



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

(21) **PI 0714265-0 A2**



(22) Data de Depósito: 10/08/2007  
(43) Data da Publicação: 16/04/2013  
(RPI 2206)

(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/427  
A61K 31/513  
A61K 9/20

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA, USO DE UMA COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA TRATAR HIV

(30) **Prioridade Unionista:** 27/06/2007 IN 1227/MUM/2007, 10/08/2006 IN 1269/MUM/2006, 10/08/2006 IN 1269/MUM/2006

(73) **Titular(es):** CIPLA LIMITED

(72) **Inventor(es):** AMAR LULLA, GEENA MALHOTRA

(74) **Procurador(es):** Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2007003061 de 10/08/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/017867de 14/02/2008

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA E USO UMA COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA. A presente invenção provê uma composição oral sólida antirretroviral compreende um ou mais fármacos antirretrovirais, por exemplo inibidores de protease tais como lopinavir, ritonavir ou uma combinação dos mesmos com um ou mais excipientes. A invenção provê uma composição que é menor para uma dada quantidade de citadasubstância ativa e possui a propriedade de mascarar sabor e um processo para preparar a composição. A presente invenção também provê uma composição oral sólida antirretroviral compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais, por exemplo inibidores de protease tais como lopinavir, ritonavir ou uma combinação dos mesmos com pelo menos um polímero insolúvel em água, sendo que a razão de fármaco para polímero na composição varia de cerca de 1:1 a cerca de 1:6, e um processo para preparar a composição.

"COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA E USO DE UMA COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA".

Campo da invenção

5 A presente invenção relaciona-se com composições orais sólidas antirretrovirais e um processo para sua fabricação.

Antecedentes e técnica anterior

10 A Síndrome da Imunodeficiência Imune Adquirida (AIDS) provoca uma decomposição gradual do sistema imune do corpo bem como a deterioração progressiva dos sistemas nervosos central e periférico. Dois retrovírus distintos, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo-1 (HIV-1) ou tipo-2 (HIV-2), têm estado ligados à doença  
15 imunossupressiva, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Indivíduos soropositivos HIV são inicialmente assintomáticos mas tipicamente desenvolvem complexo relacionado com AIDS (ARC) seguido por AIDS. Os indivíduos afetados exibem imunossupressão grave, o que  
20 os predispõem a infecções debilitantes e ultimamente oportunistas fatais. A replicação retroviral rotineiramente apresenta o processamento pós-translacional de poliproteínas. Este processamento é realizado por enzima de protease de HIV codificada viralmente. Isto produz polipeptídeos maduros que  
25 subsequentemente ajudarão na formação e função de vírus infecciosos. Se este processamento molecular for extinto, então a produção normal de HIV termina. Portanto, os inibidores de protease de HIV podem funcionar como  
30 agentes virais anti-HIV.

Existem várias composições compreendendo inibidores de protease de HIV e métodos para preparar as mesmas.

Ritonavir e seus sais são primeiro descritos na patente US 5.541.206. A citada patente descreve a estrutura de  
35 Ritonavir e os processos para sua preparação. Adicionalmente ela descreve composições farmacêuticas e processo para produzir composições compreendendo

Ritonavir. As composições descritas são administradas oralmente, parenteralmente, sublingualmente, por spray de inalação, retalmente, ou topicamente em formulações de unidade de dosagem contendo portadores, adjuvantes, e  
5 veículos farmacologicamente aceitáveis não tóxicos convencionais. As formas de dosagem sólida para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos.

Lopinavir e seus sais são primeiro descritos na patente  
10 US 5.914.332. A citada patente descreve a estrutura de Lopinavir e os processos para sua preparação. Adicionalmente ela descreve composições farmacêuticas compreendendo Lopinavir. A patente adicionalmente descreve uma forma de dosagem preferida como uma cápsula  
15 de gelatina elástica macia (SEC) ou uma cápsula de gelatina dura. A combinação de Lopinavir e Ritonavir e o uso para inibição ou tratamento de HIV ou AIDS em combinação também são descritos na citada patente. O Ritonavir em coadministração com Lopinavir causa uma  
20 melhoria nos farmacocinéticos (isto é, aumenta a meia-vida, aumenta o tempo até o pico de concentração do plasma, aumenta os níveis do sangue) de Lopinavir.

A WO09822106 descreve uma composição farmacêutica líquida de compostos que são inibidores de protease de HIV com  
25 biodisponibilidade oral melhorada. Esta aplicação em particular, descreve uma composição na forma de uma solução que compreende (a) o inibidor da protease de HIV, (b) um solvente orgânico farmacologicamente aceitável e, opcionalmente, (c) um tensoativo. É adicionalmente  
30 descrito que a composição pode ser opcionalmente encapsulada em cápsulas de gelatina dura ou cápsulas de gelatina macia (SEC). O inibidor de protease de HIV preferido é uma combinação de Lopinavir/Ritonavir. O processo acima envolve um processo de fabricação de  
35 complexo.

A WO02096395 relaciona-se com cápsulas elásticas macias e compostos inibidores de protease de HIV contidos na

cápsula elástica macia. A aplicação descreve cápsulas elásticas macias que têm um enchimento, o qual inclui agentes farmacêuticos, um álcool, e ácido graxo; e uma casca, a qual inclui gelatina e agentes plastificantes. É bem sabido na técnica que existe uma escolha limitada de excipientes/portadores compatíveis com gelatina. Em geral as cápsulas têm problemas de reticulação e para superar estes problemas, cargas e estabilizantes como ácido cítrico, e glicina têm que ser incorporados.

É adicionalmente bem sabido na técnica que composições farmacêuticas em forma de dosagem sólida têm grande estabilidade, menor risco de interação química entre medicamentos diferentes, menor volume, dosagem precisa, e facilidade de produção. Entretanto, pacientes geriátricos e pediátricos experimentam dificuldade em engolir comprimidos com tamanho maior sendo que tamanho maior resulta em dano esofágico devido às características físicas da forma de dosagem se ela não for engolida corretamente, o que leva a fraca submissão do paciente. À parte do acima, a palatabilidade e aceitação do medicamento também são uns dos mais importantes parâmetros governando a submissão do paciente. A administração oral de fármacos amargos com um grau aceitável de palatibilidade é um item chave para provedores de cuidados com a saúde, especialmente para pacientes pediátricos.

Comprimidos compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais são conhecidos, mas envolvem um processo de extrusão de fundido para serem preparados. A extrusão de fundido geralmente requer que um grande número de excipientes sejam usados durante o processamento, então resultará em um comprimido grande. Tipicamente, comprimidos preparados usando um processo de extrusão de fundido pesam de cerca de 1.200 a cerca de 1.300 mg.

Logo, ainda persiste uma necessidade de formular uma forma de dosagem oral sólida com um peso mínimo e propriedade de mascarar sabor com biodisponibilidade

intensificada.

Os presentes inventores descobriram surpreendentemente que uma composição oral sólida com um peso mínimo compreendendo excipientes adequados dentro de faixas limitadas pode ser conseguida usando um processo de fabricação simples. A composição tem biodisponibilidade intensificada e palatabilidade aumentada devido a uma propriedade de mascarar sabor.

#### Objetivo da invenção

10 O objetivo da invenção é prover uma composição oral sólida pesando um peso mínimo.

Um outro objetivo da presente invenção é fornecer uma composição oral sólida com uma propriedade de mascarar sabor e melhor submissão do paciente.

