

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 983**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07729974 .1**

96 Fecha de presentación: **06.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2029110**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54 Título: **PROCESO PARA PREPARAR FORMULACIONES SECADAS POR ASPERSIÓN DE TMC125.**

30 Prioridad:
06.06.2006 EP 06115029

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.01.2012

73 Titular/es:
**TIBOTEC PHARMACEUTICALS
EASTGATE VILLAGE EASTGATE LITTLE ISLAND
CO CORK, IE**

72 Inventor/es:
**KIEKENS, Filip Rene Irene;
VOORSPOELS, Jody Firmin Marceline y
BAERT, Lieven Elvire Colette**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 372 983 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar formulaciones secadas por aspersión de TMC125

5 Esta invención se refiere a un proceso para producir un polvo secado por aspersión que comprende celulosa microcristalina en una dispersión sólida de compuesto antirretroviral etravirina (TMC125) en un polímero hidrosoluble.

10 Se sabe que los agentes farmacéuticos que son poco hidrosolubles presentan el problema de una baja biodisponibilidad. "Biodisponibilidad" se refiere al grado o la velocidad a la que se absorbe o se dispone de un agente farmacéutico en el sitio de actividad fisiológica después de la administración. Una consecuencia de la baja biodisponibilidad de un agente farmacéutico es que la cantidad (o dosis) del agente administrado a un paciente necesita ser mayor. Sin embargo, aumentar la dosis produce un aumento del tamaño y/o del número de formas farmacéuticas (tales como pastillas, comprimidos, cápsulas, etc.) requeridos. El número o el volumen de formas farmacéuticas que se deben administrar se suele denominar la "carga de pastillas".

15 Una carga de pastillas elevada no es deseable por muchas razones, tales como que el paciente no solo requiere tomarse más tiempo para cada dosis, sino que también para guardar y/o transportar un número o volumen grande de pastillas. Una carga de pastillas elevada también incrementa el riesgo de que los pacientes no tomen la dosis completa, de modo que se incumple el régimen de dosis prescrito. Además de reducir la efectividad del tratamiento, esto puede hacer que el organismo o virus que produce la enfermedad desarrolle resistencia al agente farmacéutico. Los problemas asociados con una carga de pastillas elevada se multiplican cuando un paciente debe tomar una combinación de varios tipos diferentes de agentes farmacéuticos. Un ejemplo de este tipo de grupo de pacientes es aquel que recibe tratamiento para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es el virus que provoca el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El tratamiento antirretroviral suele implicar la administración de una combinación de varios agentes farmacéuticos diferentes.

20 Se sabe que la biodisponibilidad de principios activos poco hidrosolubles se puede mejorar convirtiéndolos en una forma amorfa. Normalmente, cuanto más cristalino es el agente farmacéutico, menor es su biodisponibilidad o viceversa. Reducir el grado de cristalinidad afecta de forma positiva a la biodisponibilidad.

30 Una forma de convertir un principio activo en una forma amorfa es presentándolo en forma de una dispersión sólida en un polímero hidrosoluble. Existen diferentes tipos de dispersiones sólidas. Un tipo de dispersión sólida es en la que el agente farmacéutico se dispersa molecularmente, de forma sustancialmente homogénea, por todo el polímero. Esto se describe generalmente como "solución sólida". Otro tipo de dispersión sólida es en la que hay islotes o agregados de agente farmacéutico cristalino o semicristalino dispersados en todo el polímero. Otro tipo de dispersión sólida es en la que hay islotes o agregados de agente farmacéutico en forma amorfa dispersados en todo el polímero. También pueden existir dispersiones sólidas que comprenden mezclas de dos o más de los tipos anteriores, por ejemplo, una solución sólida con áreas en las que el agente farmacéutico es cristalino o semicristalino, o donde hay islotes o agregados del agente en forma amorfa. En lo sucesivo en la presente, todos estos tipos se denominan normalmente "dispersiones sólidas".

35 Existen varios métodos para producir dispersiones sólidas de un agente farmacéutico. Un método consiste en disolver el agente y el polímero hidrosoluble en un disolvente en el que ambos son solubles, y permitir que el disolvente simplemente se evapore. La dispersión resultante se puede procesar aún más, p. ej., moliendo y convirtiendo el polvo resultante, opcionalmente después de añadir otros excipientes, en las formas farmacéuticas deseadas tal como comprimiéndolo en forma de comprimidos o rellenando cápsulas.

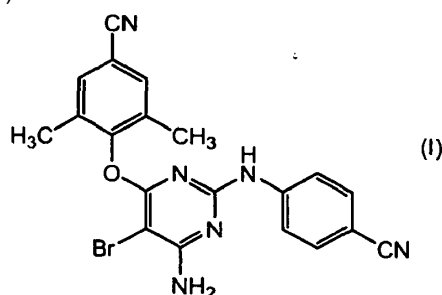
40 Otro método es la extrusión del fundido que implica la incorporación del agente farmacéutico poco hidrosoluble en un polímero hidrosoluble fundiendo o plastificando el agente y el polímero, y posteriormente enfriando el fundido resultante. El enfriamiento rápido del fundido suele inducir la producción de una solución sólida. En WO 01/22938 y WO 01/23362 se describen procesos de extrusión del fundido típicos.

45 El proceso de recubrimiento de Würster implica mover microesferas portadoras en una cámara utilizando un flujo de gas tibio o caliente introducido por la parte inferior de una cámara de pulverización. A continuación, la solución del polímero y el agente farmacéutico se pulveriza dentro de la cámara, desde la parte inferior. De esta forma, las microesferas que se están moviendo se recubren con una capa de solución y, a medida que se evapora el disolvente, se forma una dispersión sólida del agente farmacéutico en el polímero como una capa sobre las microesferas portadoras. La naturaleza de esta técnica quiere decir que opera como un proceso discontinuo y, por lo tanto, existe un periodo de inactividad considerable durante la producción mientras se retiran las microesferas recubiertas y se introducen microesferas no recubiertas en la cámara. El tamaño de las microesferas portadoras y las condiciones de pulverización, tales como el flujo de gas y la temperatura, el tiempo de evaporación, el tipo de cámara, la presión y la humedad, y la velocidad de pulverización influyen en la formación de la dispersión sólida.

Otro método implica un proceso de secado por aspersión en el que el polímero hidrosoluble y el agente farmacéutico poco hidrosoluble se disuelven en un disolvente que es capaz de disolver ambos ingredientes. La solución resultante se pulveriza en forma de microgotas o se atomiza en el interior de una cámara de secado por aspersión desde la parte superior, un lateral o la parte inferior (habitualmente la parte superior) de la cámara en una corriente de gas caliente. El disolvente se evapora de las microgotas de solución y se recoge la dispersión sólida seca resultante en forma de polvo, p. ej., en un ciclón. La pulverización y el secado de la solución se pueden llevar a cabo de varias formas las cuales determinan las propiedades de la dispersión sólida producida. Por ejemplo, se pueden seleccionar las condiciones en la cámara de modo que exista una velocidad de evaporación del disolvente muy alta, denominada "evaporación flash", que haga que el agente farmacéutico en el polvo tenga un grado de cristalinidad bajo o que no tenga cristalinidad, es decir, que sea muy amorfo.

El secado por aspersión resulta atractivo debido a que es un proceso continuo (a diferencia del discontinuo) aplicable a gran escala. Los métodos típicos para preparar dispersiones sólidas secadas por aspersión de agentes farmacéuticos se describen en WO 01/22938.

