



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

(11) (21) **PI 0413882-1 A**

(22) Data de Depósito: 23/08/2004
(43) Data de Publicação: **24/10/2006**
(RPI 1868)



(51) Int. Cl⁷.:
A61K 9/14
A61K 9/20
A61K 31/425

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

(30) Prioridade Unionista: 28/08/2003 US 10/6506.178

(71) Depositante(s): Abbott Laboratories (US)

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

(74) Procurador: Nellie Anne Daniel-Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2004/027401 de 23/08/2004

(87) Publicação Internacional: WO 2005/039551 de 06/05/2005

(57) Resumo: "FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA SÓLIDA". Apresenta-se uma forma de dosagem farmacêutica sólida que proporciona melhor biodisponibilidade oral para inibidores de protease de HIV. Em particular, a forma de dosagem compreende uma dispersão sólida de pelo menos um inibidor de protease de HIV e pelo menos um polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável e pelo menos um surfatante farmacêuticamente aceitável, o dito polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável possuindo uma Tg de pelo menos cerca de 50°C. De preferência, o surfatante farmacêuticamente aceitável tem um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10.

"FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA SÓLIDA"

A presente invenção se refere a uma forma de dosagem farmacêutica sólida que compreende pelo menos um inibidor de protease de HIV e a um processo para sua preparação.

5 O vírus que causa a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) é conhecido por diferentes nomes, incluindo vírus de linfócito T III (HTLV-III) ou vírus associado a linfadenopatia (LAV) ou vírus relacionado à AIDS (ARV) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV). Até agora, duas fa-
10 mílias distintas foram identificadas, isto é, HIV-1 e HIV-2.

Uma das vias críticas no ciclo de vida retroviral é o processamento de precursores de poliproteínas pela protease aspártica. Por exemplo, com o vírus HIV, a proteína gag-pol é processada por protease de HIV. O processamento
15 corrente das poliproteínas precursoras pela protease aspártica é requerido para a montagem de vírions infecciosos, tornando, dessa forma, a protease aspártica um alvo atraente para a terapia antiviral. Em particular para o tratamento de HIV, a protease de HIV é um alvo atraente.

20 Uma medida da utilidade em 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 biodisponibilidade de um medicamento, quando administrado por via oral. Esses fatores
25 incluem a solubilidade aquosa, absorção do medicamento por todo o trato gastrointestinal, potência da dosagem e efeito de primeira passagem. A solubilidade aquosa é um dos mais importantes desses fatores. Infelizmente, compostos inibido-

res da protease de HIV são tipicamente caracterizados por terem solubilidade aquosa ruim.

Por várias razões, como cooperação do paciente e mascaramento do sabor, uma forma de dosagem sólida normalmente é preferível com relação a uma forma de dosagem líquida. Na maioria dos casos, entretanto, formas de dosagem sólidas orais de um medicamento apresentam uma biodisponibilidade menor que soluções orais do medicamento.

Houve tentativas de melhorar a biodisponibilidade apresentada por formas de dosagem sólidas mediante formação de soluções sólidas do medicamento. O termo "solução sólida" define um sistema em um estado sólido, em que o medicamento está molecularmente dispersado por toda uma matriz, de modo que o sistema química e fisicamente uniforme ou homogêneo por inteiro. Soluções sólidas são sistemas físicos preferidos, porque os seus componentes formam prontamente soluções líquidas quando em contato com um meio líquido, como o suco gástrico. A facilidade de dissolução pode ser atribuída pelo menos em parte ao fato de a energia requerida para dissolução dos componentes de uma solução sólida ser menor que a requerida para a dissolução dos componentes de uma fase sólida cristalina ou microcristalina. Se, entretanto, a absorção do medicamento no trato gastrointestinal for lenta, o medicamento liberado da solução sólida pode resultar em uma alta supersaturação e precipitar nos fluidos aquosos do trato gastrointestinal.

Continua a existir a necessidade de se desenvolverem formas de dosagem sólidas orais aperfeiçoadas para ini-

bidores da protease de HIV que tenham biodisponibilidade oral e estabilidade adequadas e que não necessitem de elevados volumes de veículo.

A presente invenção apresenta uma forma de dosagem farmacêutica sólida que compreende uma dispersão sólida de pelo menos um inibidor de protease de HIV em pelo menos um polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável e pelo menos um surfatante farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade, o polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável tem uma temperatura de transição de vidro (T_g) de pelo menos cerca de 50°C.

O termo "dispersão sólida" define um sistema em um estado sólido (em oposição a um estado líquido ou gasoso) que compreende pelo menos dois componentes, em que um componente está dispersado uniformemente por todo o outro componente ou componentes. Por exemplo, o ingrediente ativo ou a combinação de ingredientes ativos está dispersada em uma matriz composta pelo(s) polímero(s) solúvel(eis) em água farmacêuticamente aceitável(eis) e surfatante(s) farmacêuticamente aceitável(eis). O termo "dispersão sólida" engloba sistemas com partículas pequenas, tipicamente de menos de 1 µm de diâmetro, de uma fase dispersada em outra fase. Quando a dispersão de componentes é suficiente para que o sistema seja química e fisicamente uniforme ou homogêneo por inteiro ou consista em uma fase (conforme definida em termodinâmica), essa dispersão sólida será chamada de "solução sólida" ou "solução vítrea". Uma solução vítrea é um sistema homogêneo, vítreo, em que um soluto está dissolvido em um solvente

vítreo. Soluções vítreas e soluções sólidas de inibidores de protease de HIV são sistemas físicos preferidos. Esses sistemas não contêm nenhuma quantidade significativa de ingredientes ativos em seu estado cristalino ou microcristalino, conforme evidenciado por análise térmica (DSC) ou análise de difração de raios X (WAXS).

