua para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais melhoradas para inibidores da protease do VIH que têm biodisponibilidade oral e estabilidade adequadas e que não necessitam de elevados volumes de veículos.

O documento WO 01/34119 divulga uma composição farmacêutica que compreende uma dispersão sólida de ritonavir.

A presente invenção proporciona uma forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1 que compreende uma forma farmacêutica sólida de pelo menos um inibidor da protease de VIH em pelo menos um polímero hidrossolúvel farmaceuticamente aceitável e pelo menos um tensioativo farmaceuticamente aceitável. Numa forma de realização, o polímero hidrossolúvel farmaceuticamente aceitável tem uma temperatura de transição vítrea (T_g) de pelo menos cerca de 50 °C.

O termo "dispersão sólida" define um sistema num estado sólido (em oposição a um estado líquido ou gasoso) que compreende pelo menos dois componentes, no qual um componente é disperso uniformemente por todo o outro componente ou componentes. Por exemplo, o ingrediente ativo ou a combinação dos ingredientes ativos é disperso numa matriz composta pelo(s) polímero(s) hidrossolúvel(is) farmaceuticamente aceitável(is) e tensioativo(s) farmaceuticamente aceitável(is). O termo "dispersão sólida" abrange sistemas com partículas pequenas, tipicamente com menos de 1 μm de diâmetro, de uma fase dispersa noutra fase. Quando a referida dispersão dos componentes é tal que o sistema é química e fisicamente

uniforme ou totalmente homogêneo ou consiste numa fase (conforme definido na termodinâmica), tal dispersão sólida será chamada de "solução sólida" ou uma "solução vítrea". Uma solução vítrea é um sistema homogêneo, vítreo em que um soluto é dissolvido num solvente vítreo. Soluções vítreas e soluções sólidas de inibidores de protease do VIH são sistemas físicos preferidos. Estes sistemas não contêm qualquer quantidade significativa de ingredientes ativos no seu estado cristalino ou microcristalino, como evidenciado pela análise térmica (DSC) ou análise de difração de raio-X (WAXS).

Numa forma de realização da presente invenção, a forma farmacêutica é compreendida de cerca de 5 a cerca de 30% em peso da forma farmacêutica total (de preferência de cerca de 10 a cerca de 25% em peso da forma farmacêutica total) de um inibidor da protease do VIH ou uma combinação de inibidores da protease do VIH, de cerca de 50 a cerca de 85% em peso da forma farmacêutica total (de preferência de cerca de 60 a cerca de 80%, em peso da forma farmacêutica total) de um polímero hidrossolúvel (ou qualquer combinação de tais polímeros), de cerca de 2 a cerca de 20% em peso da forma farmacêutica total (de preferência de cerca de 3 a cerca de 15%, em peso da forma farmacêutica total) do tensioativo (ou combinação de tensioativos), e de cerca de 0 a cerca de 15% em peso da forma farmacêutica total de aditivos.

Compostos inibidores da protease do VIH adequados para o uso na presente invenção são:

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino)-2-(N-((5-

tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-
 hidroxihexano (ritonavir);
 (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxio-5-
 [2S-(1-tetra-hidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-
 1,6-difenil-hexano (ABT-378; lopinavir).
 N-(2(R)-hidroxio-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-
 hidroxio-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-
 butilcarboxamida)-piperazinil))-pentanamida (indinavir);
 N-tert-butil-deca-hidro-2-[2(R)-hidroxio-4-fenil-3(S)-[[N-
 (2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]-(4aS,8aS)-
 isoquinolina-3(S)-carboxamida (saquinavir);
 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidroxio-6-fenil-2(R)fenilmetil-
 hexanoil-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida;
 1-Naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)3-amino-2-
 hidroxio-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4t-butilamida;
 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-
 hidroxio-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-tbutilamida;
 [1S-[1R-(R-),2S*]]-N¹[3-[[[1,1-
 dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2hidroxio-
 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-55389a; BILA 1096 BS; e U-140690, ou
 combinações dos mesmos.

Ritonavir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA) é um inibidor da protease do VIH, que é formulado na forma farmacêutica da invenção. Este e outros compostos, bem como os métodos para preparar os mesmos são divulgados nas patentes US N°s 5,542,206 e 5,648,497. Numa forma de realização, a presente invenção proporciona uma forma farmacêutica em que o referido inibidor da protease do VIH é ritonavir ou uma combinação de ritonavir e pelo menos um outro inibidor de protease do VIH, a forma farmacêutica apresentando uma AUC ajustada à dose de concentração plasmática de ritonavir em cães de pelo menos cerca de 9 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$.

Numa forma de realização, lopinavir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA) é um inibidor da protease do VIH que pode ser formulado na forma farmacêutica da invenção. Este e outros compostos, bem como os métodos para preparar os mesmos, são identificados na Patente U.S. N° 5,914,332.

Em mais uma forma de realização, o mesilato de nelfinavir (comercializado sob o nome comercial Viracept pela Agouron Pharmaceuticals, Inc., em La Jolla, CA) é um inibidor da protease do VIH que pode ser formulado na forma farmacêutica da invenção.

As formas farmacêuticas da presente invenção exibem um comportamento de absorção e libertação que é caracterizado por uma AUC alcançável elevada, C_{max} alcançável elevada (concentração plasmática máxima), e baixo T_{max} (tempo para atingir a concentração plasmática máxima).