Un compuesto que presenta una hidrosolubilidad baja y una biodisponibilidad baja concomitante es el NNRTI conocido como "TMC125", que es el compuesto 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo, denominado también etravirina o R165335. El TMC125 se puede representar mediante la fórmula (I):



En WO 00/27825 se han descrito este compuesto, sus propiedades, un número de métodos sintéticos para su preparación así como también formulaciones farmacéuticas estándares. El TMC125, actualmente en la última fase de desarrollo clínico, no solo muestra una actividad pronunciada contra el VIH natural, sino que también contra muchas variantes mutadas.

WO 2005/011702 describe un proceso para preparar partículas que comprenden TMC125, en el que se aplica una dispersión sólida que comprende un coprecipitado de TMC125, un surfactante y un polímero hidrófilo (HPMC) en capas por pulverización sobre un portador neutro (lactosa).

Convertir el TMC125 en una dispersión sólida, tal como mediante secado por aspersión, mejora su biodisponibilidad. Sin embargo, el polvo resultante de este proceso de secado por aspersión es "esponjoso" ya que contiene una gran cantidad de gas. Como tal, el polvo esponjoso resultante tiene una densidad baja, normalmente en la región de aproximadamente 0.1 g/mL. Esto quiere decir que es difícil compactar el polvo, lo cual supone un problema durante su posterior formulación en formas farmacéuticas, tales como comprimidos, pastillas o cápsulas. Por ejemplo, para formular el polvo producido mediante secado por aspersión en forma de comprimidos, se suele requerir un paso de precompactación, mediante el cual el polvo se compacta con rodillos o se comprime para incrementar su densidad.

Por lo tanto, se necesita un proceso para producir una forma mejorada de una dispersión sólida secada por aspersión de TMC125 con una mejor biodisponibilidad. Se necesita además proporcionar una dispersión sólida de TMC125 que se pueda convertir fácilmente en una formulación farmacéutica o una forma farmacéutica, tal como un comprimido, una pastilla o una cápsula, con la que no se necesiten añadir demasiados excipientes adicionales.

Ahora se ha descubierto que el perfil de disolución de TMC 125 se puede mejorar añadiendo celulosa microcristalina, denominada también "MCC", a la mezcla que se seca por aspersión. En particular, se incrementa la velocidad de disolución en medios acuosos del principio activo TMC125 de una dispersión sólida, lo cual da como resultando mayores concentraciones del fármaco. Esto puede producir mayores niveles en plasma y un efecto más rápido del principio activo TMC125.

La presente invención proporciona un proceso para producir una dispersión sólida de TMC125 en forma de polvo o, como alternativa, la invención proporcionar un proceso para producir un polvo farmacéutico sólido, que comprende las siguientes etapas:

1. (a) proporcionar una mezcla de alimentación de celulosa microcristalina y una solución de un polímero hidrosoluble y TMC125;
2. (b) secar por aspersión la mezcla de alimentación de la etapa (a) para formar una dispersión sólida del agente farmacéutico y el polímero introduciendo la mezcla de alimentación como microgotas en una cámara de secado por aspersión a través de un dispositivo atomizador.

En una realización, las microgotas que se introducen en la cámara de secado se exponen a un gas secante caliente.

En otro aspecto, esta invención proporciona una dispersión sólida de TMC125 en forma de polvo que se puede obtener mediante un proceso que se especifica anterior o posteriormente en la presente.

En otro aspecto más, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una dispersión sólida de TMC125 en forma de polvo, preparada o que se puede obtener mediante el proceso que se especifica anterior o posteriormente en la presente, y otros excipientes. La formulación farmacéutica se convierte preferentemente en una forma farmacéutica unitaria, tal como un comprimido, una cápsula, un sobre, una pastilla, un sobre de polvos, supositorios y similares. Así pues, la invención proporciona además una forma farmacéutica sólida que comprende una dispersión sólida de TMC125 en forma de polvo como se especifica anterior o posteriormente en la presente.

El proceso de esta invención proporciona un sólido con una densidad relativamente alta en comparación con los polvos secados por aspersión sin MCC. La densidad de la dispersión sólida de TMC125 producida mediante el proceso de la invención puede estar comprendida en el rango de aproximadamente 0.05 g/mL a 1 g/mL, en particular de aproximadamente 0.1 a 0.7 g/mL.

Sin pretender ceñirse a ninguna teoría en particular, se supone que la celulosa microcristalina actúa como un pequeño portador interno que se coloca en las microgotas de la mezcla de alimentación, a partir de las cuales se forma la dispersión sólida de polímero y el agente farmacéutico. Una ventaja de este proceso es que la dispersión sólida de TMC 125 producida se puede formular más rápidamente en una forma farmacéutica, tal como un comprimido o una cápsula, lo que quiere decir que se requiere menos precompactación o incluso no se requiere precompactación en un proceso de formulación posterior. La alta densidad de la dispersión sólida de TMC125 hace que se reduzca el tamaño de la forma farmacéutica resultante, de este modo se reduce la carga de pastillas.

El agente activo TMC125 en la dispersión sólida producido mediante el proceso la invención es preferentemente muy amorfo, es decir, tiene un nivel bajo de cristalinidad o no tiene cristalinidad. "Amorfo" quiere decir que el agente farmacéutico se encuentra en un estado no cristalino. Una ventaja de esto es que se incrementa la biodisponibilidad del agente farmacéutico en la dispersión sólida resultante y en las formas farmacéuticas derivadas de esta, lo cual produce la reducción de la cantidad de agente activo que se necesita administrar y de este modo también se reduce la carga de pastillas.

Preferentemente, el grado de cristalinidad del agente farmacéutico en la dispersión sólida de TMC125, tal como se puede caracterizar mediante difracción de rayos X en polvo (DRXP), es menor o igual a aproximadamente un 10%, menor o igual a aproximadamente un 9%, menor o igual a aproximadamente un 8%, menor o igual a aproximadamente un 7%, menor o igual a aproximadamente un 6%, menor o igual a aproximadamente un 5%, menor o igual a aproximadamente un 4%, menor o igual a aproximadamente un 3%, menor o igual a aproximadamente un 2%, menor o igual a aproximadamente un 1%, menor o igual a aproximadamente un 0.5% o menor o igual a aproximadamente un 0.1%.

La dispersión sólida producida mediante el proceso de la invención suele comprender partículas con un tamaño de partícula eficaz medio en el rango de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 150 µm, o de aproximadamente 15 µm a aproximadamente 100 µm, particularmente de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 80 µm, o de 30 µm a aproximadamente 50 µm, preferentemente aproximadamente de 40 µm. Tal como se utiliza en la presente, el término tamaño de partícula eficaz medio goza de su significado convencional conocido por un experto en la técnica y se puede medir mediante técnicas de medida del tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento campo-flujo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, difracción láser o centrifugación de disco. Los tamaños de partícula eficaces medios mencionados en la presente se pueden relacionar con las distribuciones de peso de las partículas. En tal caso, "un tamaño de partícula eficaz medio de aproximadamente 150 µm" quiere decir que al menos el 50% del peso de las partículas consiste en partículas con un tamaño de partícula menor que el promedio eficaz de 50 µm, y lo mismo se aplica a los otros tamaños de partícula eficaces mencionados. De forma análoga, los tamaños de partícula eficaces medios se pueden relacionar con las distribuciones de volumen de las partículas, pero habitualmente esto dará como resultado el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño de partícula eficaz medio.