Em uma modalidade da presente invenção, a forma de dosagem farmacêutica compreende de cerca de 5 a cerca de 30% em peso da forma de dosagem total (de preferência de cerca de 10 a cerca de 25% em peso da forma de dosagem total) de um inibidor de protease de HIV ou uma combinação de inibidores de protease de HIV, de cerca de 50 a cerca de 85% em peso da forma de dosagem total (de preferência de cerca de 60 a cerca de 80% em peso da forma de dosagem total) de um polímero solúvel em água (ou qualquer combinação desses polímeros), de cerca de 2 a cerca de 20% em peso da forma de dosagem total (de preferência de cerca de 3 a cerca de 15% em peso da forma de dosagem total) do surfatante (ou combinação de surfatantes) e de cerca de 0 a cerca de 15% em peso da forma de dosagem total de aditivos.

Compostos inibidores de protease de HIV adequados para uso na presente invenção incluem, por exemplo, mas não se limitam a:

(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-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-
 metilbutanoil]amino-1,6-difenilexano (ABR-378; lopinavir);
 N-(2-(R)-hidróxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-
 4(S)-hidróxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-
 5 butilcarboxamido)piperazinil))pentanoamida (indinavir);
 N-tert-butil-decaidro-2-[2-(R)-hidróxi-4-fenil-
 3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino]butil]-
 (4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida (saquinavir);
 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidróxi-6-fenil-2(R)-
 10 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;
 15 [1S-[1R-(R-),2S*]]-N¹[3-[[[(1,1-dimetiletíl) ami-
 no]carbonil](2-metilpropil)amino]-2-hidróxi-1-
 (fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]-
 butanodiamida;
 amprenavir (VX-478); DMP-323; DMP-450; AG1343
 20 (nelfinavir);
 atazanavir (BMS 232,632);
 tipranavir;
 palinavir;
 TMC-114;
 25 RO033-4649;
 fosamprenavir (GW433908);
 P-1946;
 BMS 186,318; SC-55389a; BILA 1096 BS; e U-140690,

ou suas combinações.

Em uma modalidade, ritonavir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA) é um inibidor de protease de HIV que pode ser formulado em uma forma de dosagem da invenção. Esse e outros compostos, assim como processos para sua preparação são apresentados nas patentes norte-americanas n° 5.542.206 e 5.648.497, cujas exposições são aqui incorporadas por referência. Em uma modalidade adicional, a presente invenção apresenta uma forma de dosagem em que o inibidor da protease de HIV é ritonavir ou uma combinação de ritonavir e pelo menos um outro inibidor de protease de HIV, a forma de dosagem mostrando uma AUC ajustada para dose de concentração plasmática de ritonavir em cães de pelo menos cerca de 9 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$.

Em outra modalidade, lopinavir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA) é um inibidor de protease de HIV que pode ser formulado na forma de dosagem da invenção. Esse e outros compostos, assim como processos para sua preparação são identificados na patente norte-americana n° 5.914.332, cuja exposição é aqui incorporada por referência. Em uma modalidade adicional, a presente invenção apresenta uma forma de dosagem em que o inibidor de protease de HIV é lopinavir ou uma combinação de lopinavir e pelo menos um outro inibidor de protease de HIV, a forma de dosagem mostrando uma AUC ajustada para dose de concentração plasmática de lopinavir em cães de pelo menos cerca de 20 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$ (de preferência de pelo menos cerca de 22,5 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$, mais preferivelmente de pelo menos cerca de 35 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$).

Em ainda outra modalidade, mesilato de nelfinavir (comercializado sob a marca Viracept pela Agouron Pharmaceuticals, Inc. em La Jolla, CA) é um inibidor de protease de HIV que pode ser formulado na forma de dosagem da invenção.

5 As formas de dosagem da presente invenção exibem um comportamento de liberação e absorção que se caracteriza por uma alta AUC atingível, alta C_{max} atingível (concentração plasmática máxima) e baixa T_{max} (tempo para atingir a concentração plasmática máxima).

10 Em ainda outra modalidade, a presente invenção apresenta uma forma de dosagem em que o inibidor de protease de HIV é uma combinação de ritonavir e lopinavir, a forma de dosagem mostrando uma AUC ajustada para dose de concentração plasmática de ritonavir em cães de pelo menos cerca de 9
15 $\mu\text{g.h/mL}/100\text{ mg}$, e uma AUC ajustada para dose de concentração plasmática de lopinavir em cães de pelo menos cerca de 20 $\mu\text{g.h/mL}/100\text{ mg}$ (de preferência de pelo menos cerca de 22,5 $\mu\text{g.h/mL}/100\text{ mg}$, mais preferivelmente de pelo menos cerca de 35 $\mu\text{g.h/mL}/100\text{ mg}$).

20 O termo "AUC" significa "Área Sob a Curva" e é usado em seu significado normal, isto é, como a área sob a curva de concentração plasmática-tempo de 0 a 24 horas, em que a forma de dosagem tenha sido administrada por via oral a cães (beagles) sob condições de não jejum. "Condição de
25 não jejum" significa que os cães recebem uma ração diária nutricionalmente balanceada durante o período de pré-teste e todo o período de teste. A AUC tem unidades de concentração vezes tempo. Uma vez que os pontos de concentração experi-

mental-tempo tenham sido determinados, a AUC pode ser convenientemente calculada, por exemplo, por um programa de computador ou pelo processo trapezoidal. Todos os dados de AUC aqui foram ajustados ao nível de dose de 100 mg. Para as
5 presentes finalidades, a AUC é determinada dentro de uma faixa de dose em que a AUC aumenta proporcionalmente com a dose. A administração de 50 mg de ritonavir ou 200 mg de lopinavir, respectivamente, a cães é considerada adequada para a determinação dos valores de AUC conforme aqui usados.