15 Ainda um outro objetivo da presente invenção é prover uma composição oral sólida que seja fácil de fabricar.

#### Sumário da invenção

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, é provida uma composição oral sólida compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais, ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis e pelo menos um polímero insolúvel em água, sendo que a razão de fármaco para polímero na composição varia de cerca de 1:1 a cerca de 1:6. Em uma configuração, a citada composição possui uma propriedade de mascarar sabor. Em uma outra configuração, o ou cada fármaco antirretroviral é selecionado de inibidores de protease ou seus sais, solvatos ou hidratos. Adequadamente, a composição compreende dois inibidores de protease ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Preferivelmente, o ou cada inibidor de protease é selecionado de lopinavir, ritonavir, amprenavir, saquinavir ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Mais preferivelmente, os dois inibidores de protease são lopinavir e ritonavir ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Será apreciado que os fármacos também podem

estar na forma de seus enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos. O mais preferivelmente, os dois inibidores de protease são lopinavir e ritonavir.

Em uma configuração, o ou cada polímero insolúvel em água  
5 é selecionado do grupo consistindo de copolímeros acrílicos, poli(acetato de vinila); e derivados de celulose. Adequadamente, o ou cada polímero acrílico é selecionado de Eudragit E100, Eudragit EPO, Eudragit L30D-55, Eudragit FS30D, Eudragit RL30D, Eudragit RS30D,  
10 Eudragit NE30D e Acryl-Eze. Preferivelmente, o polímero insolúvel em água é Eudragit E100. Opcionalmente, o poli(acetato de vinila) compreende Kollicoat SR 30D. Adequadamente, o ou cada derivado de celulose é selecionado do grupo consistindo de etilcelulose e um  
15 acetato de celulose. Opcionalmente, o ou cada acetato de celulose é selecionado de Surelease, Aquacoat ECD e Aquacoat CPD.

Em outra configuração, a composição adicionalmente compreende pelo menos um polímero solúvel em água.  
20 Tipicamente, o polímero solúvel em água é selecionado do grupo de homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamas, copolímeros de polivinilpirrolidona e acetato de vinila, copolímeros de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila ou propionato de vinila; óxidos de polialquileno de alto  
25 peso molecular e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno. O polímero solúvel em água pode ser um homopolímero ou copolímero de N-vinil pirrolidona. O homopolímero de N-vinil pirrolidona pode ser polivinilpirrolidona. Alternativamente, o polímero  
30 solúvel em água é um copolímero de polivinil pirrolidona e acetato de vinila, preferivelmente Kollidon VA 64. Adequadamente, os óxidos de polialquileno de alto peso molecular são selecionados do grupo consistindo de óxido de polietileno e óxido de polipropileno.

35 Em uma configuração adicional, a composição compreende adicionalmente um plastificante. Opcionalmente, o plastificante é selecionado do grupo consistindo de um

polissorbato, um éster de citrato, propileno glicol, glicerina, polietileno glicol de baixo peso molecular, triacetina, sebacato de dibutila, sebacato de tributila, tartrato de dibutila e ftalato de dibutila. O  
5 polissorbato pode ser selecionado do grupo consistindo de monolaurato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan e monoisostearato de sorbitan. O éster de citrato pode ser citrato de trietile ou ftalato de citrato. Tipicamente, o plastificante está  
10 presente em uma quantidade de até cerca de 10% do peso de polímero.

Em uma configuração adicional, a composição compreende adicionalmente um ou mais agentes avolumadores. Tipicamente, o ou cada um dos agentes avolumadores é  
15 selecionado do grupo consistindo de sacarídeos, alcoóis de açúcar, celulose em pó, celulose microcristalina, açúcar purificado e derivados dos mesmos. Os sacarídeos podem ser selecionados do grupo consistindo de monossacarídeos, dissacarídeos ou polissacarídeos. Os  
20 alcoóis de açúcar podem ser selecionados do grupo consistindo de arabinose, lactose, dextrose, sucrose, frutose, maltose, manitol, eritritol, sorbitol, xilitol ou lactitol. Preferivelmente, o agente avolumador compreende açúcar purificado.

25 Em uma outra configuração, a composição adicionalmente compreende um ou mais aromatizantes. Adequadamente, o ou cada aromatizante é selecionado de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, e outros aromatizantes naturais.

30 As composições podem estar na forma de grânulos, pellets ou comprimidos. A administração de forma granulada ou pellet pode ser por enchimento em sachês que sejam adequados para ingestão.

De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, é  
35 provido um processo para preparar uma composição oral sólida compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais, ou seus sais, solvatos ou hidratos

farmaceuticamente aceitáveis, pelo menos um polímero insolúvel em água e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis, o processo compreendendo a extrusão de fundido compreendendo as etapas: (a) preparar um fundido homogêneo de o ou cada fármaco; de o ou cada polímero insolúvel em água e de o ou cada um dos excipientes; (b) resfriar o fundido obtido na etapa (a); (c) deixar o fundido resfriado se solidificar para obter extrudados; e (d) processar os extrudados em um formato desejado. Opcionalmente, a etapa (a) é executada a uma temperatura variando de cerca de 70°C a cerca de 200°C, tipicamente a uma temperatura variando de cerca de 90°C a cerca de 150°C. Será apreciado que o ou os fármacos podem estar na forma de seus enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis. Em uma configuração, a etapa (d) compreende conformar os extrudados em um comprimido. Alternativamente, a etapa (d) compreende cortar os extrudados em peças e pode adicionalmente processar os extrudados cortados em formas de dosagem adequadas. Alternativamente, a etapa (d) compreende moer e triturar os extrudados para formar grânulos.

O processo pode envolver preparar uma composição como definida no primeiro aspecto acima. De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção, é provido o uso de pelo menos um polímero insolúvel em água na preparação de uma composição oral sólida compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais, ou seus sais, solvatos ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis, sendo que a razão de fármaco para polímero na composição varia de cerca de 1:1 a cerca de 1:6. A composição pode ser como descrita acima no primeiro aspecto.

De acordo com um quarto aspecto da presente invenção, é provida uma composição preparada de acordo com o processo descrito no segundo aspecto acima.

De acordo com um quinto aspecto da presente invenção, é provido um processo para preparar uma composição oral



sólida compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis, o processo compreendendo (a) granular fundido um ou mais intensificadores de solubilidade e um ou mais primeiros excipientes farmacologicamente aceitáveis com o ou cada um dos fármacos em água purificada para formar um material granulado; (b) peneirar o material granulado; (c) secar o material granulado peneirado para formar grânulos secos; (d) lubrificar os grânulos secos com um ou mais lubrificantes e um ou mais segundos excipientes farmacologicamente aceitáveis; e (e) opcionalmente processar adicionalmente os grânulos secos lubrificados. Adequadamente, a composição compreende dois fármacos antirretrovirais ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Em uma configuração, o ou cada fármaco antirretroviral é um inibidor de protease selecionado do grupo consistindo de lopinavir, ritonavir, amprenavir e saquinavir ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável do mesmo. Preferivelmente, o ou cada inibidor de protease é selecionado de lopinavir e ritonavir ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Mais preferivelmente, a composição é uma combinação de lopinavir e ritonavir ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Será apreciado que os fármacos podem estar na forma de seus enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos. Ainda mais preferivelmente, a composição é uma combinação de lopinavir e ritonavir.

Em uma configuração, a composição oral sólida é um comprimido e a etapa (e) compreende comprimir os grânulos secos lubrificados. O processo pode adicionalmente compreender: (f) selar com revestimento o comprimido. Alternativamente, o processo adicionalmente compreende: (f) revestir com película o comprimido. Alternativamente, o processo pode adicionalmente compreender: (f) selar com revestimento o comprimido; e (g) revestir com película o

comprimido selado com revestimento. Em uma configuração, o material da camada de selagem é uma hidroxipropilmetilcelulose. Tipicamente, a hidroxipropilmetilcelulose é selecionada de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 6CPS a hidroxipropilmeilcelulose (HPMC) 15CPS.

Em uma configuração, a composição oral sólida é uma cápsula e a etapa (e) compreende encher cápsulas com os grânulos secos lubrificados.