El denominado "tramo" de las partículas producidas mediante el proceso de la invención puede ser menor de aproximadamente 3, en particular menor de aproximadamente 2.5, preferentemente el tramo es aproximadamente

de 2. Habitualmente, el tramo no será inferior de aproximadamente 1. Como se utiliza en la presente el término "tramo" viene definido por la fórmula $(D_{90} - D_{10})/D_{50}$ donde D_{90} es el diámetro de partículas correspondiente al diámetro de partículas que ascienden al 90% del peso total de todas las partículas de menor o igual diámetro, y donde D_{50} y D_{10} son los diámetros respectivamente para el 50 y el 10% del peso total de todas las partículas.

Tal como se utiliza en la presente, se pretende que el término "TMC25" comprenda la forma básica así como también todas sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Se pretende que las sales de adición farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácido atóxicas terapéuticamente activas que el compuesto de fórmula (I) pueda formar. Estas últimas se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con ácidos adecuados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, haluros de hidrógeno, p. ej., ácido clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, 4-metilbenzenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 14-amino-2-hidroxibenzoico y ácido similares. Por otra parte, la forma salina se puede convertir en la forma de base libre por tratamiento con un álcali. El término "sal de adición" también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) puedan formar. Algunos ejemplos de estas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

La cantidad de TMC 125 contenido en el producto secado por aspersión puede estar comprendida en el rango de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 50%, en particular de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 40%, o de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 30% o de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25%, en peso relativo al peso total del producto secado por aspersión que comprende TMC125, polímero hidrosoluble, MCC y excipientes opcionales. La cantidad de TMC125 en la mezcla de alimentación se puede calcular en función de estos porcentajes y de la cantidad de disolvente empleado.

La celulosa microcristalina (MCC) que se puede utilizar tiene un tamaño de partícula medio, que se selecciona de modo que cuando se mezcla con la solución del agente farmacéutico y el polímero hidrosoluble, la mezcla de alimentación resultante puede pasar a través del dispositivo atomizador al interior de la cámara de secado por aspersión sin obturar ni bloquear el atomizador. Como tal, el tamaño de la MCC está limitado por el tamaño de partícula del dispositivo atomizador del que está dotada la cámara de secado por aspersión. Por ejemplo, cuando el dispositivo atomizador es una boquilla, el tamaño del orificio de la boquilla afectará al rango de tamaño de la MCC que se puede utilizar. El tamaño de partícula medio de la MCC puede estar comprendido en el rango de 5 μm a 50 μm , en particular de 10 μm a 30 μm , p. ej., aproximadamente 20 μm .

La celulosa microcristalina que se puede utilizar comprende la serie Avicel™ de productos que se puede adquirir de FMC BioPolymer, en particular Avicel PH 105™ (20 μm), Avicel PH 101™ (50 μm), Avicel PH 301™ (50 μm); los productos de celulosa microcristalina que se pueden adquirir de JRS Pharma, en particular Vivapur™ 105 (20 μm), Vivapur™ 101 (50 μm), Emcocel™ SP 15 (15 μm), Emcocel™ 50M 105 (50 μm), Prosolv™ SMCC 50 (50 μm); los productos de celulosa microcristalina que se pueden adquirir de DMV, en particular Pharmacel™ 05 (20 μm), Pharmacel™ 101 (50 μm); los productos de celulosa microcristalina que se pueden adquirir de Blanver, en particular Tabulose (Microcel)™ 101 (50 μm), Tabulose (Microcel)™ 103 (50 μm); los productos de celulosa microcristalina que se pueden adquirir de Asahi Kasei Corporation, tales como Ceolus™ PH-F20JP (20 μm), Ceolus™ PH-101 (50 μm), Ceolus™ PH-301 (50 μm), Ceolus™ KG-802 (50 μm).

Una celulosa microcristalina particularmente preferida es Avicel PH 105® (20 μm).

La cantidad de MCC en el producto secado por aspersión puede estar comprendida en el rango de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25%, en particular de aproximadamente un 7.5% a aproximadamente un 20%, o de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 15% o de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 12.5%, en peso relativo al peso total del producto secado por aspersión que comprende TMC125, polímero hidrosoluble, MCC y excipientes opcionales. La relación ponderal entre las cantidades de MCC y TMC125 en el producto secado por aspersión se puede calcular en función de estos porcentajes y, en particular, puede estar comprendida en el rango de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:5, en particular de aproximadamente 1:1 a 1:7, preferentemente aproximadamente 1:2. La cantidad de MCC en la mezcla de alimentación se puede calcular en función de estos porcentajes y de la cantidad de disolvente utilizado. En vista de la preferencia por mantener la concentración del agente farmacéutico en la composición farmacéutica sólida resultante lo más alta posible, la concentración de MCC se mantiene preferentemente lo más baja posible.

Una ventaja de utilizar celulosa microcristalina es que además de incrementar la densidad de la composición farmacéutica sólida resultante, también puede incrementar las propiedades de fluidez, compresibilidad, desintegración y disolución de la dispersión sólida secada por aspersión de TMC125 y de las composiciones farmacéuticas derivadas de esta.

Los polímeros hidrosolubles adecuados para utilizar en el proceso de esta invención son farmacéuticamente aceptables y sustancialmente inertes al agente farmacéutico. Los polímeros adecuados incluyen polímeros celulosícos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (o HPMC, p. ej., HPMC 2910 15 mPa.s; HPMC 2910 5 mPa.s), p. ej., HPMC 2910, carboximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), p. ej., HP 50, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPCAP), acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP), acetato-ftalato de metilcelulosa (MCAP) y mezclas de estos, tales como una mezcla de hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa. Los polímeros adecuados también incluyen polivinilpirrolidona, copolividona (PVPCoVA, a veces denominada también PVP-VA), que es polivinilpirrolidona copolimerizada con acetato de vinilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, tales como Eudragit E® 100 (Röhm GmbH, Alemania).

Los polímeros hidrosolubles de interés incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona o copolividona. Una hidroxipropilmetilcelulosa particularmente preferida es HPMC 2910 5 mPa.s. Una polivinilpirrolidona particularmente preferida es PVP K12, PVP K29-32 tal como PVP K30, PVP K90 y una copolividona particularmente preferida es PVP-co-VA64 (PVPCoVA, a veces denominada también PVP-VA).

En una realización, el polímero tiene un peso molecular en el rango de 500D a 2 MD. El polímero tiene una viscosidad aparente de 1 a 15 000 mPa.s cuando está en una solución acuosa al 2% a 20 °C.

Los polímeros hidrosolubles en las partículas de la dispersión sólida son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando están disueltos a 20 °C en una solución acuosa al 2% (p/v), de 1 a 5000 mPa.s, en particular de 1 a 700 mPa.s, más en particular de 1 a 100 mPa.s.

Dicha HPMC contiene suficientes grupos hidroxipropilo y metoxi para hacer que sea hidrosoluble. Las HPMC con un grado metoxi de sustitución de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 2.5 y una sustitución molar de hidroxipropilo de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 3.0 son generalmente hidrosolubles. El grado metoxi de sustitución se refiere al número medio de grupos éter metílico presentes por unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. La sustitución molar de hidroxipropilo se refiere al número medio de moles de óxido de propileno que han reaccionado con cada unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. Una HPMC preferida es la hipromelosa 2910 15 mPa.s o la hipromelosa 2910 5mPa.s, especialmente la hipromelosa 2910 15 mPa.s. Hidroxipropilmetilcelulosa es el nombre adoptado por Estados Unidos para la hipromelosa (remítase a Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29.^a edición, página 1435). En el número de cuatro cifras "2910", las dos primeras cifras representan el porcentaje aproximado de grupos metoxi, y la tercera y cuarta cifra la composición en porcentaje aproximada de grupos hidroxipropoxilo; 15 mPa.s o 5 mPa.s es un valor indicativo de la viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20 °C.