10 As formas de dosagem de acordo com a invenção se caracterizam por uma excelente estabilidade e, em particular, exibem alta resistência contra recristalização ou decomposição do(s) ingrediente(s) ativo(s). Assim, com um armazenamento durante 6 semanas a 40°C e 75% de umidade (por
15 exemplo, quando mantidas em garrafas de polietileno de alta densidade (HDPE) sem dessecante), as formas de dosagem de acordo com a presente invenção normalmente não exibem nenhum sinal de cristalinidade (conforme evidenciado por análise de DSC ou WAXS) e contêm pelo menos cerca de 98% do teor de in-
20 grediente ativo inicial (conforme evidenciado por análise de HPLC).

O termo "surfatante farmacologicamente aceitável", conforme aqui usado, refere-se a um surfatante não iônico farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, a forma de
25 dosagem compreende pelo menos um surfatante 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, 5ª

ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribui valores numéricos aos surfatantes, com substâncias lipofílicas recebendo valores de HLB mais baixos, e substâncias hidrofílicas recebendo valores de HLB mais altos. Surfatantes com
5 um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10 adequados para uso na presente invenção incluem, por exemplo, mas não se limitam a:

éteres polioxietileno alquílicos, por exemplo, éter polioxietileno (3) laurílico, éter polioxietileno (5)
10 cetílico, éter polioxietileno (2) estearílico, éter polioxietileno (5) estearílico; éteres polioxietileno alquilarílicos, por exemplo, éter polioxietileno (2) nonilfenílico, éter polioxietileno (3) nonilfenílico, éter polioxietileno (4) nonilfenílico, éter polioxietileno (3) octilfenílico;

15 ésteres de ácidos graxos de polietileno glicol, 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 ácidos graxos de alquilenol glicol, por exemplo, monolaurato de propileno glicol (Lauroglycol®);

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

monoésteres de ácidos graxos de sorbitan, como monolaurato de sorbitan (Span® 20), monooleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan (Span® 40) ou estearato de sorbitan, ou

misturas de um ou mais deles.

Os monoésteres de ácidos graxos de sorbitan são preferidos, com o monolaurato de sorbitan e o monopalmitato de sorbitan sendo particularmente preferidos.

Além do surfatante com um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10, a forma de dosagem pode compreender surfatantes farmacologicamente aceitáveis adicionais, como derivados de óleo de rícino de polioxietileno, por exemplo, triricinoleato de polioxietilenoglicerol ou polioxil 35 óleo de rícino (Cremophor® EL; BASF Corp.) ou oxiestearato de polioxietilenoglicerol, como polietilenoglicol 40 óleo de rícino hidrogenado (Cremophor® RH 40) ou polietilenoglicol 60 óleo de rícino hidrogenado (Cremophor® RH 60); ou copolímeros de blocos de óxido de etileno e óxido de propileno, também conhecidos como copolímeros de blocos de polioxietileno polioxipropileno ou polioxietileno polipropilenoglicol, como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); ou um monoéster de ácido graxo de polioxietileno (20) sorbitan, por exemplo, monooleato de polioxietileno (20) sorbitan (Tween® 80), monoestearato de polioxietileno (20) sorbitan (Tween® 60), monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitan (Tween® 40), monolaurato de polioxietileno (20) sorbitan (Tween® 20).

Quando se usam esses surfatantes adicionais, o surfatante com um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10 em geral representa pelo menos cerca de 50% em peso, de preferência pelo menos cerca de 60% em peso, da quantidade total de surfatante usada.

O polímero solúvel em água empregado na presente

invenção tem uma Tg de pelo menos cerca de 50°C, de preferência de pelo menos cerca de 60°C, mais preferivelmente de cerca de 80°C a cerca de 180°C. Métodos para a determinação dos valores de Tg de polímeros orgânicos são descritos em

5 "Introduction to Physical Polymer Science", 2ª Edição, de L. H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. O valor de Tg pode ser calculado como a soma ponderada dos valores de Tg para homopolímeros derivados de cada um dos monômeros individuais, isto é, que compõem o polímero: $Tg = \sum W_i$

10 X_i , em que W é a porcentagem em peso de monômero i no polímero orgânico, e X é o valor de Tg para o homopolímero derivado do monômero i. Valores de Tg para os homopolímeros podem ser tirados do "Polymer Handbook", 2ª Edição, de J. Brandrup e E. H. Immergut, editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

15

Polímeros solúveis em água com uma Tg conforme acima definida permite a preparação de dispersões sólidas que são mecanicamente estáveis e, dentro de faixas de temperatura ordinárias, suficientemente estáveis à temperatura para

20 que as dispersões sólidas possam ser usadas como formas de dosagem sem processamento adicional ou ser compactadas em comprimidos com apenas uma pequena quantidade de auxiliares de compressão.