Em uma configuração, a composição oral sólida está na forma de grânulos adequados para administração direta e não há etapa (e).

Em uma configuração, o ou cada um dos intensificadores de solubilidade é selecionado do grupo consistindo de estearoil macrogol glicerídeo, um polissorbato, e óleo de rícino polioxil. Tipicamente, o intensificador de solubilidade é estearoil macrogol gricerídeo. Opcionalmente, o polissorbato compreende monolaurato de sorbitan (Span 20).

Em uma configuração, os primeiros excipientes farmacologicamente aceitáveis e segundos excipientes farmacologicamente aceitáveis independentemente uns dos outros são selecionados do grupo consistindo de polímeros, cargas ou diluentes, tensoativos, intensificadores de solubilidade, desintegrantes, ligantes, lubrificantes, solubilizantes não iônicos, agentes de deslizamento e combinações dos mesmos.

Em uma configuração, o ou cada ligante é selecionado do grupo consistindo de copovidona, celuloses, polivinil pirrolidona, amidos e outras substâncias farmacologicamente aceitáveis com propriedades coesivas. A celulose pode ser selecionada do grupo consistindo de hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropil celulose e celulose microcristalina.

Em uma configuração, os primeiros excipientes farmacologicamente aceitáveis e segundos excipientes farmacologicamente aceitáveis independentemente uns dos

outros compreendem um ou mais diluentes e um ou mais desintegrantes.

Em uma configuração, o ou cada um dos diluentes é selecionado do grupo consistindo de silicato de cálcio, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica, glicolato de amido sódico e celulose microcristalina.

5 Adequadamente, o diluente é celulose microcristalina e está presente em uma quantidade de cerca de 10 mg a cerca de 300 mg. Alternativamente, o diluente é silicato de cálcio e está presente em uma quantidade de cerca de 100 mg a cerca de 300 mg.

Em uma configuração o desintegrante está presente em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 250 mg.

Em uma configuração o intensificador de solubilidade está presente em uma quantidade de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg.

Em uma configuração, o ou cada um dos desintegrantes é selecionado do grupo consistindo de crospovidona, ac-di-sol e glicolato de amido sódico.

20 Em uma configuração, o ou cada um dos lubrificantes é selecionado do grupo consistindo de ácido esteárico, seus derivados ou ésteres, dióxido de silício coloidal e talco. Adequadamente, o ou cada um dos lubrificantes compreende um éster de ácido esteárico. Preferivelmente, 25 o lubrificante compreende estearato de magnésio ou estearato de cálcio.

Em uma configuração o solubilizante não iônico compreende cremofor.

Em uma configuração a composição tem uma propriedade de mascarar sabor.

Em uma configuração a composição é menor para uma dada quantidade de o ou cada um dos fármacos.

De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é provido um processo para preparar uma composição oral 35 sólida compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais ou seus sais, solvatos ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis, a composição tendo uma propriedade de

mascarar sabor, o processo compreendendo: (a) granular fundido um ou mais intensificadores de solubilidade e o um ou mais primeiros excipientes farmacologicamente aceitáveis com o ou cada um dos fármacos em água purificada para formar um material granulado; (b) peneirar o material granulado; (c) secar o material granulado peneirado para formar grânulos secos; (d) lubrificar os grânulos secos com um ou mais lubrificantes e o um ou mais segundos excipientes farmacologicamente aceitáveis; e (e) opcionalmente processar adicionalmente os grânulos secos lubrificados. Será apreciado que o ou cada um dos fármacos pode estar na forma de seus enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis.

Portanto, a presente invenção provê uma composição oral sólida, adequadamente um comprimido, compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, sendo que a composição foi preparada por granulação de fundido. A composição é menor para uma dada quantidade da citada substância ativa. Tipicamente, um comprimido de acordo com a presente invenção não pesará mais que cerca de 1,50 mg. A composição pode compreender dois fármacos antirretrovirais ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Em uma configuração, o ou cada fármaco antirretroviral é um inibidor de protease selecionado do grupo consistindo de lopinavir, ritonavir, amprenavir e saquinavir ou um sal, solvato ou hidrato farmacologicamente aceitável dos mesmos. Adequadamente, o ou cada fármaco antirretroviral é selecionado de lopinavir e ritonavir ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Preferivelmente, a composição é uma combinação de lopinavir e ritonavir ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Será apreciado que o ou cada um dos fármacos pode estar na forma de seus

enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos. Mais preferivelmente, a composição é uma combinação de lopinavir e ritonavir.

5 Em uma configuração, a composição compreende um ou mais excipientes compreendendo um ou mais polímeros, cargas ou diluentes, tensoativos, intensificadores de solubilidade, desintegrantes, ligantes, lubrificantes, solubilizantes não iônicos e agentes de deslizamento ou combinações dos mesmos.

10 O ou cada diluente pode ser selecionado de silicato de cálcio, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica ou glicolato de amido sódico.

O ou cada desintegrante pode ser selecionado do grupo consistindo de crospovidona, ac-di-sol ou glicolato de 15 amido sódico.

O ou cada ligante pode ser selecionado do grupo consistindo de copovidona, celulosas tais como hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, 20 celulose microcristalina, polivinil pirrolidona, amidos e outras substâncias farmacologicamente aceitáveis com propriedades coesivas.

O ou cada intensificador de solubilidade pode ser selecionado de estaroil macrogol glicérido, um polissorbato ou óleo de rícino polioxil. Adequadamente o 25 polissorbato é monolaurato de sorbitan (Span 20).

O ou cada lubrificante pode ser selecionado do grupo consistindo de ácido esteárico, seus derivados ou ésteres, talco ou dióxido de silício. Opcionalmente, o ou cada lubrificante é um éster de ácido esteárico.

30 Adequadamente, o lubrificante é dióxido de silício coloidal. Preferivelmente, o lubrificante é estearato de magnésio ou estearato de cálcio.

Em uma configuração a composição adicionalmente compreende um revestimento com película.

35 Em uma configuração alternativa, a composição adicionalmente compreende um material de camada de selagem. O material de camada de selagem pode ser uma

hidropropilmetilcelulose. Por exemplo, a hidroxipropilmetilcelulose pode ser selecionada de hidropropil metilcelulose (HPMC) 6CPS a hidropropil metilcelulose (HPMC) 15CPS. A composição selada por revestimento pode adicionalmente compreender um revestimento com película.

Em uma configuração, o diluente é silicato de cálcio e está presente em uma quantidade de cerca de 100 mg a cerca de 300 mg. Adequadamente, o silicato de cálcio está presente em uma quantidade de cerca de 180 mg a cerca de 220 mg.

Em uma configuração, o diluente é celulose microcristalina e está presente em uma quantidade de cerca de 10 mg a cerca de 300 mg. Adequadamente, a celulose microcristalina está presente em uma quantidade de cerca de 30 mg a cerca de 60 mg.

Em uma configuração, o desintegrante está presente em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 250 mg. Adequadamente, o desintegrante está presente em uma quantidade de cerca de 100 mg a cerca de 200 mg.

Em uma configuração, o intensificador de solubilidade está presente em uma quantidade de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg. Adequadamente, o intensificador de solubilidade está presente em uma quantidade de cerca de 40 mg a cerca de 60 mg.

Em uma outra configuração, a composição possui uma propriedade de mascarar sabor.

#### Descrição detalhada da invenção

Como discutido acima, a presente invenção relaciona-se com uma composição oral sólida compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis sendo que a composição é menor para uma dada quantidade da citada substância ativa. Os mais preferíveis fármacos antirretrovirais a serem usados são inibidores de protease tais como lopinavir, ritonavir, amprenavir, saquinavir e outros ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente

aceitáveis. O ou cada inibidor de protease também pode ser um enantiômero, derivado, polimorfo ou pró-fármaco farmacêuticamente aceitável do mesmo.