Ainda noutra forma de realização, a presente invenção fornece uma forma farmacêutica em que o referido inibidor

da protease do VIH é uma combinação de ritonavir e lopinavir, a forma farmacêutica mostrando uma AUC ajustada à dose de concentração plasmática de ritonavir em cães de pelo menos cerca de 9 $\mu\text{g.h/mL}/100\text{ mg}$ e uma AUC ajustada à dose de concentração plasmática de lopinavir de pelo menos cerca de 20 $\mu\text{g.h/mL}/100\text{ mg}$ (de preferência pelo menos cerca de 22,5 $\mu\text{g.h/mL}/100\text{ mg}$, mais preferido, pelo menos, cerca de 35 $\mu\text{g.h/mL}/100\text{ mg}$).

O termo "AUC" significa "Área Sob a Curva" e é usado no seu sentido normal, isto é, como a área sob a curva de concentração plasmática-tempo de 0 a 24 horas, em que a forma farmacêutica foi administrada oralmente a cães (*beagle*), em condições de não-jejum. "Condição de não-jejum" significa que os cães recebem uma ração nutricionalmente balanceada diariamente durante o período pré-teste e todo o período de ensaio. A AUC tem unidades de concentração vezes tempo. Uma vez determinados os pontos concentração-tempo experimentais, a AUC pode ser convenientemente calculada, por exemplo, por um programa de computador ou pelo método trapezoidal. Todos os dados AUC apresentados foram ajustados à dose ao nível de dose de 100 mg. Para os fins desta invenção, a AUC é determinada dentro de um intervalo de dose onde a AUC aumenta proporcionalmente com a dose. A administração de 50 mg de ritonavir ou 200 mg de lopinavir, respetivamente, aos cães é considerada adequada para determinar os valores de AUC usados neste documento.

As formas farmacêuticas 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). Desse modo, em armazenamento por 6 semanas a 40 °C e 75% de humidade (por exemplo, quando mantida em garrafas de polietileno de alta densidade (HDPE), sem dissecante), a forma farmacêutica de acordo com a presente invenção geralmente não apresenta qualquer sinal de cristalinidade (como evidenciado pelo DSC ou análise WAXS) e contém, pelo menos, cerca de 98% do conteúdo do ingrediente ativo inicial (como evidenciado por análise por HPLC).

O termo "tensioativo farmacêuticamente aceitável" como aqui utilizado refere-se a um tensioativo não iónico farmacêuticamente aceitável. A forma farmacêutica da invenção compreende um tensioativo com um valor de equilíbrio hidrofílico lipofílico (HLB) de cerca de 4 a cerca de 10, de preferência de cerca de 7 a cerca de 9. O sistema HLB (Fiedler, H.B., Encyclopedia of Excipients, 5th ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribui valores numéricos aos tensioativos, com substâncias lipofílicas recebendo valores de HLB mais baixos e substâncias hidrofílicas recebendo valores de HLB mais altos. Tensioativos com um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10 adequados para uso na presente invenção incluem, por exemplo, mas não estão limitados aos mesmos:

éteres alquílicos de polioxietileno, por exemplo, éter laurílico de polioxietileno (3), éter cetílico de polioxietileno (5), éter estearílico de polioxietileno (2), éter estearílico de polioxietileno (5); éteres alquilarílicos de polioxietileno, por exemplo, éter nonil fenil de polioxietileno (2), éter nonil fenil de polioxietileno (3); éter nonil fenil de polioxietileno (4), éter octil fenil de polioxietileno (3);

ésteres de polietileno glicol de ácidos gordos, por exemplo, monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300;

monoésteres de alquilenoglicol de ácidos gordos, por exemplo, monolaurato de propilenoglicol (Lauroglycol®);

ésteres de sacarose de ácidos gordos, por exemplo, monoestearato de sacarose, diestearato de sacarose, monolaurato de sacarose, dilaurato de sacarose, ou

monoésteres de sorbitano de ácidos gordos, tais como monolaurato de sorbitano (Span® 20), monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano (Span® 40), ou estearato de sorbitano, ou

misturas de um ou vários desses produtos.

Os monoésteres de sorbitano de ácidos gordos são os preferidos, com monolaurato de sorbitano e monopalmitato de sorbitano sendo particularmente preferidos.

Além do tensioativo ter um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10, a forma farmacêutica pode incluir tensioativos farmacêuticamente aceitáveis adicionais, tais como derivados de óleo de rícino polioxietileno, por exemplo, trirricinoleato de polioxietilenoglicerol ou óleo de rícino polioxil 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.) ou oxiestearato de polioxietilenoglicerol tal como óleo de rícino hidrogenado polietilenoglicol 40 (Cremophor® RH 40) ou óleo de rícino hidrogenado polietilenoglicol 60 (Cremophor® RH 60), ou copolímeros em blocos de óxido de etileno e óxido de propileno, também conhecidos como copolímeros em blocos de polioxietileno polioxipropileno, tais como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.), ou

um monoéster de polioxietileno (20) sorbitano de ácidos gordos, por exemplo, monoleato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween® 80), monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween® 60), monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween® 40), monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano (Tween® 20).

Quando tais tensioativos adicionais são utilizados, o tensioativo com um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10 geralmente é responsável por pelo menos cerca de 50% em peso, de preferência pelo menos cerca de 60% em peso, da quantidade total de tensioativo utilizado.