O polímero solúvel em água compreendido na forma

25 de dosagem é um polímero que tem, de preferência, uma viscosidade aparente, quando dissolvido a 20°C em uma solução aquosa a 2% (p/v), de cerca de 1 a cerca de 5.000 mPa.s, mais preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 700 mPa.s e, o mais

preferivelmente, de cerca de 5 a cerca de 100 mPa.s. Polímeros solúveis em água adequados para uso na presente invenção incluem, por exemplo, mas não se limitam a:

homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamos, particularmente homopolímeros e copolímeros de N-vinil pirrolidona, por exemplo, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila ou propionato de vinila;

ésteres de celulose e éteres de celulose, em particular metilcelulose e etilcelulose, hidroxialquilceluloses, em particular hidroxipropilcelulose, hidroxialquilalquilceluloses, em particular 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 poliaquileno de alto peso molecular, como óxido de polietileno e óxido de polipropileno, e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno;

poliacrilatos e polimetacrilatos, como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etila, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metila, copolímeros de metacrilato de butila/metacrilato de 2-dimetilaminoetila, poli(acrilatos de hidroxialquila), poli(metacrilatos de hidroxialquila);

poliacrilamidas;

polímeros de acetato de vinila, como copolímeros de acetato de vinila e ácido crotônico, acetato de polivini-

la parcialmente hidrolisado (também chamado de "álcool polivinílico" parcialmente saponificado);

álcool polivinílico;

oligo- e polissacarídeos, como carragenanos, galactomananos e goma xantano, ou misturas de um ou mais deles.

Desses, 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 cerca de 60% em peso do copolímero de N-vinil pirrolidona e cerca de 40% em peso do copolímero de acetato de vinila.

As formas de dosagem da invenção podem conter pelo menos um aditivo convencional, como reguladores de escoamento, lubrificantes, agentes de volume (cargas) e desintegrantes. Em geral, o aditivo está contido em uma quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 15% em peso com relação ao peso da forma de dosagem.

Vários processos podem ser usados para a fabricação das formas de dosagem sólidas de acordo com a invenção. Esses processos compreendem a preparação de uma solução sólida do inibidor de protease de HIV ou combinação de inibidores de protease de HIV em uma matriz do polímero solúvel em água e surfatante, e modelagem na forma de comprimido requerida. Alternativamente, o produto em solução sólida pode ser subdividido em grânulos, por exemplo, por trituração ou moagem, e os grânulos podem ser subseqüentemente compactados em comprimidos.

Existem várias técnicas para a preparação de soluções sólidas, incluindo extrusão em fusão, secagem por pulverização e evaporação em solução, com a extrusão em fusão sendo preferida.

5 O processo de extrusão em fusão compreende as etapas de preparação de um material em fusão homogêneo do inibidor de protease de HIV ou combinação de inibidores de protease de HIV, polímero solúvel em água e surfatante, e resfriamento do material em fusão até que solidifique. "Fusão" 10 significa uma transição para um estado líquido ou borrachento, em que seja possível que um componente fique incrustado homogeneamente no outro. Tipicamente, um componente derreterá, e os outros componentes se dissolverão no material em fusão, formando, assim, uma solução. A fusão normalmente envolve o aquecimento acima do ponto de amolecimento do polímero solúvel em água. A preparação do material em fusão pode 15 ocorrer de várias maneiras. A misturação dos componentes pode ocorrer antes, durante ou depois da formação do material em fusão. Por exemplo, os componentes podem ser misturados primeiro e, então, derretidos, ou ser simultaneamente misturados e derretidos. Normalmente, o material em fusão é homogeneizado para dispersar eficientemente os ingredientes ativos. Da mesma forma, pode ser conveniente primeiro derreter o polímero solúvel em água e, então, misturar e homogeneizar 20 os ingredientes ativos.

Normalmente, a temperatura de fusão está na faixa de cerca de 70 a cerca de 250°C, de preferência de cerca de 80 a cerca de 180°C, mais preferivelmente de cerca de 100 a

cerca de 140°C.

Os ingredientes ativos podem ser empregados como estão ou como uma solução ou dispersão em um solvente adequado, como álcoois, hidrocarbonetos alifáticos ou ésteres. Outro solvente que pode ser usado é dióxido de carbono líquido. O solvente é removido, por exemplo, evaporado, durante a preparação do material em fusão.

Vários aditivos podem ser incluídos no material em fusão, por exemplo, reguladores de escoamento, como sílica coloidal; lubrificantes, cargas, desintegrantes, plastificantes, estabilizadores, como antioxidantes, estabilizadores de luz, removedores de radicais, estabilizadores contra ataque microbiano.

A fusão e/ou mistura ocorre em um aparelho comum para essa finalidade. São particularmente adequados extrusores e amassadores. Extrusores adequados incluem extrusores de parafuso único, extrusores de parafuso entrelaçado ou ainda extrusores de múltiplos parafusos, de preferência extrusores de parafuso duplo, que podem ser co-rotativos ou contra-rotativos e, opcionalmente, estar equipados com discos de amassamento. Deve-se notar que as temperaturas de trabalho também serão determinadas pelo tipo de extrusor ou tipo de configuração dentro do extrusor que é usado. Parte da energia necessária para derreter, misturar e dissolver os componentes no extrusor pode ser fornecida por elementos de aquecimento. Entretanto, o atrito e cisalhamento do material no extrusor também pode proporcionar uma quantidade substancial de energia à mistura e auxiliar na formação de um mate-

rial em fusão homogêneo dos componentes.

O material em fusão varia de pastoso a viscoso. A modelagem do extrudado é convenientemente realizada por uma calandra com dois rolos contra-rotativos, com depressões mutuamente correspondentes em suas superfícies. Uma ampla gama de formas de comprimidos pode ser conseguida com o uso de rolos com diferentes formas de depressões. Alternativamente, o extrudado é cortado em pedaços, antes (corte a quente) ou depois da solidificação (corte a frio).