Los copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo que se pueden utilizar incluyen aquellos copolímeros en los que la relación molecular entre los monómeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo es aproximadamente 1.2 o en los que la relación másica entre los monómeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo es aproximadamente 3:2. Tales copolímeros se pueden adquirir de proveedores comerciales y se conocen como copovidona o copolividona, comercializadas con los nombres comerciales Kolima™ o Kollidon VA 64™. El peso molecular de estos polímeros puede estar comprendido en el rango de aproximadamente 45 a aproximadamente 70 kD. El valor K, obtenido a partir de las medidas de viscosidad puede estar comprendido en el rango de aproximadamente 25 a aproximadamente 35, en particular el valor K puede ser aproximadamente 28.

Los polímeros de polivinilpirrolidona que se pueden utilizar se conocen como povidona (PVP) y se pueden adquirir de proveedores comerciales. Tienen un peso molecular que está comprendido en el rango de aproximadamente 30 kD a aproximadamente 360 kD. Algunos ejemplos son los productos de PVP comercializados por BASF con el nombre comercial Kolidon™, p. ej., PVP K25 (PM=29 000), PVP K30 (PM=40 000) y PVP K90 (PM=360 000).

La cantidad de polímero hidrosoluble en el producto secado por aspersión puede estar comprendida en el rango de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 75%, en particular de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 75%, o de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 75% o de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 70%, en peso relativo al peso total del producto secado por aspersión que comprende TMC125, polímero hidrosoluble, MCC y excipientes opcionales. La cantidad de polímero hidrosoluble en la mezcla de alimentación se puede calcular en función de estos porcentajes y de la cantidad de disolvente utilizado.

Habitualmente, la relación peso: peso entre el polímero hidrosoluble y TMC125 está comprendida en el rango de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, en particular de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, más en particular de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1, preferentemente de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1, p. ej., una relación de aproximadamente 3:1. La relación entre el polímero hidrosoluble y el agente farmacéutico se cree que afecta al grado de cristalinidad del agente farmacéutico en la composición farmacéutica sólida resultante. Sin embargo, también es deseable reducir la cantidad de polímero en relación con el

agente farmacéutico para maximizar la cantidad de agente farmacéutico en la composición farmacéutica resultante.

El disolvente utilizado en el proceso de la invención puede ser cualquier disolvente, que sea inerte con respecto a TMC125 y que sea capaz de disolver TMC125 y el polímero hidrosoluble, pero que no disuelva la MCC. Los disolventes adecuados incluyen acetona, tetrahidrofurano (THF), diclorometano, etanol (anhidro o acuoso), metanol y combinaciones de estos. Cuando el polímero es HPMC, el disolvente es preferentemente una mezcla de diclorometano y etanol, más preferentemente una mezcla de diclorometano y etanol, siendo este último en particular etanol anhidro, en una relación ponderal de 9:1. Cuando el polímero es polivinilpirrolidona o copolividona, el disolvente es preferentemente acetona. La cantidad de disolvente que está presente en la mezcla de alimentación será tal que el TMC125 y el polímero hidrosoluble se disolverán y la mezcla de alimentación tendrá una viscosidad suficientemente baja para que se pueda pulverizar. En una realización, la cantidad de disolvente en la mezcla de alimentación será de al menos un 80%, en particular al menos un 90%, preferentemente al menos un 95%, expresando los porcentajes la cantidad en peso de disolvente respecto al peso total de la mezcla de alimentación.

Los ejemplos de mezclas de alimentación que se pueden utilizar en el proceso de la invención son aquellos que comprenden:

- (i) 200 mg de TMC125, 200 mg de HPMC 2910 5 mPa.s, 100 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH 105®) en 14.57 g de diclorometano extra puro y 1.619 g de etanol al 96% (v/v);
- (ii) 200 mg de TMC125, 400 mg de HPMC 2910 5 mPa.s, 100 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH 105®) en 14.57 g de diclorometano extra puro y 1.619 g de etanol al 96% (v/v);
- (iii) 200 mg de TMC125, 600 mg de HPMC 2910 5 mPa.s, 100 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH 105®) en 14.57 g de diclorometano extra puro y 1.619 g de etanol al 96% (v/v);
- (iv) 222 mg de TMC125, 667 mg de HPMC 2910 5 mPa.s, 111 mg de celulosa microcristalina (Avicel PH 105®) en 16.19 g de diclorometano extra puro y 1.8 g de etanol absoluto.

Las mezclas de alimentación anteriores se pueden llevar a mayor escala multiplicando las cantidades mencionadas por un factor que está comprendido en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 10^5 . En una escala de producción de laboratorio, las cantidades se pueden multiplicar por un factor en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000. Para la producción a media o gran escala, este factor puede estar comprendido en el rango de aproximadamente 500 a aproximadamente 10^5 , p. ej., aproximadamente 10^3 , aproximadamente $2 \cdot 10^3$, aproximadamente $5 \cdot 10^3$ o aproximadamente 10^4 .

El disolvente se elimina de las microgotas de la mezcla de alimentación mediante la etapa de secado por aspersión. Preferentemente, el disolvente es volátil con un punto de ebullición menor o igual a 150 °C, preferentemente menor o igual a 100 °C. El disolvente se debe eliminar sustancial y completamente de las microgotas de la mezcla de alimentación durante la etapa de secado por aspersión.

El gas de secado puede ser cualquier gas. Preferentemente, el gas es aire o un gas inerte tal como nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno o argón. La temperatura del secado del gas a la entrada de gas de la cámara de secado por aspersión suele ser de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 300 °C.

Los secadores por aspersión adecuados incluyen modelos de secadores por aspersión farmacéuticos tales como Mobile Minor, PSD-1, PSD-2, PSD-3, PSD-4 y SD-12.5-N (Niro A/S, Soeburg, Dinamarca), o un Büchi P290 o P190.

Un aparato de secado por aspersión típico para utilizar en el proceso de esta invención comprende una cámara de secado por aspersión, un dispositivo atomizador para introducir la mezcla de alimentación en la cámara de secado por aspersión en forma de microgotas, una fuente de gas secante caliente que fluye dentro la cámara de secado por aspersión a través de una entrada, y una salida para el gas secante caliente. El aparato de secado por aspersión también comprende un mecanismo para recoger el polvo farmacéutico sólido que se produce.

El aparato de secado por aspersión puede tener una configuración de ciclo cerrado o abierto, en el que el gas secante caliente que sale por la salida respectivamente se retroalimenta o no se retroalimenta a la cámara. Como alternativa, el aparato de secado por aspersión también puede tener una configuración de ciclo cerrado, en la que el disolvente orgánico se recicla. La configuración de ciclo cerrado se prefiere desde un punto de vista económico pero en particular por razones medioambientales.

El dispositivo atomizador comprende preferentemente un atomizador rotativo, una boquilla neumática o una boquilla de alta presión, que es capaz de atomizar la mezcla de alimentación en la cámara de secado por aspersión, de modo que se producen microgotas de la mezcla de alimentación con un rango de tamaño de microgota particular. El dispositivo atomizador es preferentemente una boquilla de alta presión.