Numa forma de realização da presente invenção, o polímero hidrossolúvel empregue tem uma Tg de pelo menos cerca de 50 °C, de preferência pelo menos cerca de 60 °C, de maior preferência de cerca de 80 °C a cerca de 180 °C. Métodos para determinar os valores de Tg dos polímeros orgânicos são descritos em "Introduction to Physical Polymer Science", 2ª Edição, por L.H. Sperling, publicado pela John Wiley & Sons, Inc., 1992. O valor de Tg pode ser calculado como a soma ponderada dos valores de Tg para os homopolímeros derivados de cada um dos monómeros individuais, isto é, que compõem o polímero: $T_g = \sum W_i X_i$, onde W é a percentagem em peso do monómero i no polímero orgânico e X é o valor de Tg para o homopolímero derivado do monómero i. Os Valores de Tg para os homopolímeros podem ser retirados de "Polymer Handbook", 2ª Edição, por J. Brandrup e E.H. Immergut, Editors, publicado pela John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Os polímeros hidrossolúveis com uma Tg como definido acima permitem a preparação de dispersões sólidas que são

mecanicamente estáveis e, dentro de variações de temperatura normais, estabilidade da temperatura suficiente para que as dispersões sólidas possam ser utilizadas como formas farmacêuticas sem processamento posterior ou serem compactadas na forma de comprimidos com apenas uma pequena quantidade de auxiliares de formação de comprimidos.

O polímero hidrossolúvel compreendido na forma farmacêutica é, de preferência, um polímero que tem uma viscosidade aparente, quando dissolvido a 20 °C numa solução aquosa a 2% (p/v), de cerca de 1 a cerca de 5.000 mPa.s. mais preferencialmente de cerca de 1 a cerca de 700 mPa.s, e mais preferido de cerca de 5 a cerca de 100 mPa.s. Polímeros hidrossolúveis adequados para uso na presente invenção incluem, por exemplo, mas não estão limitados aos mesmos:

homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros e copolímeros de N-vinilpirrolidona, por exemplo, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona e acetato de vinilo ou propionato de vinilo,

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

óxidos de polialquileno de elevado peso molecular, tais como óxido de polietileno e óxido de polipropileno e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno,

poliacrilatos e polimetacrilatos tais como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metil metacrilato, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo),

poliacrilamidas,

polímeros de acetato de vinilo, tais como copolímeros de acetato de vinilo e ácido crotônico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolisado (também conhecido como "álcool polivinílico" parcialmente saponificado),

álcool polivinílico,

oligo e polissacáridos, como carrageninas, galactomananas e goma xantana, ou misturas de um ou vários desses produtos.

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

As formas farmacêuticas da invenção podem conter pelo menos um aditivo convencional, tais como reguladores de

fluxo, lubrificantes, agentes de volume (enchimento) e desintegrantes. Em geral, o aditivo está contido numa quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 15% em peso em relação ao peso da forma farmacêutica.

Vários métodos podem ser usados para fabricar as formas farmacêuticas sólidas de acordo com a invenção. Estes métodos compreendem a preparação de uma solução sólida do inibidor de protease do VIH ou a combinação de inibidores de protease do VIH numa matriz do polímero hidrossolúvel e do tensioativo, e moldagem na forma desejada do comprimido. Alternativamente, o produto como solução sólida pode ser subdividido em grânulos, por exemplo, por trituração ou moagem, e os grânulos podem posteriormente ser compactados na forma de comprimidos.

Existem várias técnicas para preparar soluções sólidas incluindo a extrusão do fundido, secagem por atomização e evaporação da solução sendo preferida a extrusão do fundido.

O processo de extrusão do fundido compreende as etapas de preparação de um fundido homogêneo do inibidor de protease do VIH ou a combinação de inibidores de protease do VIH, o polímero hidrossolúvel e o tensioativo, e arrefecimento do fundido até que este solidifique. "Fusão" significa uma transição para um estado líquido ou elástico em que é possível um componente ser incorporado de forma homogênea no outro. Normalmente, um componente irá fundir e os outros componentes irão dissolver-se no fundido, formando assim uma solução. Geralmente a fusão envolve aquecimento acima do ponto de amolecimento do polímero hidrossolúvel. A preparação do fundido pode ocorrer de várias maneiras. A

mistura dos componentes pode ocorrer antes, durante ou após a formação do fundido. Por exemplo, os componentes podem ser misturados primeiro e depois derretidos ou ser simultaneamente misturados e derretidos. Geralmente, o fundido é homogeneizado, a fim de dispersar os ingredientes ativos de forma eficiente. Além disso, pode ser conveniente fundir primeiro o polímero hidrossolúvel e depois misturar e homogeneizar os ingredientes ativos.

Normalmente, a temperatura de fusão está no intervalo de cerca de 70 a cerca de 250 °C, de preferência de cerca de 80 a cerca de 180 °C, mais preferido de cerca de 100 a cerca de 140 °C.

Os ingredientes ativos podem ser utilizados como tal ou como uma solução ou dispersão num solvente adequado, 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 do fundido.

Vários aditivos podem ser incluídos no fundido, por exemplo, reguladores de fluxo, tais como sílica coloidal; lubrificantes, enchimentos, desintegrantes, plastificantes, estabilizadores, tais como antioxidantes, estabilizadores de luz, removedores de radicais, estabilizadores contra ataque microbiano.

A fusão e/ou mistura ocorre num aparelho usual para esta finalidade. Especialmente adequados são extrusoras ou amassadeiras. Extrusoras adequadas incluem extrusoras monofuso, extrusoras de fusos entrelaçados ou então extrusoras multifusos, de preferência extrusoras de duplo

fuso, que podem ser corrotativos ou contrarrotativos e, opcionalmente, ser equipadas com discos amassadores. Será entendido que as temperaturas de trabalho também serão determinadas pelo tipo de extrusora ou o tipo de configuração dentro da extrusora que é usada. Parte da energia necessária para fundir, misturar e dissolver os componentes da extrusora pode ser fornecida por elementos de aquecimento. No entanto, a fricção e cisalhamento do material na extrusora também pode fornecer uma quantidade substancial de energia para a mistura e ajudar na formação de um fundido homogêneo dos componentes.