Opcionalmente, o produto em solução sólida resultante é moído ou triturado em grânulos. Os grânulos podem ser, então, compactados. Compactação significa um processo pelo qual uma massa em pó compreendendo os grânulos é densificada sob alta pressão para se obter um compactado com baixo porosidade, por exemplo, um comprimido. A compressão da massa em pó normalmente é feita em uma prensa de comprimidos, mais especificamente em uma matriz de aço entre duas punções móveis. Quando uma forma de dosagem sólida da invenção compreende uma combinação de mais de um inibidor de protease de HIV (ou uma combinação de um inibidor de protease de HIV com um ou mais outros ingredientes ativos), evidentemente é possível preparar separadamente produtos em solução sólida dos ingredientes ativos individuais e misturar os produtos moídos ou triturados antes da compactação.

Pelo menos um aditivo selecionado em reguladores de escoamento, desintegrantes, agentes de volume (cargas) e lubrificantes é, de preferência, usado na compactação dos grânulos. Desintegrantes promovem uma rápida desintegração

do compactado no estômago e mantêm os grânulos que são liberados separados entre si. Desintegrantes adequados são polímeros reticulados, como polivinil pirrolidona reticulada e carboximetilcelulose sódica reticulada. Agentes de volume adequados (também chamados de "cargas") são selecionados em lactose, hidrogeniofosfato de cálcio, celulose microcristalina (Avicell®), silicatos, em particular dióxido de silício, óxido de magnésio, talco, amido de batata ou de milho, isomalte, álcool polivinílico.

Reguladores de escoamento adequados são selecionados em sílica altamente dispersada (Aerosil®) e gorduras ou ceras animais ou vegetais.

De preferência, usa-se um lubrificante na compactação dos grânulos. Lubrificantes adequados são selecionados em polietileno glicol (por exemplo, com um Mw de 1.000 a 6.000), estearatos de magnésio e de cálcio, estearil fumurato de sódio e outros.

Vários outros aditivos podem ser usados, por exemplo, corantes azo, pigmentos orgânicos ou inorgânicos, como óxido de alumínio e dióxido de titânio, ou corantes de origem natural; estabilizadores, como antioxidantes, estabilizadores de luz, removedores de radicais, estabilizadores contra ataque microbiano.

Formas de dosagem de acordo com a invenção podem ser apresentadas como formas de dosagem que consistam em várias camadas, por exemplo, comprimidos laminados ou em múltiplas camadas. Podem ser de forma aberta ou fechada. "Formas de dosagem fechadas" são aquelas em que uma camada é

completamente envolvida por pelo menos uma outra camada. Formas em múltiplas camadas têm a vantagem de dois ingredientes ativos que sejam incompatíveis entre si poderem ser processados, ou de as características de liberação do(s) ingrediente(s) ativo(s) poderem ser controladas. Por exemplo, é possível fornecer uma dose inicial por inclusão de um ingrediente ativo em uma das camadas externas, e uma dose de manutenção por inclusão do ingrediente ativo na(s) camada(s) interna(s). Comprimidos em múltiplas camadas podem ser produzidos por compressão de duas ou mais camadas de grânulos. Alternativamente, formas de dosagem de múltiplas camadas podem ser produzidas por um processo conhecido como "co-extrusão". Em essência, o processo compreende a preparação de pelo menos duas composições de material em fusão diferentes conforme acima explicado, e envio dessas composições em fusão para uma matriz de co-extrusão conjunta. O formato da matriz de co-extrusão depende da forma de medicamento requerida. Por exemplo, matrizes com um vão de matriz plano, chamadas de matrizes em fenda, e matrizes com uma abertura anular são adequadas.

Para facilitar a ingestão dessa forma de dosagem por um mamífero, é vantajoso dar à forma de dosagem um formato apropriado. Comprimidos grandes que possam ser engolidos confortavelmente são, portanto, preferencialmente alongados, em vez de formato redondo.

Um revestimento de película sobre o comprimido também contribui para a facilidade com que ele pode ser engolido. Um revestimento de película melhora o sabor e confe-

re uma aparência elegante. Caso desejado, o revestimento de película pode ser um revestimento entérico. O revestimento de película normalmente inclui um material formador de película polimérica, como hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropilcelulose e copolímeros de acrilato ou metacrilato. Além de um polímero formador de película, o revestimento de película também pode compreender um plastificante, por exemplo, polietileno glicol, um surfatante, por exemplo, do tipo Tween®, e opcionalmente um pigmento, por exemplo, dióxido de titânio ou óxidos de ferro. O revestimento de película também pode compreender talco como antiadesivo. O revestimento de película normalmente representa menos de cerca de 5% em peso da forma de dosagem.

A dose exata e a frequência de administração dependem do estado particular que é tratado, da idade, peso e estado físico geral do paciente particular, assim como de outra medicamento que o indivíduo possa estar tomando, como é sabido por aqueles versados na técnica.

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

Tabela 1

Ritonavir	18 - 22,5	4,17	4,17
Lopinavir	no total	16,67	16,67
Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinila a 60:40)	65 - 75	71,16	70,12
Span 20 (monolaurato de sorbitan)	4 - 10	7,0	5,02

Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenoglicerol)	0 - 10	-	3,02
Sílica coloidal	0 - 3	1,0	1,0

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

Ritonavir	18 - 22,5	20,8
Lopinavir	-	-
Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinila a 60:40)	60 - 75	63,15
Span 20 (monolaurato de sorbitan)	5 - 15	-
Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenoglicerol)	no total	10,0
PEG 6000	0 - 8	5,00
Sílica coloidal	0 - 3	1,04

As composições acima são processadas por extrusão em fusão. Os extrudados resultantes podem ser usados como 5
estão ou moídos e comprimidos em comprimidos, de preferência com o uso de auxiliares de compressão adequados, como estearil fumarato de sódio, sílica coloidal, lactose, isomalte, silicato de cálcio e estearato de magnésio, celulose ou hidrogeniofosfato de cálcio. 10

Os exemplos a seguir servirão para melhor ilustrar a invenção, sem limitá-la.