Los atomizadores rotativos adecuados incluyen aquellos que tienen una unidad que es una turbina de aire que opera

desde una fuente de aire comprimido a alta presión, por ejemplo, una fuente de aire comprimido a 6 bar, que suministra potencia a una rueda de atomización para atomizar la mezcla de alimentación. La rueda de atomización puede tener paletas. Preferentemente, el atomizador rotativo está colocado en la parte superior de la cámara de secado por aspersión, por ejemplo, en el techo de la cámara, de modo que las microgotas producidas se secan y se caen sobre la parte inferior de la cámara. Normalmente, los atomizadores rotativos producen microgotas que tienen un tamaño en el rango de aproximadamente 20 a aproximadamente 225 μm , en particular de aproximadamente 40 a aproximadamente 120 μm , dependiendo el tamaño de partícula de la velocidad periférica de la rueda.

Las boquillas neumáticas adecuadas (que incluyen boquillas de dos fluidos) comprenden aquellas que están colocadas en la parte superior de la cámara de secado por aspersión, por ejemplo, en el techo de la cámara, y que operan en el denominado "modo cocorriente". La atomización se lleva a cabo utilizando aire comprimido tal que la relación aire-líquido está comprendida en el rango de aproximadamente 0.5-1.0:1 a aproximadamente 5:1, en particular de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1. La mezcla de alimentación y el gas de atomización pasan por separado por el cabezal de la boquilla, donde se produce la atomización. El tamaño de las microgotas producidas por las boquillas neumáticas depende de los parámetros de operación y puede estar comprendido en el rango de aproximadamente 5 a 125 μm , en particular de aproximadamente 20 a 50 μm .

Las boquillas de dos fluidos que operan en el denominado "modo contracorriente" también se pueden utilizar en el proceso de la presente invención. Estas boquillas operan de una forma similar a boquillas de dos fluidos en modos cocorriente pero están situadas en una parte más baja de la cámara de secado y pulverizan microgotas hacia arriba. Normalmente, las boquillas de dos fluidos contracorriente generan microgotas que, cuando se secan, producen partículas con un tamaño en el rango de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 μm . Las boquillas de dos fluidos en modo contracorriente son particularmente útiles cuando los componentes del polvo farmacéutico sólido no son sensibles al calor, ya que el tiempo de permanencia de las microgotas/polvo en la cámara de secado por aspersión es generalmente mayor que en el modo cocorriente.

Un tipo de atomizador preferido para utilizar en la invención es la boquilla de alta presión, en el que la alimentación líquida se introduce en la boquilla a presión. La energía de presión se convierte en energía cinética, y la alimentación sale por el orificio de la boquilla como una película de alta velocidad que se desintegra fácilmente en forma de un espray, ya que la película es inestable. La alimentación se hace rotar dentro de la boquilla utilizando un inserto de turbulencia o una cámara de turbulencia que da como resultado patrones de pulverización con forma de cono que emergen desde el orificio de la boquilla. El inserto de turbulencia, la cámara de turbulencia y las dimensiones del orificio junto con la variación de presión permiten controlar la velocidad de alimentación y las características de pulverización. El tamaño de las microgotas producidas por las boquillas de alta presión depende de los parámetros de operación y puede estar comprendido en el rango de aproximadamente 5 a 125 μm , en particular de aproximadamente 20 a 50 μm .

El dispositivo atomizador adecuado para utilizar en el proceso de la invención se puede seleccionar dependiendo del tamaño de microgota deseado. Este último depende de varios factores, tales como la viscosidad y la temperatura de la mezcla de alimentación, la velocidad de flujo deseada y la presión aceptable máxima para bombear la mezcla de alimentación. Como tal, el dispositivo atomizador se selecciona de modo que se pueda obtener el tamaño de microgota medio deseado para una mezcla de alimentación con una viscosidad particular y que penetra en la cámara de secado por aspersión a una velocidad de flujo particular. Generalmente, si la boquilla es demasiado grande, proporcionará microgotas con un tamaño demasiado grande cuando opera a la velocidad de flujo deseada y este efecto se amplifica cuanto mayor sea la viscosidad de la mezcla de alimentación. Un problema que presentan las microgotas muy grandes es que la velocidad de evaporación del disolvente tiende a ser menor, lo que puede producir la formación de producto que contenga agente farmacéutico con un grado de cristalinidad elevado. Por otra parte, el uso de una boquilla demasiado pequeña puede requerir una presión elevada inaceptable para bombear la mezcla de alimentación al interior de la cámara de secado por aspersión a una velocidad de flujo aceptable.

Varios parámetros del secado por aspersión, tales como la temperatura del gas secante caliente, la velocidad del gas secante, la humedad relativa del gas secante, la presión de atomización, el tamaño del diámetro del orificio de la boquilla y la velocidad de introducción de la mezcla de alimentación en la cámara de secado por aspersión pueden afectar a propiedades tales como el rendimiento del polvo farmacéutico, la cantidad de disolvente residual, así como también el tamaño de microgota. Estos parámetros se pueden optimizar dependiendo de la cámara de secado por aspersión que se esté utilizando para obtener polvos secados por aspersión con las propiedades deseadas.

Opcionalmente, se pueden incluir otros excipientes en la mezcla de alimentación. Tales excipientes se pueden incluir para mejorar propiedades de la mezcla de alimentación o la composición farmacéutica sólida resultante tales como las propiedades de manipulación o procesamiento. Independientemente de si los excipientes se añaden a la mezcla de alimentación o no, lo cual obviamente hace que se incorporen a la dispersión sólida secada por aspersión, los excipientes también se pueden mezclar con la dispersión sólida secada por aspersión resultante durante su formulación en una forma farmacéutica deseada. La dispersión sólida secada por aspersión se puede someter a más etapas de procesamiento dependiendo de la naturaleza de la forma farmacéutica final. Por ejemplo, la

composición farmacéutica se puede someter a un proceso de secado posterior o se puede someter a compresión o compactación con rodillos antes de formar comprimidos o cápsulas.

5 La dispersión sólida secada por aspersión producida utilizando el proceso de la invención se puede formular en una formulación farmacéutica. Esta última comprende la dispersión sólida secada por aspersión producida mediante el proceso de la invención y un portador, que puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Estos últimos incluyen surfactantes, solubilizantes, desintegrantes, pigmentos, saborizantes, rellenos, lubricantes, deslizantes, conservantes, agentes espesantes, agentes tamponantes y modificadores del pH. Los surfactantes típicos incluyen laurilsulfato sódico, Cremophor RH 40, Vitamina E TPGS y polisorbatos, tales como
10 Tween 20™. Los modificadores del PH típicos son ácidos, tales como ácido cítrico o ácido succínico, bases o tampones.

15 Las formulaciones farmacéuticas a su vez se pueden convertir en una forma farmacéutica adecuada. Las formas farmacéuticas típicas incluyen formas farmacéuticas para la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, suspensiones y pastillas, y formas farmacéuticas para la administración rectal o vaginal tales como geles, supositorios y cremas. Dependiendo de si la forma farmacéutica está diseñada para la liberación inmediata o controlada, se pueden requerir otras etapas de procesamiento tales como la incorporación de un desintegrante para productos de liberación inmediata o el recubrimiento de la forma farmacéutica con una capa entérica para productos de liberación controlada. Los desintegrantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, almidón, glicolato sódico
20 de almidón, carboximetilcelulosa sódica reticulada y PVP reticulado.

25 Esta invención también se refiere a un polvo farmacéutico sólido o a un polvo secado por aspersión que comprende celulosa microcristalina en una dispersión sólida de un compuesto antirretroviral, etravirina (TMC125), en un polímero hidrosoluble. La invención también proporciona una formulación farmacéutica o una forma farmacéutica que contiene un polvo farmacéutico sólido o un polvo secado por aspersión que comprende celulosa microcristalina en una dispersión sólida del compuesto antirretroviral etravirina (TMC125) en un polímero hidrosoluble.