5 A citada composição compreende um ou mais excipientes que incluem, mas não estão limitados a polímeros, cargas ou diluentes, tensoativos, intensificador de biodisponibilidade, desintegrantes, ligantes, lubrificantes, solubilizantes não iônicos, agentes de deslizamento, e combinações dos mesmos.

10 De acordo com uma configuração preferida, o diluente da presente invenção na mistura seca é selecionado do grupo consistindo de silicato de cálcio, amido pré-gelatinizado, croscarmelose sódica ou glicolato de amido sódico. O amido pré-gelatinizado pode estar presente na  
15 faixa de 50-100 mg e o glicolato de amido sódico na faixa de 50-100 mg, preferivelmente o diluente usado é silicato de cálcio e ele pode estar presente na faixa de 100-300 mg; a faixa a mais preferida sendo 180-220 mg.

O diluente da presente invenção na mistura pode ser  
20 celulose microcristalina. Ele pode estar presente na faixa de 10-300 mg; a faixa a mais preferida sendo 30-60 mg.

O ligante pode ser selecionado do grupo consistindo de copovidona, celulosas tais como hidropopil  
25 metilcelulose, hidropopil celulose, celulose microcristalina, polivinil pirrolidona, amidos e outras substâncias farmacêuticamente aceitáveis com propriedades coesivas.

Os desintegrantes podem ser selecionados do grupo  
30 consistindo de crosopovidona, ac-di-sol e glicolato de amido sódico. Eles podem estar presentes na faixa de 50-250 mg; a faixa a mais preferida sendo 100-200 mg.

O intensificador de solubilidade pode ser selecionado de estearoil macrogol glicerídeo, monolaurato de sorbitan  
35 (Span 20), óleo de rícino polioxil e mais preferivelmente estearoil macrogol glicerídeo. Ele pode estar presente na faixa de 10-100 mg; a faixa a mais preferida sendo 40-60

mg.

Os lubrificantes podem ser selecionados do grupo consistindo de ácido esteárico e seus derivados ou ésteres como estearato de magnésio e estearato de cálcio, fumarato de estearila; dióxido de silício coloidal; talco.

O ingrediente da camada de selagem pode ser selecionado de HPMC grau 6CPS, ou HPMC 6CPS a HPMC 15CPS. O componente HPMC da camada de selagem pode ser misturado com solventes tais como cloreto de metileno e álcool isopropílico ou misturas dos mesmos. A camada de selagem também pode compreender talco.

A composição pode ser adicionalmente revestida com película com sistema de mistura de cores Ready.

Esta foi uma descoberta surpreendente que devido à incorporação de ativos, isto é, pelo menos um inibidor de protease tal como lopinavir ou ritonavir ou uma combinação de lopinavir e ritonavir no intensificador de solubilidade tal como estearoil macrogol glicerídeo, resultasse um aumento na taxa de dissolução dos fármacos, levando ultimamente à biodisponibilidade melhorada de fármaco devido a uma interação entre o fármaco e o excipiente.

A presente invenção pode ser administrada oralmente através de formas de dosagem sólida conhecidas incluindo comprimido, cápsula (cheia com grânulos ou pellets) ou individualmente grânulos ou pellets podem ser administrados diretamente. As cápsulas podem ser cápsulas de gelatina dura. Sachês podem ser enchidos com os grânulos ou pellets que sejam adequados para administração direta.

A presente invenção pode ser fabricada por várias técnicas ou processos incluindo granulação de fundido, extrusão de fundido, secagem por spray e evaporação de solução.

De acordo com uma configuração preferida, a presente invenção pode estar na forma de comprimido processado por



técnica de granulação de fundido. Uma configuração preferida é como segue. Estearoil macrogol glicerídeo é fundido com uma mistura de lopinavir, ritonavir, silicato de cálcio e crospovidona. Polissorbato 80 e água são adicionados ao estearoil macrogol glicerídeo fundido. A massa úmida é dimensionada através de uma peneira especificada e secada. Os grânulos secos são dimensionados através de uma peneira especificada. Esta massa granular é misturada com celulose microcristalina, crospovidona e lubrificado com estearato de magnésio.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provida uma composição oral sólida compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais e pelo menos um polímero insolúvel em água, sendo que a razão de fármaco:polímero é 1:1 a 1:6. Os fármacos antirretrovirais os mais preferidos para serem usados são inibidores de protease tais como lopinavir, ritonavir, amprenavir, saquinavir e outros de seus sais, solvatos, ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Os inibidores de protease também podem ser os enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. O ou cada polímero insolúvel em água que pode ser usado, de acordo com a presente invenção, pode compreender copolímeros acrílicos p.ex., Eudragit E100 ou Eudragit EPO; Eudragit L30D-55, Eudragit FS30D, Eudragit RL30D, Eudragit RS30D, Eudragit NE30D, Acryl-Eze (Colorcon Co.); poli(acetato de vinila), por exemplo, Kollicoat SR 30D (BASF Co.); derivados de celulose tais como etilcelulose, acetato de celulose p.ex., Surelease (Colorcon Co.), Aquacoat ECD e Aquacoat CPD (FMC Co.). O mais preferível sendo Eudragit E100 e está presente na faixa onde a razão de fármaco para polímero é 1:1 a 1:6.

O polímero solúvel em água que pode ser usado, de acordo com a presente invenção, pode compreender homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros e copolímeros de N-vinil pirrolidona p.ex., polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de PVP e acetato

de vinila, copolímeros de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila ou propionato de vinila, ésteres de celulose e éteres de celulose, óxidos de polialquileno de alto peso molecular tais como óxido de polietileno e óxido de polipropileno e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno. Ele está presente na faixa onde a razão de fármaco para polímero é 1:1 a 1:6.

Como mencionado acima, a presente invenção pode ser produzida através de várias técnicas.

10 Conseqüentemente, os presentes inventores surpreendentemente descobriram que quando, por um processo compreendendo extrusão de fundido a quente de um ou mais fármacos com um ou mais polímeros insolúveis em água, opcionalmente em combinação com um ou mais  
15 polímeros solúveis em água, o produto resultante adquire propriedade de mascarar sabor quando a razão de fármaco:polímero é 1:1 a 1:6.

Foi surpreendentemente descoberto que enquanto executando o processo de extrusão de fundido uma reação *in situ*  
20 ocorreu entre o fármaco e o polímero. Esta reação *in situ* levou à interação iônica entre o fármaco e o polímero levando eventualmente a produto de sabor mascarado.

Em termos gerais, o processo de extrusão de fundido a quente é executado nas extrusoras convencionais como  
25 conhecido por uma pessoa experiente na técnica.

O processo de extrusão de fundido compreende as etapas de preparar um fundido homogêneo de um ou mais fármacos, o polímero e os excipientes, e resfriar o fundido até que ele se solidifique. "Fundição" significa uma transição em  
30 um estado líquido ou borrachoso no qual é possível para um componente ser embutido homogeneamente no outro. Tipicamente, um componente se fundirá e os outros componentes se dissolverão no fundido formando assim uma solução. Fundir usualmente envolve aquecer acima do ponto  
35 de amolecimento do polímero. A preparação do fundido pode ocorrer de uma variedade de modos. A mistura dos componentes pode ocorrer antes, durante ou após a

formação do fundido. Por exemplo, os componentes podem ser misturados primeiro e então fundidos ou serem simultaneamente misturados e fundidos. Usualmente, o fundido é homogeneizado para dispersar os ingredientes ativos eficientemente. Também, pode ser conveniente primeiro fundir o polímero e então misturar e homogeneizar nele os ingredientes ativos.