A fusão varia de pastosa a viscosa. A moldagem do extrudido é convenientemente realizada por uma calandra com dois rolos em contrarrotação com depressões mutuamente correspondentes nas suas superfícies. Uma ampla gama de formas de comprimidos pode ser alcançada usando rolos com diferentes formas de depressões. Como alternativa, o extrudido é cortado em pedaços, quer antes (corte a quente) ou após a solidificação (corte a frio).

Opcionalmente, o produto resultante da solução sólida é triturado ou moído a grânulos. Os grânulos podem então ser compactados. Compactação significa um processo pelo qual uma massa em pó que compreende os grânulos é densificada a alta pressão a fim de obter um compacto com baixa porosidade, por exemplo, um comprimido. A compressão da massa de pó é geralmente feita numa prensa de comprimidos, mais especificamente numa matriz de aço entre dois punções em movimento. Quando a forma farmacêutica sólida da invenção compreende uma combinação de mais de um inibidor da protease do VIH (ou uma combinação de um inibidor da protease do VIH com um ou mais outros ingredientes ativos)

é naturalmente possível preparar separadamente produtos de solução sólida dos ingredientes ativos individuais e misturar os produtos triturados ou moídos antes da compactação.

Pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de volume (enchimentos) e lubrificantes é preferencialmente usado na compactação dos grânulos. Os desintegrantes promovem uma rápida desintegração do compacto no estômago e mantêm os grânulos que são libertados separados um do outro. Desintegrantes adequados são polímeros reticulados, tais como polivinil pirrolidona reticulada e carboximetilcelulose de sódio reticulada. Agentes de volume adequados (também referidos como "enchimentos") são selecionados de lactose, hidrogenofosfato de cálcio, celulose microcristalina (Avicell®), silicatos, em especial dióxido de silício, óxido de magnésio, talco, amido de batata ou de milho, isomalte, álcool polivinílico.

Reguladores de fluxo adequados são selecionados de sílica altamente dispersa (Aerosil®) e gorduras animais ou vegetais ou ceras.

Um lubrificante é de preferência usado 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 assim por diante.

Vários outros aditivos podem ser usados, por exemplo, corantes como azo corantes, pigmentos orgânicos ou inorgânicos, como óxido de alumínio ou dióxido de titânio,

ou corantes de origem natural; estabilizadores, tais como antioxidantes, estabilizadores de luz, removedores de radicais, estabilizadores contra ataques microbianos.

Formas farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser fornecidas como formas farmacêuticas constituídas por várias camadas, por exemplo comprimidos laminados ou multicamadas. Podem estar numa forma aberta ou fechada. "Formas farmacêuticas fechadas" são aquelas em que uma camada está completamente cercada por pelo menos uma outra camada. As formas multicamadas têm a vantagem de dois ingredientes ativos, que são incompatíveis um com o outro, poderem ser processados, ou das características de libertação do(s) ingrediente(s) ativo(s) poderem ser controladas. Por exemplo, é possível fornecer uma dose inicial, incluindo um ingrediente ativo numa das camadas externas, e uma dose de manutenção, incluindo o ingrediente ativo na(s) camada(s) interna(s). Os comprimidos do tipo multicamadas podem ser produzidos por compressão de duas ou mais camadas de grânulos. Alternativamente, as formas farmacêuticas multicamadas podem ser produzidas por um processo conhecido como "coextrusão". Em essência, o processo compreende a preparação de pelo menos duas composições fundidas diferentes como explicado acima, e a passagem dessas composições fundidas numa matriz de coextrusão conjunta. A forma da matriz de coextrusão depende da forma desejada do fármaco. Por exemplo, matrizes com uma abertura de matriz simples, chamada matriz com ranhura, e matriz com uma fenda anular são adequadas.

A fim de facilitar a ingestão de tal forma farmacêutica por um mamífero, é vantajoso dar à forma farmacêutica uma

forma apropriada. Comprimidos grandes que podem ser engolidos confortavelmente são, portanto, de preferência alongados em vez de forma redonda.

Um revestimento por película sobre o comprimido contribui para a facilidade com que pode ser engolido. Um revestimento por película também melhora o sabor e proporciona uma aparência elegante. Se desejado, o revestimento de película pode ser um revestimento entérico. O revestimento de película inclui geralmente um material formador de película polimérica, tais como hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropilcelulose, e copolímeros de acrilato ou de metacrilato. Além de um polímero formador de película, o revestimento de película pode ainda compreender um plastificante, por exemplo, polietileno glicol, um tensioativo, por exemplo, um tipo Tween® e, opcionalmente, um pigmento, por exemplo, dióxido de titânio ou óxidos de ferro. O revestimento por película pode ainda compreender talco como anti-adesivo. O revestimento de película geralmente representa menos de cerca de 5% em peso da forma farmacêutica.

A dose exata e a frequência de administração depende da patologia particular que está a ser tratada, a idade, peso e condição física geral do doente em particular, bem como de outros medicamentos que o indivíduo possa estar a tomar, como é bem conhecido pelos peritos na especialidade.

Composições exemplares da presente invenção para a administração combinada de ritonavir/lopinavir são mostradas abaixo na Tabela 1, e os valores são % por peso.

Tabela 1

Ritonavir	18-22,5 no total	4,17	4,17
Lopinavir		16,67	16,67
Copovidona (N-vinil pirrolidona/copolímero de acetato de vinilo 60:40)	65-75	71,16	70,12
Span 20 (monolaurato de sorbitano)	4-10	7,0	5,02
Cremophor RH 40 (oxiestearato de polioxietilenoglicerol)	0-10	-	3,02
Sílica Coloidal	0-3	1,0	1,0

Composições exemplificativas da invenção para a administração de apenas ritonavir são mostradas abaixo na Tabela 2. Os valores são % por peso.