30 Como se utiliza en la presente, la palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", p. ej., una composición que está "sustancialmente exenta" de Y puede estar completamente exenta de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede ser omitida de la definición de la invención. Se pretende que el término "aproximadamente" en relación con un valor numérico tenga su valor habitual en el contexto del valor numérico. Cuando sea necesario, la palabra "aproximadamente" puede ser reemplazada por el valor numérico ±10%, ±5%, ±2% o ±1%.

Ejemplo

1) Fabricación de polvos secados por aspersión con y sin MCC

35 • **TMC 125:HPMC (1:3)**

La mezcla de alimentación de la formulación sin MCC contenía 8.64 kg de TMC125, 25.0 kg de HPMC 29105 mPa.s en 540 kg de diclorometano y 60 kg de etanol absoluto (99.9%).

40 Esta mezcla de alimentación se introdujo posteriormente en una cámara de secado por aspersión de ciclo cerrado SD-12.5-N a través de una boquilla de alta presión en modo cocorriente en las condiciones que se muestran en la siguiente tabla.

Parámetros del secado por aspersión	
Gas secante	Nitrógeno
Diámetro de la boquilla (mm)	1.4 SF
Presión de atomización (bar)	23
Velocidad de alimentación (kg/h)	202
Velocidad de flujo del gas secante (kg/h)	1250
Temperatura de entrada del gas secante (°C)	115
Temperatura de salida del gas secante (°C)	49
Temperatura del condensador	-12 °C

La composición farmacéutica resultante se retiró del ciclón y se secó posteriormente al vacío a temperatura elevada para reducir el nivel de disolvente residual. El polvo seco se tamizó y la fracción de polvo con un tamaño de partícula

de entre 45 y 100 µm se retuvo y posteriormente se sometió a una prueba de disolución.

• **TMC 125:HPMC:MCC (1:3:0.5)**

Parámetros del secado por aspersión	
Gas secante	Nitrógeno
Diámetro de la boquilla (mm)	1.5
Presión de atomización (bar)	40
Velocidad de alimentación (kg/h)	190-210
Velocidad de flujo de gas secante (kg/h)	1250
Temperatura de entrada del gas secante (°C)	113
Temperatura de salida del gas secante (°C)	50
Temperatura del condensador	-11 °C

- 5 Se prepararon mezclas de alimentación para formulaciones secadas por aspersión disolviendo TMC125 y el polímero en el disolvente y añadiendo celulosa microcristalina. El tipo de polímero, disolvente y las cantidades de los componentes utilizados se enumeran en la cuarta alimentación preferida mencionada anteriormente en la presente. A continuación, la mezcla de alimentación se introdujo en una cámara de secado por aspersión de ciclo cerrado SD-12.5-N a través de una boquilla de alta presión en modo cocorriente en las condiciones que se muestran en la tabla anterior. La composición farmacéutica sólida resultante se retiró del ciclón y se secó posteriormente al vacío a temperatura elevada para reducir el nivel de disolvente residual. El polvo seco se tamizó y la fracción de polvo con un tamaño de partícula de entre 45 y 100 µm se retuvo y se sometió posteriormente a una prueba de disolución.

2) Descripción de la prueba de disolución + análisis por HPLC

2.1) Prueba de disolución

- 15
- Peso de muestra extraída: 200 mg
 - Medio de disolución: 750 mL de FaSSIF + 250 mL de HCl 0.01 M
 - Método de disolución: 100 RPM, muestra recogida cada 5 min, tiempo de análisis 180 min
 - Temperatura: 37 °C

Preparación de fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FaSSIF, por sus siglas en inglés)

- 20 El FaSSIF, que contenía 3 mmol/L de taurocolato sódico (NaTC) y 0.75 mmol/L de lecitina, con un pH de 6.50 y una osmolaridad de 270 mosmol/kg, se preparó como se indica a continuación:

Preparación del blanco de FaSSIF:

Se disolvieron 1.74 g de NaOH (pellets), 19.77 g de NaH₂-PO₄.H₂O (o 17.19 g de NaH₂PO₄ anhidro) y 30.93 g de NaCl en 5 l de agua desionizada. Se ajustó el pH a exactamente 6.5 utilizando NaOH 1 N o HCl 1 N.

25 **Preparación de FaSSIF:**

1. Se disolvieron 3.3 g* de taurocolato sódico (NaTC) en 500 mL de blanco de FaSSIF.
 2. Se disolvieron 1.18 g* de lecitina en aproximadamente 12 mL* de cloruro de metileno.
 3. La solución de lecitina se añadió a la solución de taurocolato sódico para formar una emulsión.
 4. El cloruro de metileno se eliminó al vacío a 40 °C (p. ej., utilizando un rotavapor). Se tomó la precaución de incrementar el vacío gradualmente para evitar que se formara espuma en el matraz del rotavapor. De este modo se obtuvo una solución micelar prácticamente transparente y sin olor perceptible a cloruro de metileno.
 5. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el volumen se ajustó a 2 l con blanco de FaSSIF.
- *Para preparar volúmenes mayores de FaSSIF (de hasta 6 l), es posible multiplicar la cantidad NaTC y que aún se disuelva en 500 mL de blanco de FaSSIF. Las cantidades de lecitina y cloruro de metileno se

ajustan según proceda.

2.2) Análisis por HPLC

Columna: 50*3 mm de DI, Xterra MS-C18, tamaño de partícula = 5 Mm

Modo de elución: isocrático

5 Velocidad de flujo: 0.5 mL/min

Fase móvil: 35% de A y 65% de B

A: ácido fosfórico al 0.5%

B: acetonitrilo

Detección: UV a 260 nm

10 Volumen de inyección: 100 µl

Tiempo del análisis: 3 min

Temperatura de la columna: 35 °C

15 Se recogieron 0.1 mL de muestra filtrada del medio de disolución y se diluyeron en 0.9 mL de ácido fosfórico 35/65 (0.5%)/ acetonitrilo. A continuación, la muestra se inyectó directamente y se analizó. Todas las muestras se analizaron por duplicado para comprobar la reproducibilidad. Para cada análisis se prepararon dos patrones con una concentración en el rango de entre 20 µl y 25 µl y se analizaron por duplicado. Se recogieron los datos del ABC de HPLC, se realizaron los cálculos y se representaron gráficamente en Microsoft Excel.

3) Resultados de la disolución

20 Los resultados de la disolución de la Fig. 1 se obtuvieron en una prueba de disolución con polvo secado por aspersión inmediatamente después de su preparación (sin almacenamiento). "TMG" en la Fig. 1 se refiere a TMC25.

25 En vista de los perfiles de disolución que se muestran en la Figura 1, se puede observar que la velocidad global de disolución es significativamente más alta que con la formulación que contiene MCC, en comparación con la formulación que no contiene MCC. Esto también va acompañado de un incremento en el % de liberación_{máx}.

4) Estabilidad de polvos secados por aspersión con y sin MCC

30 Se introdujeron aproximadamente 300 mg de cada formulación (TMC 125:HPMC (1:3) y TMC 125:HPMC:MCC (1:3:0.5)) en una ampolla de 10 mL y se introdujo en un desecador que contenía una solución salina saturada a 25 °C para proporcionar las siguientes atmósferas de humedad relativa:

- 22% de HR
- 43% de HR
- 59% de HR
- 91% de HR

35 Antes de introducir las muestras en los desecadores, se dejó que estos se equilibraran durante 48 horas. En los puntos de evaluación respectivos, las muestras individuales se retiraron de los desecadores y se examinaron utilizando difracción de rayos X en polvo (para determinar la naturaleza cristalina) así como también utilizando la prueba de disolución para examinar la cinética de liberación del principio activo de la matriz polimérica.