Usualmente, a temperatura do fundido está na faixa de cerca de 70°C a cerca de 200°C, preferivelmente cerca de cerca de 80°C a cerca de 180°C, a mais preferida de cerca de 90°C a cerca de 150°C.

Extrusoras adequadas incluem extrusoras de fuso simples, extrusoras de fuso interengrenado ou ainda extrusoras multifuso, preferivelmente extrusoras de fusos duplos, que podem ser corrotativos ou contrarrotativos e, opcionalmente, serem equipados com discos amassadores. Será apreciado que as temperaturas de trabalho também serão determinadas pelo tipo de extrusora ou o tipo de configuração dentro da extrusora que é usada.

Os extrudados podem estar na forma de glóbulos, granulados, tubo, cordão ou cilindro e estes podem ser processados adicionalmente em qualquer formato desejado.

O termo "extrudados" como usado aqui se refere a soluções de produto sólido, dispersões sólidas e soluções vítreas de um ou mais fármacos com um ou mais polímeros e opcionalmente excipientes farmacologicamente aceitáveis.

De acordo com uma outra configuração preferida, uma mistura em pó de o um ou mais fármaco(s) ativo(s) e polímeros e opcionalmente excipientes farmacêuticos é

transferida por um fuso rotativo de uma extrusora de fuso simples através do tambor aquecido de uma extrusora através do que a mistura em pó se funde e produto da solução de fundido é coletado em um transportador onde ele é deixado a resfriar para formar um extrudado. A

conformação do extrudado pode ser convenientemente executada por uma calandra com dois cilindros contrarrotativos com depressões combinando mutuamente em

suas superfícies. Uma ampla faixa de formas de comprimidos pode ser obtida usando cilindros com diferentes formas de depressões. Alternativamente, o extrudado é cortado em pedaços após a solidificação e  
5 pode ser adicionalmente processado em formas de dosagem adequadas. Mais preferivelmente os extrudados assim finalmente obtidos a partir do processo acima são então moídos e triturados para grânulos por meios conhecidos por uma pessoa experiente na técnica.

10 Adicionalmente, a extrusão de fundido a quente é um processo de produção contínuo, rápido, sem requerer etapas de secagem adicional ou de processo descontínuo; ela provê exposição térmica curta de ativos e permite o processamento de ativos sensíveis termicamente; as  
15 temperaturas do processo podem ser reduzidas pela adição de plastificantes; investimento comparativamente mais baixo para equipamentos se comparado com outros processos. Todo o processo é anidro e a mistura e agitação intensas da mistura em pó que ocorrem durante o  
20 processamento contribuem para um extrudado(s) muito homogêneo.

Em um aspecto, a configuração preferida de acordo com a presente invenção pode compreender um ou mais fármacos antirretrovirais e um ou mais polímeros insolúveis em  
25 água que são extrudados fundidos pelo processo como descrito aqui, onde uma mistura em pó de dois ou mais fármacos antirretrovirais o mais preferivelmente um ou mais fármacos inibidores de protease, isto é, lopinavir ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente  
30 aceitáveis e ritonavir ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis, e um polímero insolúvel em água, ou uma combinação de um polímero solúvel e um insolúvel em água, e outros excipientes que podem compreender agentes avolumadores e aromatizantes  
35 adequados. Estes são assim processados para formar uma mistura em pó que é transferida através do tambor aquecido da extrusora, o mais preferivelmente extrusora

de fuso simples, através do que a mistura em pó se funde e produto de solução fundido é coletado em um transportador onde ele é deixado a resfriar para formar um extrudado. Alternativamente, o extrudado é cortado em  
5 pedaços após a solidificação e pode ser adicionalmente processado em formas de dosagem adequadas. Mais preferivelmente os extrudados assim finalmente obtidos a partir do processo acima são então moídos e triturados para grânulos por meios conhecidos por uma pessoa  
10 experiente na técnica.

Em um outro aspecto, a configuração preferida de acordo com a presente invenção pode compreender um ou mais fármacos antirretrovirais e uma combinação de um ou mais polímeros insolúveis em água e um ou mais polímeros  
15 solúveis em água que são extrudados fundidos pelo processo como descrito aqui, onde uma mistura em pó de dois fármacos antirretrovirais, o mais preferivelmente um ou mais fármacos inibidores de protease, isto é, lopinavir ou seus sais, solvatos ou hidratos  
20 farmacologicamente aceitáveis e ritonavir ou seus sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis, e uma combinação de polímeros solúveis em água e polímeros insolúveis em água e outros excipientes que podem compreender agentes avolumadores adequados, plastificante  
25 e aromatizantes.

Estes são assim processados para formar uma mistura em pó que é transferida através do tambor aquecido da extrusora, com o que a mistura em pó se funde e produto da solução fundido é coletado em um transportador onde  
30 ele é deixado a resfriar e formar um extrudado. Alternativamente, o extrudado é cortado em pedaços após a solidificação e pode ser processado adicionalmente em formas de dosagem adequadas. Mais preferivelmente os extrudados assim finalmente obtidos a partir do processo  
35 acima são então moídos e triturados para grânulos por meios conhecidos por uma pessoa experiente na técnica. Os polímeros solúveis em água que podem ser usados, de

acordo com a presente invenção, compreendem homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros e copolímeros de N-vinil pirrolidona, p.ex., polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de PVP e acetato de vinila, copolímeros de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila ou propionato de vinila, ésteres de celulose e éteres de celulose, óxidos de polialquileno de alto peso molecular tais como óxido de polietileno e óxido de polipropileno e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno. Eles estão presentes em uma faixa onde a razão de fármaco para polímero é 1:1 a 1:6.

Os polímeros insolúveis em água que podem ser usados, de acordo com a presente invenção, compreendem copolímeros acrílicos p.ex., Eudragit E100 ou Eudragit EPO; Eudragit L30D-55, Eudragit FS30D, Eudragit RL30D, Eudragit RS30D, Eudragit NE30D, Acryl-Eze (Colorcon Co.); poli(acetato de vinila), por exemplo, Kollicoat SR 30D (BASF Co.); derivados de celulose tais como etilcelulose, acetato de celulose p.ex., Surelease (Colorcon Co.), Aquacoat ECD e Aquacoat CPD (FMC Co.). O mais preferível sendo Eudragit E100 e ele está presente na faixa onde a razão do fármaco para polímero é 1:1 a 1:6.

Plastificantes podem ser incorporados dependendo do polímero e dos requisitos do processo. Estes, vantajosamente, quando usados no processo de extrusão de fundido a quente reduzem a temperatura de transição vítrea do polímero. Os plastificantes também auxiliam a reduzir a viscosidade do fundido polimérico e dessa forma permitem temperatura de processamento e torque da extrusora mais baixos durante a extrusão de fundido a quente. Exemplos de plastificantes que podem ser usados na presente invenção, incluem, mas não estão limitados a, monolaurato de sorbitan (Span 20), monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, monoisostearato de sorbitan; plastificantes tipo éster de citrato como citrato de trietileia, ftalato de citrato; propileno glicol; glicerina; polietileno glicol de baixo peso

molecular; triacetina; sebacato de dibutila, sebacato de tributila; tartrato de dibutila, ftalato de dibutila. Eles podem estar presentes em uma quantidade variando de 0% a 10% em relação ao peso do polímero.

5 De acordo com uma configuração preferida, a presente invenção pode ser formulada para pacientes pediátricos e do ponto de vista de pacientes pediátricos os agentes avolumadores adequados de aceitabilidade que podem ser incorporados podem compreender sacarídeos, incluindo  
10 monossacarídeos, dissacarídeos, polissacarídeos e alcoóis de açúcar tais como arabinose, lactose, dextrose, sucrose, frutose, maltose, manitol, eritritol, sorbitol, xilitol, lactitol, e outros agentes avolumadores tais como celulose em pó, celulose microcristalina, açúcar  
15 purificado e derivados dos mesmos. O mais preferivelmente, açúcar purificado forma o agente avolumador.