Ritonavir	18-22,5	20,8
Lopinavir	-	-
Copovidona (N-vinil pirrolidona/copolímero de acetato de vinilo 60:40)	60-75	63,15
Span 20 (monolaurato de sorbitano)	5-15 no total	-
Cremophor RH 40 (oxiestearato de polioxietilenoglicerol)		10,00
PEG 6000	0-8	5,00
Sílica Coloidal	0-3	1,04

As composições acima são processadas por extrusão do fundido. Os extrudidos resultantes podem ser usados como tal ou moídos e compactados em comprimidos, de preferência pelo uso de auxiliares de formação de comprimido como estearil fumarato de sódio, sílica coloidal, lactose, isomalte, silicato de cálcio, e magnésio, estearato de celulose, ou hidrogenofosfato de cálcio.

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

Protocolo para os estudos da biodisponibilidade oral

Cães (cães *beagle*, sexos misturados, pesando aproximadamente 10 kg) receberam uma dieta balanceada com 27% de gordura e foi-lhes permitida água *ad libitum*. Cada cão recebeu uma dose subcutânea de histamina de 100 µg/kg, aproximadamente, 30 minutos antes do doseamento. Uma única dose 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 de ritonavir, respectivamente, foi administrada a cada cão. A dose foi seguida por aproximadamente 10 mililitros de água. Foram obtidas amostras de sangue de cada animal antes do doseamento e 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 horas após a administração dos fármacos. O plasma foi separado dos glóbulos vermelhos por centrifugação e congelado (-30 °C) até a análise. As concentrações dos inibidores da protease do VIH foram determinadas por HPLC de fase reversa com detecção de baixo comprimento de onda UV seguindo extração líquido-líquido das amostras de plasma. A área sob a curva (AUC) foi calculada pelo método trapezoidal ao longo do tempo do estudo. Cada forma farmacêutica foi avaliada num grupo contendo oito cães, os valores reportados são médias para cada grupo de cães.

Exemplo comparativo

Copovidona (N-vinil pirrolidona/copolímero de acetato de vinilo 60:40; 78,17 partes em peso) foi misturada com ritonavir (4,16 partes em peso), lopinavir (16,67 partes em peso) e sílica coloidal (1,0 parte em peso). A mistura em pó foi então alimentada numa extrusora duplo fuso (parafuso de diâmetro de 18 mm) a uma taxa de 2,0 kg/h e

uma temperatura de fusão de 133 °C. O fundido claro, completamente transparente foi alimentado a uma calandra com dois cilindros contrarrotativos tendo cavidades mutuamente correspondentes nas suas superfícies. Foram assim obtidos comprimidos de 1080 mg. As análises DSC e WAXS não revelaram qualquer evidência de material de fármaco cristalino na formulação.

A AUC ajustada à dose em cães foi de 0,52 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e 4,54 µg.h/mL/100 mg para lopinavir. Este exemplo demonstra que soluções sólidas de inibidores da protease do VIH, sem adição de um tensioativo, resultam numa biodisponibilidade muito fraca.

Exemplo 1 (referência)

Copovidona (N-vinil pirrolidona/copolímero de acetato de vinilo 60:40; 78,17 partes em peso) foi misturada com Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenoglicerol; 10,00 parte em peso) num misturador Diosna de alta velocidade. Os grânulos resultantes foram misturados com ritonavir (4,17 partes em peso), lopinavir (16,67 partes em peso) e sílica coloidal (1,0 parte em peso). A mistura em pó foi então alimentada numa extrusora Leistritz Micro 18 de duplo fuso a uma taxa de 2,3 kg/h e uma temperatura de fusão de 126 °C. O extrudido foi cortado em pedaços e deixados a solidificar. Os pedaços extrudidos foram moídos utilizando um moinho universal de alto impacto. O material moído (86,49 partes em peso) foi misturado num misturador de pós com mono-hidrato de lactose (6,00 parte em peso), PVP reticulado (6,00 partes em peso), sílica coloidal (1,00 parte em peso) e estearato de magnésio (0,51 partes em peso). A mistura em pó foi prensada na forma de

comprimidos de 1378,0 mg numa prensa de comprimidos de punção único Fette E 1. Os comprimidos foram revestidos com película numa drageadeira por pulverização de uma dispersão aquosa para revestimento com película (Opadry, disponível da Colorcon) a uma temperatura de 60 °C.

A AUC ajustada à dose em cães foi de 0,60 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e 7,43 µg.h/mL/100 mg para lopinavir. Este exemplo demonstra que a inclusão de um tensioativo em soluções sólidas de inibidores da protease de VIH melhora a biodisponibilidade atingida.

Exemplo 2

Copovidona (N-vinil pirrolidona/copolímero de acetato de vinilo 60:40; 853,8 partes em peso) foi misturada com Span 20 (monolaureato de sorbitano; 83,9 partes em peso num misturador Diosna de alta velocidade. Os grânulos resultantes foram misturados com ritonavir (50 partes em peso), lopinavir (200 partes em peso) e sílica coloidal (12 partes em peso). A mistura em pó foi então alimentada numa extrusora de duplo fuso (parafuso de diâmetro de 18 mm) a uma taxa de 2,1 kg/h e uma temperatura de fusão de 119 °C. O extrudido foi alimentado a uma calandra com dois rolos contrarrotativos tendo cavidades mutuamente correspondentes nas suas superfícies. Foram assim obtidos comprimidos de 1120 mg.

A AUC ajustada à dose em cães foi 10,88 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e 51,2 µg.h/mL/100 mg para lopinavir. Este exemplo demonstra que a inclusão de um tensioativo com um HLB de 4 a 10 em soluções sólidas de inibidores da

protease do VIH melhora acentuadamente a biodisponibilidade atingida.