40 Aunque para ambas muestras formuladas almacenadas en condiciones de HR elevada, se detectó una reducción del % de liberación_{máx} después de almacenarlas durante 2 semanas, el perfil de disolución de la formulación que contenía MCC siempre fue mayor que el perfil de la formulación que no contenía. Esto indica que el efecto positivo de la MCC sigue estando presente durante condiciones de estabilidad estresantes.

45 Figura 1: La cinética de la liberación durante la disolución resultante de las dos muestras fraccionadas por tamaños, a saber, TMC 125:HPMC (1:3) fraccionada por tamaño de partícula ($45 < x < 100 \mu\text{m}$) y TMC 125:HPMC:MCC (1:3:0.5) fraccionada por tamaño de partícula ($45 < x < 100 \mu\text{m}$).

50 Figuras 2-9: Perfiles de disolución obtenidos para muestras de TMC125: HPMC (1:3) y TMC125:HPMC:MCC (1:3:0.5) (secas) después del almacenamiento de estabilidad con varias humedades relativas durante 2 semanas y durante 4 semanas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para producir un polvo farmacéutico sólido, que comprende las siguientes etapas:
- (a) proporcionar una mezcla de alimentación de celulosa microcristalina y una solución de un polímerohidrosoluble y TMC125;
- (b) secar por aspersión la mezcla de alimentación de la etapa (a) para formar una dispersión sólida de TMC125 y el polímero introduciendo la mezcla de alimentación como microgotas en una cámara de secado por aspersión a través de un dispositivo atomizador.
- 10 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula medio de 5-50 μm .
3. El proceso de la reivindicación 1, en el que la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula medio de 10 - 30 μm .
- 15 4. En proceso de la reivindicación 1, en el que la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula medio de 20 μm .
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el polímero hidrosoluble se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona y copolividona.
6. El proceso de la reivindicación 5, en el que el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación ponderal entre el polímero y TMC125 está comprendida en el rango de 10:1 a 1:1.
8. El proceso de la reivindicación 7, en el que la relación ponderal entre el polímero y TMC 125 está comprendida en el rango de 5:1 a 1:1.
9. El proceso de la reivindicación 8, en el que la relación ponderal entre el polímero y TMC 125 es 3:1.
- 25 10. El proceso de la reivindicación 7, en el que la relación ponderal entre la celulosa microcristalina y TMC125 está comprendida en el rango de 1:1 a 1:3.
11. El proceso de la reivindicación 10, en el que la relación ponderal entre la celulosa microcristalina y TMC125 es 1:2.
- 30 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la solución de un polímero hidrosoluble y TMC125 se prepara en un disolvente que se selecciona entre acetona, diclorometano, etanol, metanol y combinaciones de estos.
13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dispositivo atomizador comprende una boquilla de alta presión.
- 35 14. Una dispersión sólida de TMC125 en forma de polvo que se puede obtener mediante el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
15. Una formulación farmacéutica que comprende un polvo como el definido en la reivindicación 14 y otros excipientes.
16. Una forma farmacéutica sólida que comprende un polvo como el definido en la reivindicación 14 y otros excipientes.