Protocolo para os estudos de biodisponibilidade oral

15 Cães (cães beagle, sexos mistos, pesando aproximadamente 10 kg) receberam uma dieta balanceada com 27% de

gordura e foram deixados com água à vontade. Cada cão recebeu uma dose subcutânea de 100 µg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes da dosagem. Uma única dose, correspondendo 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 da dosagem e 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 horas após a administração do medicamento. O plasma foi separado das células vermelhas por centrifugação e congelado (-30°C) até a análise. As concentrações de inibidores de protease de HIV foram determinadas por HPLC em fase reversa com detecção de UV de baixo comprimento de onda, após extração de líquido-líquido das amostras de plasma. A área sob a curva (AUC) foi calculada pelo método trapezoidal no decorrer do estudo. Cada forma de dosagem foi avaliada em um grupo contendo 8 cães; os valores relatados são médias de cada grupo de cães.

Exemplo Comparativo

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinila a 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 pulverulenta foi, então, alimentada a um extrusor de parafuso duplo (diâmetro de parafuso de 18 mm) a uma taxa de 2,0 kg/h e a uma temperatura de fusão de 133°C. O material em fusão claro e completamente transparente foi alimentado a

uma calandra com dois rolos contra-rotativos com cavidades mutuamente correspondentes em suas superfícies. Obtiveram-se, assim, comprimidos de 1.080 mg. As análises de DSC e WAXS não revelaram nenhuma evidência de material medicamentoso cristalino na formulação.

A AUC ajustada para dose em cães foi de 0,52 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$ para ritonavir e de 4,54 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$ para lopinavir. Este exemplo mostra que soluções sólidas de inibidores de protease de HIV, sem adição de surfatante, apresentam uma biodisponibilidade muito ruim.

Exemplo 1

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinila a 60:40; 68,17 partes em peso) foi misturada com Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietileno-glicerol; 10,00 partes em peso) em um misturador de alto cisalhamento Diosna. Os grânulos resultantes foram misturados com ritonavir (4,17 partes em peso), lopinavir (16,67 partes em peso) e sílica coloidal (1,00 parte em peso). A mistura pulverulenta foi, então, alimentada a um extrusor de parafuso duplo Leistritz Micro 18 a uma taxa de 2,3 kg/h e a uma temperatura de fusão de 126°C. O extrudado foi cortado em pedaços e deixado solidificar. Os pedaços extrudados foram moídos com um moinho universal de alto impacto. O material moído (86,49 partes em peso) foi homogeneizado em um homogeneizador de caixa com lactose monoidratada (6,00 partes 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 pulverulenta foi comprimida em comprimidos

de 1.378,0 mg em uma prensa de comprimidos de punção simples Fette E 1. Os comprimidos foram, então, revestimentos com película em uma panela de revestimento por pulverização de uma dispersão aquosa para revestimento de película (Opadry, disponível na Colorcon) a uma temperatura de 60°C.

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

Exemplo 2

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinila a 60:40; 853,8 partes em peso) foi misturada com Span 20 (monolaurato de sorbitan; 83,9 partes em peso) em um misturador de alto cisalhamento Diosna. 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 pulverulenta foi, então, alimentada a um extrusor de parafuso duplo (diâmetro de parafuso de 18 mm) a uma taxa de 2,1 kg/h e a uma temperatura de fusão de 119°C. O extrudado foi alimentado a uma calandra com dois rolos contra-rotativos com cavidades mutuamente correspondentes em suas superfícies. Obtiveram-se, dessa forma, comprimidos de 1.120 mg.

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

de protease de HIV melhora acentuadamente a biodisponibilidade atingida.

Exemplo 3

Repetiu-se o exemplo 2; todavia, o extrudado foi
5 cortado em pedaços e deixado solidificar. Os pedaços de extrudado foram moídos a um tamanho de partícula de cerca de 250 μm , usando um moinho universal de alto impacto. O material moído foi homogeneizado em um homogeneizador de caixa com estearil fumarato de sódio (12,3 partes em peso) e sílica
10 coloidal (8,0 partes em peso) durante 20 min. A mistura pulverulenta foi comprimida em uma máquina de comprimidos rotativa com 3 punções (6.500 comprimidos/h). Os comprimidos foram, então, revestidos com película em uma panela de revestimento por pulverização de uma dispersão aquosa de revestimento de película (Opadry) a uma temperatura de 60°C.
15

A AUC ajustada para dose em cães foi de 14,24 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$ para ritonavir e de 52,2 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$ para lopinavir.

Exemplo 4

20 Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinila a 60:40; 841,3 partes em peso) foi misturada com Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietileno-glicerol; 36,2 partes em peso), Span 20 (monolaurato de sorbitan; 60,2 partes em peso) em um misturador de alto cisalhamento Diosna. Os grânulos resultantes foram misturados
25 com ritonavir (50 partes em peso), lopinavir (200 partes em peso) e sílica coloidal (12 partes em peso). A mistura pulverulenta foi, então, alimentada a um extrusor de parafuso

duplo (diâmetro de parafuso de 18 mm) a uma taxa de 2,1 kg/h e a uma temperatura de fusão de 114°C. O extrudado foi alimentado a uma calandra com dois rolos contra-rotativos com cavidades mutuamente correspondentes em suas superfícies. 5 Obtiveram-se, dessa forma, comprimidos de 1.120 mg.