Exemplo 3

O exemplo 2 foi repetido, porém, o extrudido foi cortado em pedaços e deixado a solidificar. Os pedaços extrudidos foram moídos a um tamanho de partícula de cerca de 250 µm, usando um moinho universal de alto impacto. O material moído foi misturado no misturador de pós com estearil fumarato de sódio (12,3 partes em peso) e sílica coloidal (8,0 partes em peso) durante 20 min. A mistura em pó foi comprimida numa prensa rotativa de comprimidos com 3 punções (6500 comprimidos/h). Os comprimidos foram, então, revestidos por película numa drageadeira por pulverização de uma dispersão aquosa para revestimento de película (Opadry) a uma temperatura de 60 °C.

A AUC ajustada à dose em cães foi de 14,24 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e 52,2 µg.h/mL/100 mg para lopinavir.

Exemplo 4

Copovidona (N-vinil pirrolidona/copolímero de acetato de vinilo 60:40; 841,3 partes em peso) foi misturada com Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenoglicerol; 36,2 partes em peso) Span 20 (monolaurato de sorbitano; 60,2 partes em peso) num misturador Diosna de alta velocidade. Os grânulos resultantes foram misturados com ritonavir (50 partes em peso), lopinavir (200 partes em peso) e sílica coloidal (12 partes em peso). A mistura em pó foi então alimentada numa extrusora de duplo fuso (parafuso de diâmetro de 18 mm) a uma taxa de 2,1 kg/h e

uma temperatura de fusão de 114 °C. O extrudido foi alimentado a uma calandra com dois cilindros contrarrotativos tendo cavidades mutuamente correspondentes nas suas superfícies. Foram assim obtidos comprimidos de 1120 mg.

A AUC ajustada à dose em cães foi de 10,96 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e de 46,5 µg.h/mL/100 mg para lopinavir. Este exemplo demonstra que uma combinação de um tensioativo com um HLB de 4 a 10 e um outro tensioativo pode ser usada com sucesso.

Exemplo 5

O exemplo 4 foi repetido, porém, o extrudido foi cortado em pedaços e deixado a solidificar. Os pedaços extrudidos foram moídos a um tamanho de partícula de cerca de 250 µm, usando um moinho universal de alto impacto. O material moído foi misturado no misturador de pós com estearil fumarato de sódio (13,9 partes em peso), sílica coloidal (7,0 partes em peso), isomalte DC100 (159,4 partes em peso) e silicato de cálcio (7,0 partes em peso) durante 20 min. A mistura em pó foi comprimida e revestida por película como descrito no exemplo 1.

A AUC ajustada à dose em cães foi de 10,38 µg.h/mL/100 mg para ritonavir e de 42,7 µg.h/mL/100 mg para lopinavir.

Exemplo 6 (referência)

Copovidona (N-vinil pirrolidona/copolímero de acetato de vinilo 60:40; 683,3 partes em peso) foi misturada com Span 40 (monopalmitato de sorbitano; 67,2 partes em peso) num misturador Diosna de alta velocidade. Os grânulos

resultantes foram misturados com lopinavir (200 partes em peso) e sílica coloidal (9,6 partes em peso). A mistura em pó foi então alimentada numa extrusora de duplo fuso (parafuso de diâmetro de 18 mm) a uma taxa de 2,1 kg/h e uma temperatura de fusão de 119 °C. O extrudido foi cortado em pedaços e deixado a solidificar. Os pedaços extrudidos foram moídos usando um moinho universal de alto impacto. O material moído foi misturado no misturador de pós com estearil fumarato de sódio (7,9 partes em peso) e sílica coloidal (11,3 partes em peso), isomalte DC100 (129,1 partes em peso) e dodecil sulfato de sódio (15,6 partes em peso). A mistura em pó foi comprimida e revestida por película como descrito no exemplo 1.

Os comprimidos correspondentes a 200 mg lopinavir foram coadministrados aos cães juntamente com 50 mg de ritonavir. A AUC dose ajustada de lopinavir foi de 38,8 µg.h/mL/100 mg.

Exemplo 7

Copovidona (N-vinil pirrolidona/copolímero de acetato de vinilo 60:40; 151,5 partes em peso) foi misturada com Cremophor RH40 (24 partes em peso) e PEG 6000 (12 partes em peso) num misturador de alta velocidade Diosna. Os grânulos resultantes foram misturados com ritonavir (50 partes em peso) e sílica coloidal (2,4 partes em peso). A mistura em pó foi então alimentada numa extrusora de duplo fuso e o fundido foi extrudido. O extrudido foi cortado em pedaços e deixado a solidificar. As peças extrudidas foram moídas usando um moinho universal de alto impacto. O material moído foi misturado no misturador de pós com sílica coloidal (1,4 partes em peso), isomalte DC100 (31.9

partes em peso) e silicato de cálcio (4,2 partes em peso). A mistura em pó foi comprimida e revestida por película como descrito no exemplo 1.

A AUC ajustada à dose em cães foi de 9,98 µg.h/mL/100 mg.

As seguintes formas de realização numeradas são exemplos preferidos da presente divulgação:

1. A forma farmacêutica sólida que compreende uma dispersão sólida de pelo menos um inibidor da protease do VIH e pelo menos um polímero hidrossolúvel farmacêuticamente aceitável e pelo menos um tensioativo farmacêuticamente aceitável, o referido polímero hidrossolúvel farmacêuticamente aceitável tendo uma Tg de pelo menos cerca de 50 °C.

2. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 1 que compreende uma solução vítrea ou solução sólida do referido inibidor da protease do VIH.

3. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 1, em que o referido tensioativo farmacêuticamente aceitável tem um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10.

4. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 1, em que o referido tensioativo farmacêuticamente aceitável é uma combinação de pelo menos um tensioativo farmacêuticamente aceitável que tem um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10 e pelo menos um outro tensioativo farmacêuticamente aceitável.