Conseqüentemente, a presente invenção pode incorporar adicionalmente aromatizantes farmacologicamente aceitáveis  
20 adequados, por exemplo ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico ou outros aromatizantes naturais. A quantidade de aromatizante varia de cerca de 0,5% a cerca de 2% do peso total do polímero insolúvel em água.

Será apreciado por aqueles experientes na técnica que a  
25 presente invenção pode, se desejado, ser expandida para a classe de fármacos amargos (isto é, ativos farmacêuticos tendo um sabor amargo inerente).

Exemplos de classes de fármacos que podem ser usados, incluem, mas não estão limitados a, antirretrovirais tais  
30 como inibidores de protease p.ex., lopinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, fosamprenavir e outra classe de fármacos como inibidores de transcriptase reversa como lamivudina, stavudina, zidovudina, emtricitabina, abacavir, adefovir, tenofovir,  
35 antibióticos macrolídeos tais como eritromicina e claritromicina, azitromicina que pertencem à classe azalida de antibióticos macrolídeos, penicilinas tais como

cloxacilina sódica, amoxicilina e ampicilina, oxazolidinonas tais como linezolid, anti-histamínicos tricíclicos tais como desloratadina, cefalosporinas tais como cefuroxima, antibióticos tetracíclicos tais como cloranfenicol, fluoro quinolonas tais como ciprofloxacina, analgésicos tais como acetaminofen, ácido acetil salicílico e ibuprofen, descongestionantes tais como hidrocloreto de fenilefrina e hidrocloreto de pseudoefedrina, anti-histamínicos tais como clorofeniramina e cetirizina, mucolíticos tais como ambroxol e bromhexina, agentes antiepiléticos tais como fenitoína e valproato de sódio, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais como indometacina, ibuprofen, cetoprofen, fenoprofen; hormônios como hidrocortisona,  $17\beta$  - hemi-hidrato de estradiol; e outra classe de fármacos incluindo carbamazepina, teofilina, lidocaína e a classe narcótica de fármacos. Será apreciado que à parte dos fármacos acima, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos farmaceuticamente aceitáveis, enantiômeros farmaceuticamente aceitáveis, derivados farmaceuticamente aceitáveis, polimorfos farmaceuticamente aceitáveis ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser usados. Assim, de acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é provida uma composição oral sólida compreendendo um ou mais dos ativos acima e as composições podem compreender os mesmos excipientes como descritos em relação aos fármacos antirretrovirais. As composições podem ser preparadas do mesmo modo como descrito em relação aos fármacos antirretrovirais. Será adicionalmente apreciado por aqueles experientes na técnica que a extrusão de fundido com certos polímeros insolúveis em água leva a um aumento na solubilidade de fármacos fracamente solúveis.

Os exemplos seguintes têm o propósito de ilustração da invenção somente e não são intencionados de qualquer modo a limitar o escopo da presente invenção.



## Exemplo 1

Série n°	Ingredientes	Qtde./Compr. (MG)
I	MISTURA SECA	
1.	Lopinavir	200,00
2.	Ritonavir	50,00
3.	Silicato de cálcio	150,0
4.	Crospovidona	50,0
II	LIGANTE	
5.	Estearoil macrogol glicerídeo	50,00
6.	Polissorbato	20,0
7.	Água purificada	q.s.
III	MISTURA	
8.	Crospovidona	75,0
9.	Silicato de cálcio	50,0
10.	Avicel (celulose microcristalina)	50,0
IV	LUBRIFICAÇÃO	
11.	Estearato de magnésio	5,00
	Total	700,0
V	CAMADA DE SELAGEM	
12.	HPMC	4,0
13.	Talco	1,0
14.	Cloreto de metileno	q.s.
15.	Ácool isopropílico	q.s.
VI	Revestimento AMB	
16.	Sistema de mistura de cores Ready	25,0
17.	Água purificada	q.s.
	Total	730,0

PROCESSO DE FABRICAÇÃO

Lopinavir, Ritonavir, Crospovidona, Silicato de cálcio são misturados por 15 minutos e granulados usando estearoil macrogol glicerídeo, polissorbato e água purificada (granulação de fundido). Então Crospovidona, Silicato de cálcio e Avicel são misturados com os grânulos secos e lubrificados usando estearato de magnésio. Os grânulos lubrificados são então comprimidos para os comprimidos. Os comprimidos prensados revestidos com solução de camada de selagem são finalmente revestidos com uma camada de película de barreira contra umidade aquosa (AMB).

## Exemplo 2

Série nº	Ingredientes	Qtde./Compr. (MG)
I	MISTURA SECA	
1.	Lopinavir	200,00
2.	Ritonavir	50,00
3.	Silicato de cálcio	150,0
4.	Crospovidona	50,0
II	LIGANTE	
5.	Estearoil macrogol glicerídeo	50,00
6.	Polissorbato	20,0
7.	Água purificada	q.s.
III	MISTURA	
8.	Crospovidona	50,0
9.	Celulose microcristalina	70,0
IV	LUBRIFICAÇÃO	
10.	Estearato de magnésio	10,00
	Total	650,0
V	REVESTIMENTO COM PELÍCULA	
11.	Sistema de mistura de cores Ready	12,0
12.	Água purificada	-
	Total	662,0

PROCESSO DE FABRICAÇÃO

Lopinavir, Ritonavir, Crospovidona, Silicato de cálcio são misturados por 15 minutos e granulados usando estearoil macrogol glicerídeo, polissorbato e água purificada (granulação de fundido). Então Crospovidona e Avicel são misturados com os grânulos secos e lubrificados usando estearato de magnésio. Os grânulos lubrificados são então prensados em comprimidos. Os comprimidos prensados são finalmente revestidos com camada de película.

## Exemplo 3

Série n°	Ingredientes	Qtde./Compr. (MG)
I	MISTURA SECA	
1.	Lopinavir	200,00
2.	Ritonavir	50,00
3.	Silicato de cálcio	150,0
4.	Crospovidona	50,0
II	LIGANTE	
5.	Estearoil macrogol glicerídeo	50,00
6.	Água purificada	q.s.
III	MISTURA	
7.	Crospovidona	50,0
8.	Celulose microcristalina	90,0
IV	LUBRIFICAÇÃO	
9.	Estearato de magnésio	10,00
	Total	650,0
V	REVESTIMENTO COM PELÍCULA	
10.	Sistema de mistura de cores Ready	12,0
11.	Água purificada	-
	Total	662,0

PROCESSO DE FABRICAÇÃO

Lopinavir, Ritonavir, Crospovidona, Silicato de cálcio são misturados por 15 minutos e granulados usando estearoil macrogol glicerídeo em água purificada (granulação de fundido). Então Crospovidona e Avicel são misturados com os grânulos secos e lubrificados usando estearato de magnésio. Os grânulos lubrificados são então prensados em comprimidos. Os comprimidos prensados são finalmente revestidos com camada de película.

## Exemplo 4

Série n°	Ingredientes	Qtde./Compr. (MG)
I	MISTURA SECA	
1.	Lopinavir	200,00
2.	Ritonavir	50,00
3.	Silicato de cálcio	150,0
4.	Crospovidona	50,0
II	LIGANTE	
5.	Polissorbato	20,0
6.	Água purificada	q.s.
III	MISTURA	
7.	Crospovidona	50,0
8.	Celulose microcristalina	120
IV	LUBRIFICAÇÃO	
9.	Estearato de magnésio	10,00
	Total	650,0
V	REVESTIMENTO COM PELÍCULA	
10.	Sistema de mistura de cores Ready	12,0
11.	Água purificada	-
	Total	662,0

PROCESSO DE FABRICAÇÃO

Lopinavir, Ritonavir, Crospovidona e Silicato de cálcio são misturados por 15 minutos e granulados usando Polissorbato e água purificada. Então Crospovidona e Avicel são misturados com grânulos secos e lubrificados usando estearato de magnésio. Os grânulos lubrificados são então prensados em comprimidos. Os comprimidos prensados são finalmente revestidos com camada de película.