A AUC ajustada para 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 mostra que a combinação de um surfatante com um HLB de 4 a 10 e um surfatante adicional pode 10 ser usada com sucesso.

Exemplo 5

Repetiu-se o exemplo 4; todavia, o extrudado foi cortado em pedaços e deixado solidificar. Os pedaços de extrudado foram moídos a um tamanho de partícula de cerca de 15 250 µm, usando um moinho universal de alto impacto. O material moído foi homogeneizado em um homogeneizador de caixa 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 20 min. A mistura foi comprimida e revestida com película conforme descrito no Exemplo 1.

A AUC ajustada para 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.

25 Exemplo 6

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinila a 60:40; 683,3 partes em peso) foi misturada com Span 40 (monopalmitato de sorbitan; 67,2 partes

em peso) em um misturador de alto cisalhamento Diosna. Os grânulos resultantes foram misturados com lopinavir (200 partes em peso) e sílica coloidal (9,6 partes em peso). A mistura pulverulenta foi, então, alimentada a um extrusor de parafuso duplo (diâmetro de parafuso de 18 mm) a uma taxa de 2,1 kg/h e a uma temperatura de fusão de 119°C. Os pedaços de extrudado foram moídos usando-se um moinho universal de alto impacto. O material moído foi homogeneizado em um homogeneizador de caixa com estearil fumarato de sódio (7,9 partes em peso), sílica coloidal (11,3 partes em peso), isomalte DC100 (129,1 partes em peso) e dodecilsulfato de sódio (15,6 partes em peso). A mistura foi comprimida e revestida com película conforme descrito no Exemplo 1.

Comprimidos correspondendo a 200 mg de lopinavir foram co-administrados a cães juntamente com 50 mg de ritonavir. A AUC ajustada para dose de lopinavir foi de 38,8 µg.h/mL/100 mg.

Exemplo 7

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinila a 60:40; 151,5 partes em peso) foi misturada com Cremophor RH40 (24 partes em peso) e PEG 6000 (12 partes em peso) em um misturador de alto cisalhamento Diosna. Os grânulos resultantes foram misturados com ritonavir (50 partes em peso) e sílica coloidal (2,4 partes em peso). A mistura pulverulenta foi, então, alimentada a um extrusor de parafuso duplo e extrudada em fusão. O extrudado foi cortado em pedaços e deixado solidificar. Os pedaços extrudados foram moídos usando-se um moinho universal de alto impacto.

O material moído foi homogeneizado em um homogeneizador de caixa 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 foi comprimida e revestida com película
5 conforme descrito no Exemplo 1.

A AUC ajustada para dose em cães foi de 9,98 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}/100\text{ mg}$.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem farmacêutica sólida, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma dispersão sólida de pelo menos um inibidor de protease de HIV e pelo me-
 5 nos um polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável e pelo menos um surfatante farmacêuticamente aceitável, o dito polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável possuindo uma Tg de pelo menos cerca de 50°C.
2. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação
 10 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma solução ví-
 trea ou solução sólida do dito inibidor de protease de HIV.
3. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação
 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito surfatante farma-
 ceuticamente aceitável tem um valor de HLB de cerca de 4 a
 15 cerca de 10.
4. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação
 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito surfatante farma-
 ceuticamente aceitável é uma combinação de pelo menos um
 surfatante farmacêuticamente aceitável com um valor de HLB
 20 de cerca de 4 a cerca de 10 e pelo menos um surfatante far-
 maceuticamente aceitável adicional.
5. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação
 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito surfatante farma-
 ceuticamente aceitável é um éster de ácido graxo de sorbi-
 25 tan.
6. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação
 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende, com relação ao
 peso da forma de dosagem, de cerca de 5 a cerca de 30% em

peso do dito inibidor de protease de HIV, de cerca de 50 a cerca de 85% em peso do dito polímero solúvel em água, de cerca de 2 a cerca de 20% em peso do dito surfatante e de cerca de 0 a cerca de 15% em peso de aditivos.

5 7. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito inibidor de protease de HIV é selecionado no 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) metóxi-carbonil)amino)amino-1,6-difenil-3-hidroxiexano (rito-
10 navir); (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil] amino-1,6-difenilexano (lopinavir); N-(2-(R)-hidróxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidróxi-5-(1-(4-(3-piridil-
15 metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)piperazinil))pentanoamida (indinavir); N-tert-butil-decaidro-2-[2-(R)-hidróxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino]butil]-
(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida (saquinavir); 5(S)-Boc-amino-4(S)-hidróxi-6-fenil-2(R)-fenilmetilexanoil-(L)-
20 Val-(L)-Phe-morfolin-4-ilamida; 1-naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)3-amino-2-hidróxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4t-butilamida; 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidróxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-t-butilamida; [1S-[1R-(R-),2S*])^{N¹} [3-
25 [[[(1,1-dimetiletil) amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2-hidróxi-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 suas combinações.

8. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 5 1, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o dito inibidor de protease de HIV é (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 9. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que mostra uma AUC ajustada para dose, em cães sob condições de não jejum, de concentração plasmática de ritonavir de pelo menos cerca de 9 µg.h/mL/100 mg.

15 10. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o dito inibidor de protease de HIV é (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenilexano (lopinavir).

20 11. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que mostra uma AUC ajustada para dose, em cães sob condições de não jejum, de concentração plasmática de lopinavir de pelo menos cerca de 20 µg.h/mL/100 mg.