5. A forma farmacêutica da forma de realização 1, em que o referido tensioativo farmaceuticamente aceitável é um éster de sorbitano de ácidos gordos.

6. A forma farmacêutica da forma de realização 1, que compreende, em relação ao peso da forma farmacêutica, de cerca de 5 a cerca de 30% em peso do referido inibidor da protease do VIH, de cerca de 50 a cerca de 85% em peso do referido polímero hidrossolúvel, de cerca de 2 a cerca de 20% em peso do referido tensioativo, e de cerca de 0 a cerca de 15% em peso de aditivos.

7. A forma farmacêutica da forma de realização 1 acima, em que o referido inibidor da protease do VIH é seleccionado do grupo que consiste em:

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

(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetra-hidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenil-hexano (lopinavir);

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

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

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

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

5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-t-butilamida;
 [1S-[1R-(R-),2S*]]-N'[3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2hidroxi-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-55389a; BILA 1096 BS; U-140690,
 ou combinações dos mesmos.

8. A forma farmacêutica da forma de realização 1 acima, em que o referido inibidor da protease do VIH é (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano (ritonavir).

9. A forma farmacêutica da forma de realização 8 acima que apresenta uma AUC ajustada à dose, em cães em condições de não-jejum, de concentração de ritonavir no plasma de pelo menos 9 µg.h/mL/100 mg.

10. A forma farmacêutica da forma de realização 1 acima, em que o inibidor da protease do VIH é (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetra-hidro-

pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenil-hexano (lopinavir).

11. A forma farmacêutica da forma de realização 10 acima que apresenta uma AUC ajustada à dose, em cães em condições de não-jejum, de concentração de lopinavir no plasma de pelo menos 20 µg.h/mL/100 mg.

12. A forma farmacêutica da forma de realização 10 acima, em que o referido inibidor da protease do VIH é uma combinação de (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-(2-isopropil-4-tiazolil) metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-thiazolil)met-oxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano (ritonavir) e (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxi-acetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetra-hidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenil-hexano (lopinavir).

13. A forma farmacêutica da forma de realização 12 acima que apresenta uma AUC ajustada à dose, em cães em condições de não-jejum, de concentração de ritonavir no plasma de pelo menos 9 µg.h/mL/100 mg e uma AUC ajustada à dose de concentração de lopinavir no plasma de pelo menos cerca de 20 µg.h/mL/100 mg.

14. A forma farmacêutica da forma de realização 1 acima, em que o polímero hidrossolúvel tem uma Tg de cerca de 80 a cerca de 180 °C.

15. A forma farmacêutica da forma de realização 1 acima, em que o polímero hidrossolúvel é um homopolímero ou copolímero de N-vinil pirrolidona.

16. A forma farmacêutica da forma de realização 1 acima, em que o polímero hidrossolúvel é um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinilo.

17. A forma farmacêutica da forma de realização 1 acima que contém pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, lubrificantes, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

18. Forma farmacêutica da forma de realização 1 acima que contém, em armazenamento por cerca de 6 semanas a cerca de 40 °C e cerca de 75% de humidade pelo menos, cerca de 98% do conteúdo do ingrediente ativo inicial do inibidor da protease do VIH.

19. Um método de preparação da forma farmacêutica sólida da forma de realização 1 acima, que compreende:

i. preparar um fundido homogéneo do(s) referido(s) inibidor(s) da protease do VIH, referido(s) polímero(s) hidrossolúvel(is) e referido(s) tensioativo(s), e

ii. permitir que o fundido solidifique para obter um produto de dispersão sólido.

20. O método da forma de realização 19 acima que compreende adicionalmente moagem do referido produto de dispersão sólida e compressão do referido produto de dispersão sólida num comprimido.

21. Um método de tratamento de uma infecção por VIH que compreende administrar a forma farmacêutica sólida da forma de realização 1 acima a um mamífero em necessidade de tal tratamento.

22. Uma forma farmacêutica sólida que compreende,
 (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxycarbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano (ritonavir);
 um homopolímero de N-vinil pirrolidona; e
 um éster de sorbitano de ácidos gordos.

23. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 22 acima que contém pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

24. Uma forma farmacêutica sólida que compreende,
 (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetra-hidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenil-hexani (lopinavir);
 um copolímero de N-vinil pirrolidona; e
 um éster de sorbitano de ácidos gordos.

25. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 24 acima que contém pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

26. Uma forma farmacêutica sólida que compreende,
 (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)-carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-thiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano (ritonavir) e (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetra-hidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenil-hexano (lopinavir);

um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinilo;
e
um éster de sorbitano de ácidos gordos.

27. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 26 acima que contém pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

28. Uma forma farmacêutica sólida que compreende,
(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropyl-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano (ritonavir) de cerca de 5% a cerca de 30% em peso da forma farmacêutica;
um homopolímero de N-vinil pirrolidona de cerca de 50% a cerca de 85% em peso da forma farmacêutica; e
um éster de sorbitano de ácidos gordos de cerca de 2% a cerca de 20% em peso da forma farmacêutica.

29. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 28 acima que contém pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

30. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 29 acima, em que o pelo menos um adito está presente numa quantidade de cerca de 0% a cerca de 15% em peso.

31. Uma forma farmacêutica sólida que compreende,
(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilphenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetra-hidro-pyrimid-2-onyl)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenil-hexano (lopinavir) de cerca de 5% a cerca de

30% em peso da forma farmacêutica;

um copolímero de N-vinil pirrolidona de cerca de 50% a cerca de 85% em peso da forma farmacêutica; e

um éster de sorbitano de ácidos gordos de cerca de 2% a cerca de 20% em peso da forma farmacêutica.

32. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 31 acima que contém pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

33. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 32 acima, em que o pelo menos um aditivo está presente numa quantidade de cerca de 0% a cerca de 15% em peso.

34. Uma forma farmacêutica sólida que compreende,

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)-carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxi-hexano (ritonavir) e (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetil-fenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetra-hidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenil-hexano

(lopinavir) presente numa quantidade de cerca de 5% a cerca de 30% em peso da forma farmacêutica;

copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinilo de cerca de 50% a cerca de 85% em peso da forma farmacêutica;

e

um éster de sorbitano de ácidos gordos de cerca de 2% a cerca de 20% em peso da forma farmacêutica.

35. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 34 acima que contém pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de volume e

lubrificantes.

36. A forma farmacêutica sólida da forma de realização 35 acima, em que o pelo menos um aditivo está presente numa quantidade de cerca de 0% a cerca de 15% em peso da forma farmacêutica.

37. Um método de tratamento de uma infeção por VIH que compreende administrar a forma farmacêutica sólida de qualquer uma das formas de realização acima 22-36 a um mamífero em necessidade de tal tratamento.

Lisboa, 11 de janeiro de 2017

REIVINDICAÇÕES

1. Forma farmacêutica sólida que compreende uma dispersão sólida de pelo menos um inibidor da protease do VIH em pelo menos um polímero hidrossolúvel farmaceuticamente aceitável e pelo menos um tensioativo farmaceuticamente aceitável, em que a referida forma farmacêutica compreende ritonavir e um tensioativo que tem um valor de HLB de 4 a 10.
2. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a dispersão compreende um polímero hidrossolúvel que tem uma Tg de pelo menos 50 °C.
3. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a dispersão sólida é uma solução vítrea ou uma solução sólida.
4. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a forma farmacêutica compreende um tensioativo farmaceuticamente aceitável além do referido tensioativo ter um valor de HLB de 4 a 10.
5. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 4, em que o tensioativo que tem um valor de HLB de 4 a 10 é responsável por pelo menos 50% em peso da quantidade total do tensioativo utilizado.
6. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que o referido tensioativo que tem um valor de HLB de 4 a 10 é um éster de sorbitano de ácidos gordos.

7. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 6, em que o referido tensioativo que tem um valor de HLB de 4 a 10 é selecionado de monolaureato de sorbitano e monopalmitato de sorbitano.
8. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a forma farmacêutica compreende, em relação ao peso da forma farmacêutica, de 5 a 30% em peso de um inibidor da protease do VIH ou uma combinação de inibidores da protease do VIH, de 50 a 85% em peso de um polímero hidrossolúvel ou uma combinação de polímeros hidrossolúveis, de 2 a 20% em peso de um tensioativo ou uma combinação de tensioativos, e de 0 a 15% em peso de aditivos.
9. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos um inibidor da protease do VIH é uma combinação de ritonavir e pelo menos um outro inibidor da protease do VIH, a forma farmacêutica apresentando uma AUC ajustada à dose de concentração de ritonavir no plasma em cães de pelo menos 9 µg.h/mL/100 mg.
10. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 2, em que o referido pelo menos um inibidor da protease do VIH é uma combinação de ritonavir e lopinavir.
11. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a dispersão sólida compreende um polímero hidrossolúvel que tem uma Tg de 80 a 180 °C.

12. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a forma farmacêutica compreende um homopolímero ou copolímero de N-vinil pirrolidona.
13. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a forma farmacêutica compreende um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinilo.
14. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 13, em que a forma farmacêutica compreende um copolímero de 60% em peso do copolímero, N-vinil pirrolidona, e 40% em peso do copolímero, acetato de vinilo.
15. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a forma farmacêutica contém pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.
16. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a forma farmacêutica compreende polímero(s) hidrossolúvel(is) selecionado(s) de homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamas, ésteres de celulose e éteres de celulose, óxidos de polialquilenos de elevado peso molecular, poliacrilatos e polimetacrilatos, poliacrilamidas, polímeros de acetato de vinilo, acetato de vinilo parcialmente hidrolisado, álcool polivinílico, oligo e polissacáridos e misturas destes.
17. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, que pode ser obtida por um método que compreende (i) preparar um fundido homogêneo do(s) referido(s) inibidor(es) da protease do VIH, referido(s)

polímero(s) hidrossolúvel(is) e referido(s) tensioativo(s), e (ii) permitir que o fundido solidifique para obter um produto de dispersão sólido.

18. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 17, em que um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, lubrificantes, enchimentos, desintegrantes, plastificantes e estabilizantes é incluído no fundido.
19. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a referida dispersão sólida é uma solução vítrea ou uma solução sólida que compreende ritonavir e o referido tensioativo que tem um valor de HLB de 4 a 10.
20. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, em que a referida dispersão sólida é uma solução vítrea ou uma solução sólida que compreende ritonavir, um polímero hidrossolúvel que tem uma Tg de pelo menos 50 °C e o referido tensioativo que tem um valor de HLB de 4 a 10.
21. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1 que compreende uma dispersão sólida de ritonavir e lopinavir;
um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinilo; e
um éster de sorbitano de ácidos gordos.
22. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 21, em que a forma farmacêutica contém pelo menos um aditivo selecionado de reguladores de fluxo, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

23. Forma farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1 que compreende uma dispersão sólida de ritonavir e lopinavir presente numa quantidade de 5% a 30% em peso da forma de dosagem;

Um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinilo de 50% a 85% em peso da forma farmacêutica; e

Um éster de sorbitano de ácidos gordos de 2% a 20% em peso da forma farmacêutica.

24. Forma farmacêutica sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23 para utilização no tratamento de uma infeção por VIH num mamífero.

Lisboa, 11 de janeiro de 2017