## Exemplo 5

Série nº	Ingredientes	Qtde./Compr. (MG)
I	MISTURA SECA	
1.	Lopinavir	200,00
2.	Ritonavir	50,00
3.	Silicato de cálcio	150,0
4.	Crospovidona	50,0
II	LIGANTE	
5.	Estearoil macrogol glicerídeo	50,0
6.	Cremofor	20,0
7.	Água purificada	q.s.
III	MISTURA	
8.	Crospovidona	50,0
9.	Celulose microcristalina	70
IV	LUBRIFICAÇÃO	
10.	Estearato de magnésio	10,00
	Total	650,0
V	REVESTIMENTO COM PELÍCULA	
10.	Sistema de mistura de cores Ready	12,0
11.	Água purificada	-
	Total	662,0

PROCESSO DE FABRICAÇÃO

Lopinavir, Ritonavir, Crospovidona e Silicato de cálcio são misturados por 15 minutos e granulados usando Estearoil macrogol glicerídeo. Cremofor e água purificada são misturados (granulação de fundido). Então Crospovidona e Avicel são misturados com os grânulos secos e lubrificados usando estearato de magnésio. Os grânulos lubrificados são então prensados em comprimidos. Os comprimidos prensados são finalmente revestidos com camada de película.

## Exemplo 6

Série nº	Ingredientes	Qtde./Compr. (MG)
I	MISTURA SECA	
1.	Lopinavir	200,00
2.	Ritonavir	50,00
3.	Silicato de cálcio	150,0
4.	Crospovidona	50,0
II	LIGANTE	
5.	Cremonfor	20,0
6.	Água purificada	q.s.
III	MISTURA	
7.	Crospovidona	50,0
8.	Celulose microcristalina	120
IV	LUBRIFICAÇÃO	
9.	Estearato de magnésio	10,00
	Total	650,0
V	REVESTIMENTO COM PELÍCULA	
10.	Sistema de mistura de cores Ready	12,0
11.	Água purificada	-
	Total	662,0

PROCESSO DE FABRICAÇÃO

Lopinavir, Ritonavir, Crospovidona e Silicato de cálcio são misturados por 15 minutos e granulados usando  
5 Cremofor e água purificada. Então Crospovidona e Avicel são misturados com grânulos secos e lubrificados usando estearato de magnésio. Os grânulos lubrificados são então prensados em comprimidos. Os comprimidos prensados são finalmente revestidos com camada de película.

## Exemplo 7

Série n°	Ingredientes	Qtde./Compr. (MG)
I	MISTURA SECA	
1.	Lopinavir	200,00
2.	Ritonavir	50,00
3.	Silicato de cálcio	150,0
4.	Crospovidona	50,0
II	LIGANTE	
5.	Cremonfor	10,0
6.	Span	10,0
7.	Água purificada	q.s.
III	MISTURA	
8.	Crospovidona	50,0
9.	Celulose microcristalina	120
IV	LUBRIFICAÇÃO	
10.	Estearato de magnésio	10,00
	Total	650,0
V	REVESTIMENTO COM PELÍCULA	
11.	Sistema de mistura de cores Ready	12,0
12.	Água purificada	-
	Total	662,0

PROCESSO DE FABRICAÇÃO

Lopinavir, Ritonavir, Crospovidona e Silicato de cálcio são misturados por 15 minutos e granulados usando Span, Cremofor e água purificada. Então Crospovidona e Avicel são misturados com grânulos secos e lubrificados usando estearato de magnésio. Os grânulos lubrificados são então prensados em comprimidos. Os comprimidos prensados são finalmente revestidos com camada de película.

## Exemplo 8

Série n°	Ingredientes	Qtde./Compr. (MG)
I	PARTE ATIVA	
1.	Lopinavir	200,00
2.	Ritonavir	50,00
3.	Dióxido de silício coloidal	10,0
II	LIGANTE	
4.	Copovidona (Kollidon VA64)	800,0
5.	Monolaurato de sorbitan (Span 20)	80,0
III	EXTRAGRANULAR	
6.	Celulose microcristalina (Avicel PH 102)	124,0
7.	Crospovidona (Kollidon)	110,0
8.	Dióxido de silício coloidal	18,0
IV	LUBRIFICAÇÃO	
9.	Fumarato de estearil sódico	8,00
	Total	1.400,0
V	CAMADA DE SELAGEM	
10.	Hidromelose (6 cps)	5,0
11.	Álcool isopropílico	q.s.
12.	Água purificada	q.s.
VI	REVESTIMENTO COM PELÍCULA	
13.	Sistema de mistura de cores Ready	15,0
14.	Água purificada	q.s.
	Total	1.420,0

PROCESSO DE FABRICAÇÃO

Lopinavir, Ritonavir, Crospovidona e Silicato de cálcio são misturados por 15 minutos e granulados usando copovidona e monolaurato de sorbitan (granulação de fundido). Então celulose microcristalina, Crospovidona e dióxido de silício coloidal são misturados com grânulos secos e lubrificados usando fumarato de estearila sódica. Os grânulos lubrificados são então prensados em comprimidos. Os comprimidos prensados são revestidos com solução de camada de selagem e finalmente revestidos com película com sistema de mistura de cores Ready.



## Exemplo 9

Série n°	Ingredientes	Qtde./Compr. (MG)
1.	Lopinavir	200,00
2.	Ritonavir	50,00
3.	Kollidon VA 64 (PVP: acetato de vinila)	400,0
4.	Eudragit E100	400,0
5.	Span 20	40,0
6.	Açúcar grau farma	894,0
7.	Aromatizante	16,0
	Total	2.000,0

PROCESSO DE FABRICAÇÃO

Os ativos Lopinavir e Ritonavir junto com Eudragit E100 foram peneirados, tamisados e misturados entre si em um misturador. Kollidon Va 64 (6:4) foi misturado separadamente com Span 20 em um granulador e a mistura foi então tamisada através de #8 ou #12. Esta mistura foi então adicionalmente misturada finalmente com a porção acima dos ativos e Eudragit E100. Toda a mistura foi então extrudada em uma extrusora de fundido a quente. A temperatura de fusão para o processo de extrusão varia de 70 a 200°C. O mais preferivelmente em uma faixa de temperatura sendo executada a 90 a 150°C. Após adicionar todos os ingredientes acima, açúcar grau farma e aromatizante adequado foram adicionados na extrusora. Após o processo, a massa fundida assim obtida foi coletada em um transportador onde ela é resfriada para formar extrudados e estes extrudados em processamento adicional são convertidos em grânulos e enchidos em sachês.

Será prontamente aparente a alguém experiente na técnica que variadas substituições e modificações podem ser feitas à invenção divulgada aqui sem se desviar do espírito da invenção. Portanto, deve ficar entendido que embora a presente invenção tenha sido especificamente divulgada pelas configurações preferidas e características opcionais, a modificação e variação dos conceitos divulgados aqui pode ser reclassificada por

aqueles experientes na técnica, e tais modificações e variações são consideradas a cair dentro do escopo da invenção.