25 12. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o dito inibidor de protease de HIV 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-tiazolil)metóxi-carbonil)amino)amino-1,6-difenil-3-hidroxiexano (ritonavir) e (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenilexano (lopinavir).

13. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que mostra uma AUC ajustada para dose, em cães sob condições de não jejum, de concentração plasmática de ritonavir de pelo menos cerca de 9 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$, e uma AUC ajustada para dose de concentração plasmática de lopinavir de pelo menos cerca de 20 $\mu\text{g.h/mL/100 mg}$.

14. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito polímero solúvel em água tem uma Tg de cerca de 80 a cerca de 180°C.

15. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito polímero solúvel em água é um homopolímero ou copolímero de N-vinil pirrolidona.

16. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito polímero solúvel em água é um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila.

17. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que contém pelo menos um aditivo selecionado em reguladores de escoamento, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

18. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que contém, com armazenamento durante cerca de 6 semanas a cerca de 40°C e cerca de 75% de umidade, pelo menos cerca de 98% do teor inicial de inibidor de protease de HIV.

19. Processo de preparação de uma forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

i. preparar um material em fusão homogêneo do(s) dito(s) inibidor(es) de protease de HIV, dito(s) polímero(s) solúvel(eis) em água e dito(s) surfatante(s); e

ii. deixar o material em fusão solidificar, para se obter um produto em dispersão sólida.

20. Processo, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** adicionalmente pelo fato de que compreende a trituração do dito produto em dispersão sólida e a compressão do dito produto em dispersão sólida em um comprimido.

21. Processo de tratamento de uma infecção por HIV, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração da forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 1 a um mamífero que necessite desse tratamento.

22. Forma de dosagem farmacêutica sólida, **CARACTERIZADA** pelo fato de 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)metóxi-carbonil)amino)amino-1,6-difenil-3-hidroxiexano (ritonavir);

um homopolímero de N-vinil pirrolidona; e

um éster de ácido graxo de sorbitan.

23. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que contém pelo menos um aditivo selecionado em reguladores de escoamento, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

24. Forma de dosagem farmacêutica sólida, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenilexano (lopinavir);
um copolímero de N-vinil pirrolidona; e
um éster de ácido graxo de sorbitan.

25. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADA** pelo fato de que contém pelo menos um aditivo selecionado em reguladores de escoamento, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

26. Forma de dosagem farmacêutica sólida, **CARACTERIZADA** pelo fato de 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)metóxi-carbonil)amino)amino-1,6-difenil-3-hidroxiexano (ritonavir) e (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenilexano (lopinavir);

um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila; e

um éster de ácido graxo de sorbitan.

27. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADA** pelo fato de que contém pelo menos um aditivo selecionado em reguladores de escoamento, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

5 28. Forma de dosagem farmacêutica sólida, **CARACTERIZADA** pelo fato de 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)metóxi-carbonil)amino)amino-1,6-difenil-3-
10 hidroxixano (ritonavir), de cerca de 5% a cerca de 30% em peso da forma de dosagem sólida;

um homopolímero de N-vinil pirrolidona, de cerca de 50% a cerca de 85% em peso da forma de dosagem sólida; e

15 um éster de ácido graxo de sorbitan, de cerca de 2% a cerca de 20% em peso da forma de dosagem sólida.

29. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADA** pelo fato de que contém pelo menos um aditivo selecionado em reguladores de escoamento, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

20 30. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos um aditivo está presente em uma quantidade de cerca de 0% a cerca de 15% em peso.

25 31. Forma de dosagem farmacêutica sólida, **CARACTERIZADA** pelo de que compreende:

(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil] amino-1,6-difenilexano (lopinavir), de cerca de 5% a cerca

de 30% em peso da forma de dosagem;

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

um éster de ácido graxo de sorbitan, de cerca de 2% a cerca de 20% em peso da forma de dosagem.

32. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 31, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que contém pelo menos um aditivo selecionado em reguladores de escoamento, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

33. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 32, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos um aditivo está presente em uma quantidade de cerca de 0% a cerca de 15% em peso.

34. Forma de dosagem farmacêutica sólida, **CHARACTERIZADA** pelo fato de 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)metóxi-carbonil)amino)amino-1,6-difenil-3-hidroxiexano (ritonavir) e (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidróxi-5-[2S-(1-tetraidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]amino-1,6-difenilexano (lopinavir), presentes em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 30% em peso da forma de dosagem sólida;

um copolímero de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila, de cerca de 50% a cerca de 85% em peso da forma de dosagem sólida; e

um éster de ácido graxo de sorbitan, de cerca de 2% a cerca de 20% em peso da forma de dosagem sólida.

35. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 34, **CARACTERIZADA** pelo fato de que contém pelo menos um aditivo selecionado em reguladores de escoamento, desintegrantes, agentes de volume e lubrificantes.

5 36. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos um aditivo está presente em uma quantidade de cerca de 0% a cerca de 15% em peso.

10 37. Processo de tratamento de uma infecção por HIV, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração da forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações de 22 a 36 a um mamífero que necessite desse tratamento.

RESUMO

"FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA SÓLIDA"

Apresenta-se uma forma de dosagem farmacêutica sólida que proporciona melhor biodisponibilidade oral para inibidores de protease de HIV. Em particular, a forma de dosagem compreende uma dispersão sólida de pelo menos um inibidor de protease de HIV e pelo menos um polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável e pelo menos um surfatante farmacêuticamente aceitável, o dito polímero solúvel em água farmacêuticamente aceitável possuindo uma Tg de pelo menos cerca de 50°C. De preferência, o surfatante farmacêuticamente aceitável tem um valor de HLB de cerca de 4 a cerca de 10.