Deve ser entendido que a fraseologia e terminologia usadas aqui são com o propósito de descrição e não devem ser vistas como limitantes. O uso de "incluindo", "compreendendo", ou "tendo" e variações dos mesmos é pretendido a abranger os itens listados depois dos mesmos e equivalentes dos mesmos bem como itens adicionais.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição oral sólida, caracterizada pelo fato de compreender um ou mais fármacos antirretrovirais, ou seus sais, solvatos, hidratos, enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis e pelo menos um polímero insolúvel em água, sendo que a razão de fármaco para polímero na composição varia de cerca de 1:1 a cerca de 1:6.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender dois inibidores de protease cada um sendo selecionado de lopinavir, ritonavir, amprenavir, saquinavir ou seus sais, solvatos, hidratos, enantiômeros, derivados polimorfos ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis.
3. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de o ou cada polímero insolúvel em água ser selecionado do grupo consistindo de copolímeros acrílicos, poli(acetato de vinila), e derivados de celulose.
4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de o copolímero acrílico ou cada copolímero acrílico ser selecionado de Eudragit E100, como polímero insolúvel em água, Eudratit EPO, Eudragit L30D-55, Eudragit FS30D, Eudragit RL30D, Eudragit RS30D, Eudragit NE30D e Acryl-Eze, dito poli(acetato de vinila) compreendendo Kollicoat SR 30D, sendo cada derivado de celulose selecionado do grupo consistindo de etilcelulose e um acetato de celulose definidos dentre Surelease, Aquacoat ECD e Aquacoat CPD.
5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender pelo menos um polímero solúvel em água.
6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de o polímero solúvel em água ser selecionado do grupo de homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamas, copolímeros de polivinilpirrolidona e

acetato de vinila, copolímeros de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila ou propionato de vinila, óxidos de polialquileno de alto peso molecular e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno, sendo o polímero  
5 solúvel em água um homopolímero ou copolímero de N-vinil pirrolidona, um copolímero de polivinil pirrolidona e acetato de vinila, e preferivelmente Kollidon VA 64, o homopolímero de N-vinil pirrolidona sendo polivinilpirrolidona, e os óxidos de polialquileno de  
10 alto peso molecular sendo selecionados do grupo consistindo de óxido de polietileno e óxido de polipropileno.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de  
15 compreender adicionalmente um plastificante selecionado do grupo consistindo de um polissorbato, um éster de citrato, propileno glicol, glicerina, polietileno glicol de baixo peso molecular, triacetina, sebacato de dibutila, sebacato de tributila, tartrato de dibutila e  
20 ftalato de dibutila, sendo o polissorbato selecionado do grupo consistindo de monolaurato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan e monoisostearato de sorbitan, e o éster de citrato sendo citrato de trietila ou ftalato de citrato.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de o plastificante estar presente  
25 em uma quantidade de até cerca de 10% do peso de polímero.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das  
30 reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente um ou mais agentes avolumadores compreendendo açúcar purificado, sendo agente avolumador selecionado do grupo consistindo de sacarídeos, alcoóis de açúcar, celulose em pó, celulose  
35 microcristalina, açúcar purificado e derivados dos mesmos, sendo os sacarídeos selecionados do grupo consistindo de monossacarídeos, dissacarídeos ou

polissacarídeos; e sendo os álcoois de açúcar selecionados do grupo consistindo de arabinose, lactose, dextrose, sucrose, frutose, maltose, manitol, eritritol, sorbitol, xilitol ou lactitol.

- 5 10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente um ou mais aromatizantes selecionados de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, e outros aromatizantes naturais.
- 10 11. Processo para preparar uma composição oral sólida, compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais, ou seus sais, solvatos, hidratos, enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, pelo menos um polímero insolúvel em água e um ou mais
- 15 excipientes farmacologicamente aceitáveis, caracterizado pelo fato de compreender extrusão de fundido compreendendo as etapas: (a) preparar um fundido homogêneo de o ou cada fármaco; o ou cada polímero insolúvel em água e o ou cada excipiente, (b) resfriar o
- 20 fundido obtido na etapa (a); (c) permitir o fundido resfriado se solidificar para obter extrudados; e (d) processar os extrudados em um formato desejado.
12. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de a etapa (a) ser executada a
- 25 uma temperatura variando de cerca de 70°C a cerca de 200°C.
13. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 ou 12, caracterizado pelo fato de a etapa (d) compreender: conformar os extrudados em um
- 30 comprimido; cortar o extrudado em peças para processar, adicionalmente, os extrudados cortados em formas adequadas de dosagem; e ainda moer e triturar os extrudados para formar grânulos.
14. Processo, de acordo com qualquer uma das
- 35 reivindicações 11 ou 12, caracterizado pelo fato de a composição ser como identificada em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

15. Composição oral sólida, caracterizada pelo fato de ser preparada como em qualquer uma das reivindicações 11 a 14.

16. Uso de uma composição oral sólida, como identificada em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 e 15, caracterizado pelo fato de ser em medicina.

17. Uso de uma composição oral sólida, como identificada em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 e 15, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar HIV.

18. Processo para preparar uma composição oral sólida, compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais ou seus sais, solvatos, hidratos, enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, caracterizado pelo fato de compreender: (a) granular fundido um ou mais intensificadores de solubilidade e um ou mais primeiros excipientes farmacologicamente aceitáveis com o ou cada um dos fármacos em água purificada para formar um material granulado; (b) peneirar o material granulado; (c) secar o material granulado peneirado para formar grânulos secos; (d) lubrificar os grânulos secos com um ou mais lubrificantes e um ou mais segundos excipientes farmacologicamente aceitáveis; e (e) adicionalmente processar opcionalmente os grânulos secos lubrificados.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de a composição compreender dois fármacos antirretrovirais ou seus sais, solvatos, hidratos, enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, sendo cada fármaco antirretroviral um inibidor de protease selecionado do grupo consistindo de lopinavir, ritonavir, amprenavir e saquinavir ou um sal, solvato, hidrato, enantiômeros, derivados, polimorfos ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

20. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 e 19, caracterizado pelo fato de a

composição oral sólida ser um comprimido e a etapa (e) compreender comprimir os grânulos secos lubrificados e, adicionalmente, uma etapa (f) para selar com revestimento o comprimido.

- 5 21. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20, caracterizado pelo fato de a composição oral sólida ser uma cápsula e a etapa (e) compreender encher cápsulas com os grânulos secos lubrificados.
- 10 22. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20, caracterizado pelo fato de a composição oral sólida estar na forma de grânulos adequados para administração direta e não existir etapa (e).
- 15 23. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 22, caracterizado pelo fato de o ou cada um dos intensificadores de solubilidade ser selecionado do grupo consistindo de estearoila, macrogol glicérido, um polissorbato, e polioxil óleo de rícino.
- 20 24. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 23, caracterizado pelo fato de os primeiros excipientes farmacologicamente aceitáveis e os segundos excipientes farmacologicamente aceitáveis independentemente uns dos outros serem selecionados do
- 25 grupo consistindo de polímeros, cargas ou diluentes, tensoativos, intensificadores de solubilidade, desintegrantes, ligantes, lubrificantes, solubilizantes não iônicos, agentes de deslizamento e combinações dos mesmos.

RESUMO

"COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA E USO DE UMA COMPOSIÇÃO ORAL SÓLIDA".

5 A presente invenção provê uma composição oral sólida antirretroviral compreendendo um ou mais fármacos antirretrovirais, por exemplo inibidores de protease tais como lopinavir, ritonavir ou uma combinação dos mesmos com um ou mais excipientes. A invenção provê uma  
10 composição que é menor para uma dada quantidade da citada substância ativa e possui a propriedade de mascarar sabor e um processo para preparar a composição. A presente invenção também provê uma composição oral sólida antirretroviral compreendendo um ou mais fármacos  
15 antirretrovirais, por exemplo inibidores de protease tais como lopinavir, ritonavir ou uma combinação dos mesmos com pelo menos um polímero insolúvel em água, sendo que a razão de fármaco para polímero na composição varia de cerca de 1:1 a cerca de 1:6, e um processo para preparar  
20 a composição.