40

Dibujo

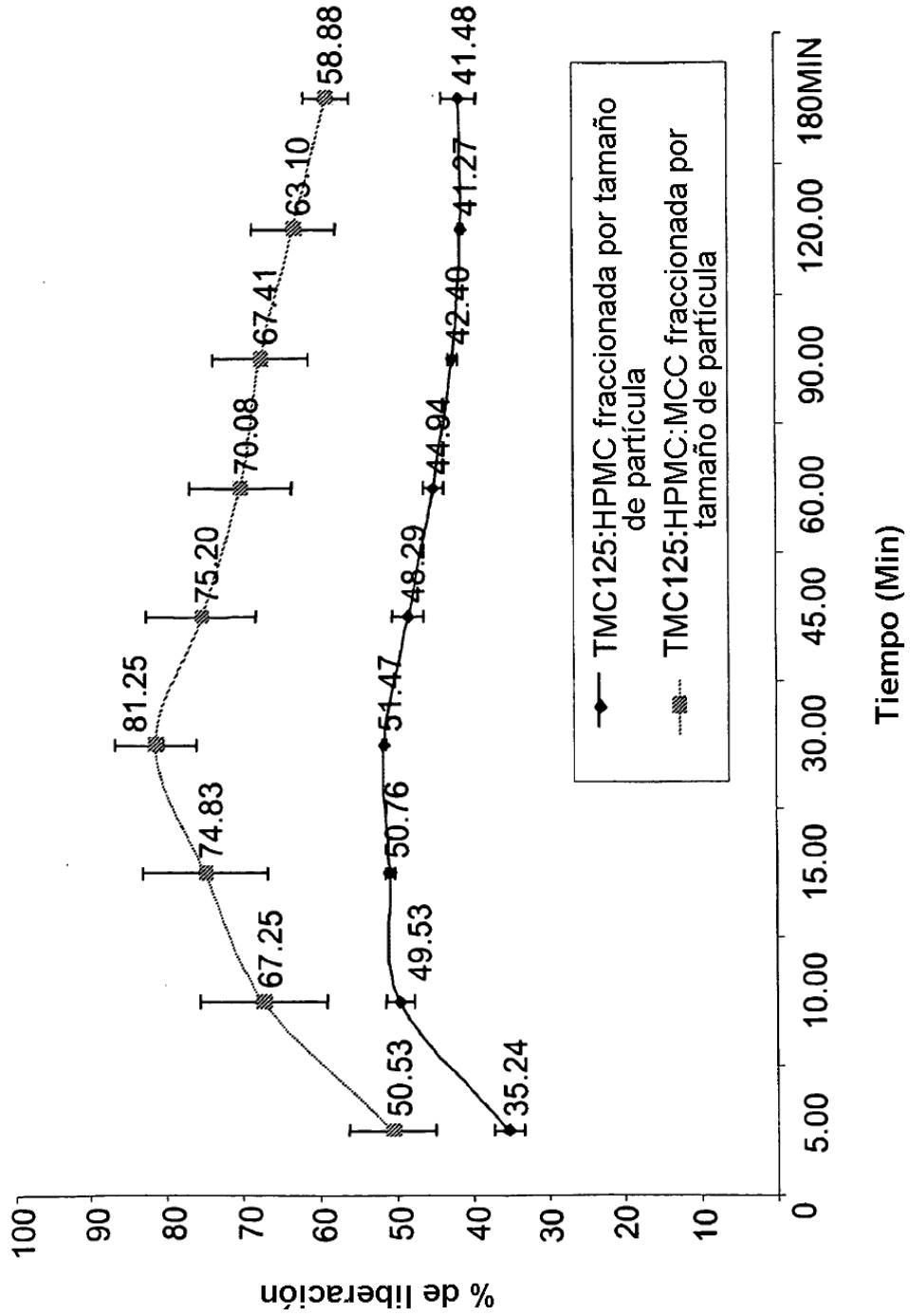


Figura 1

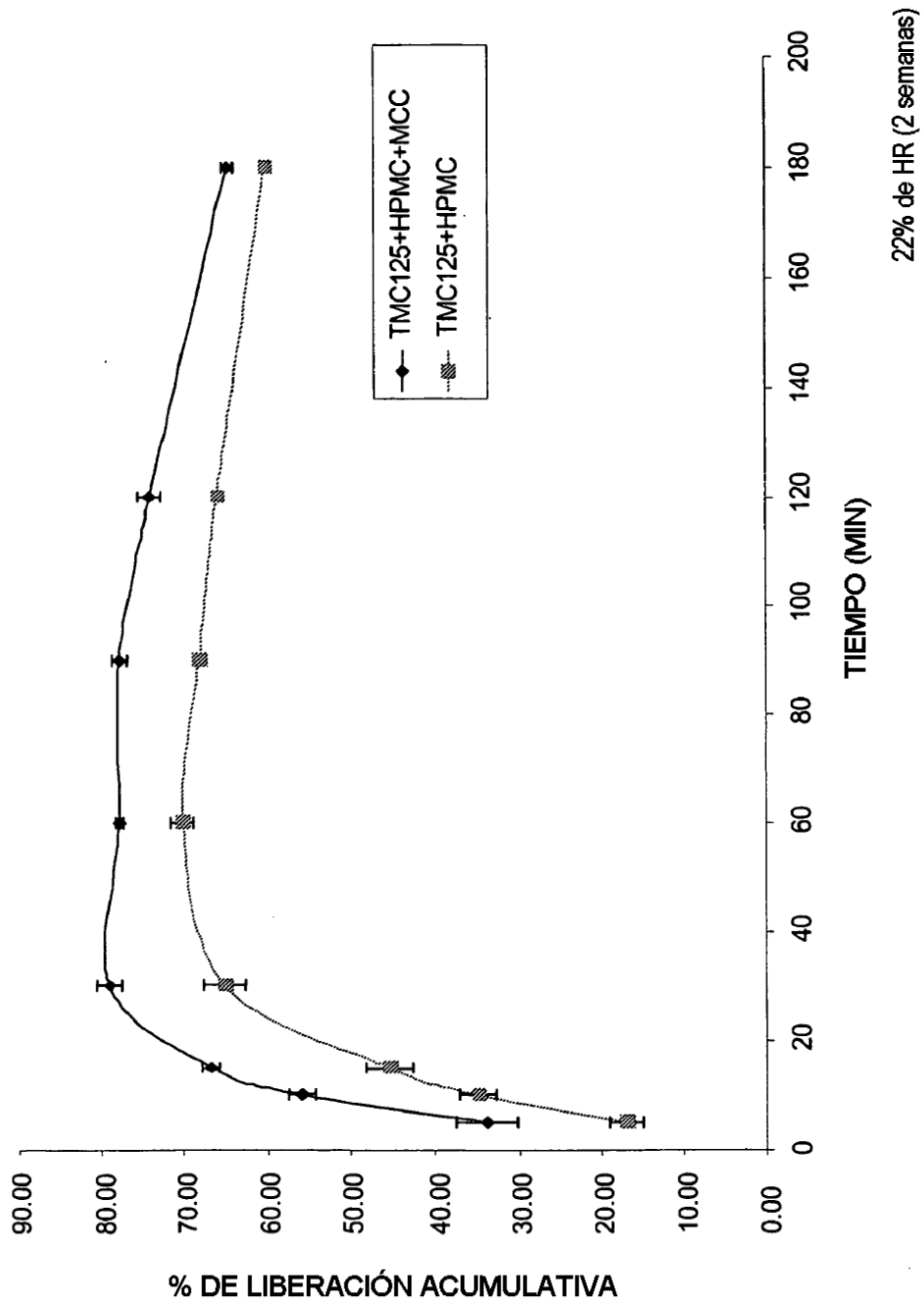


Figura 2

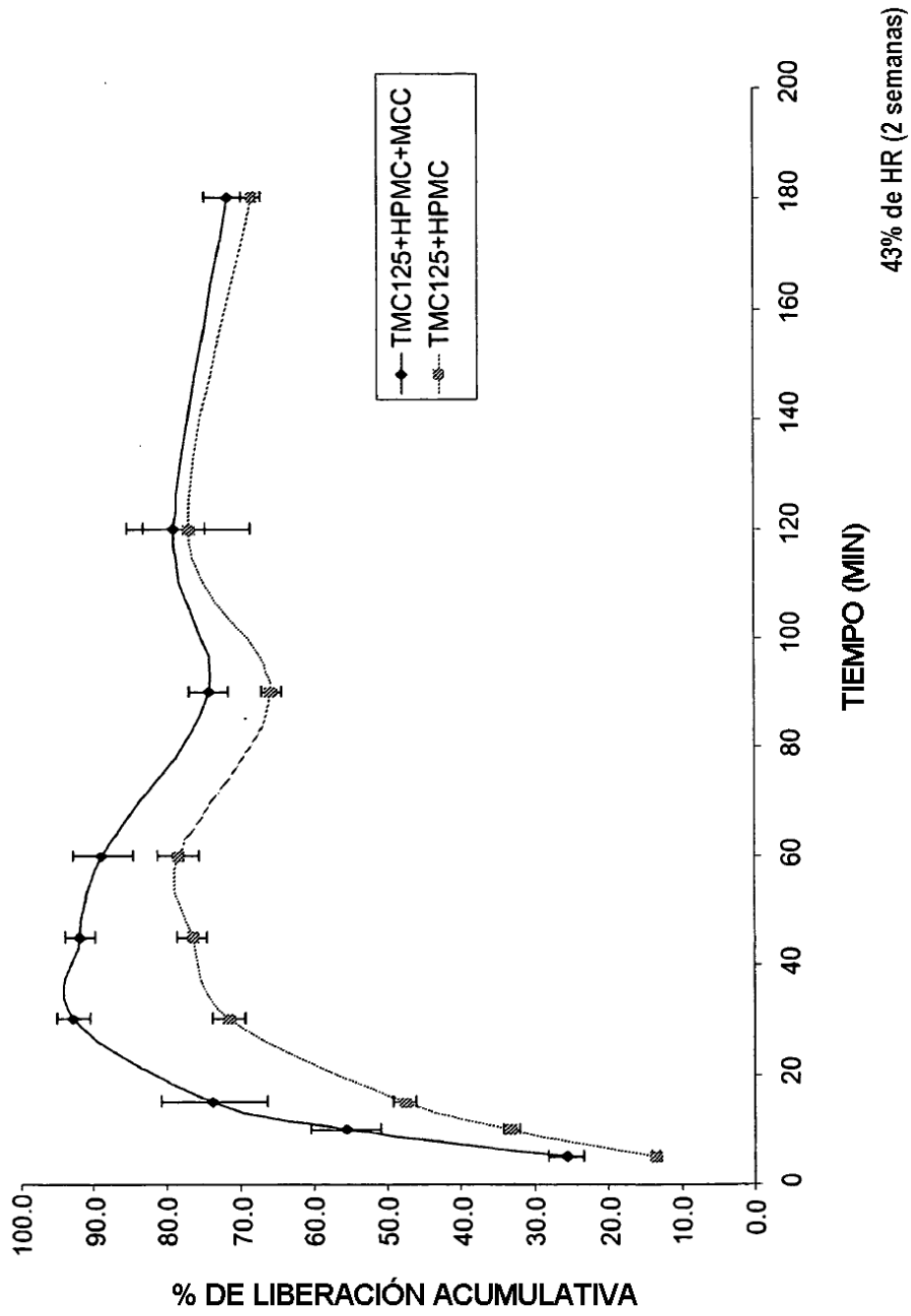


Figura 3

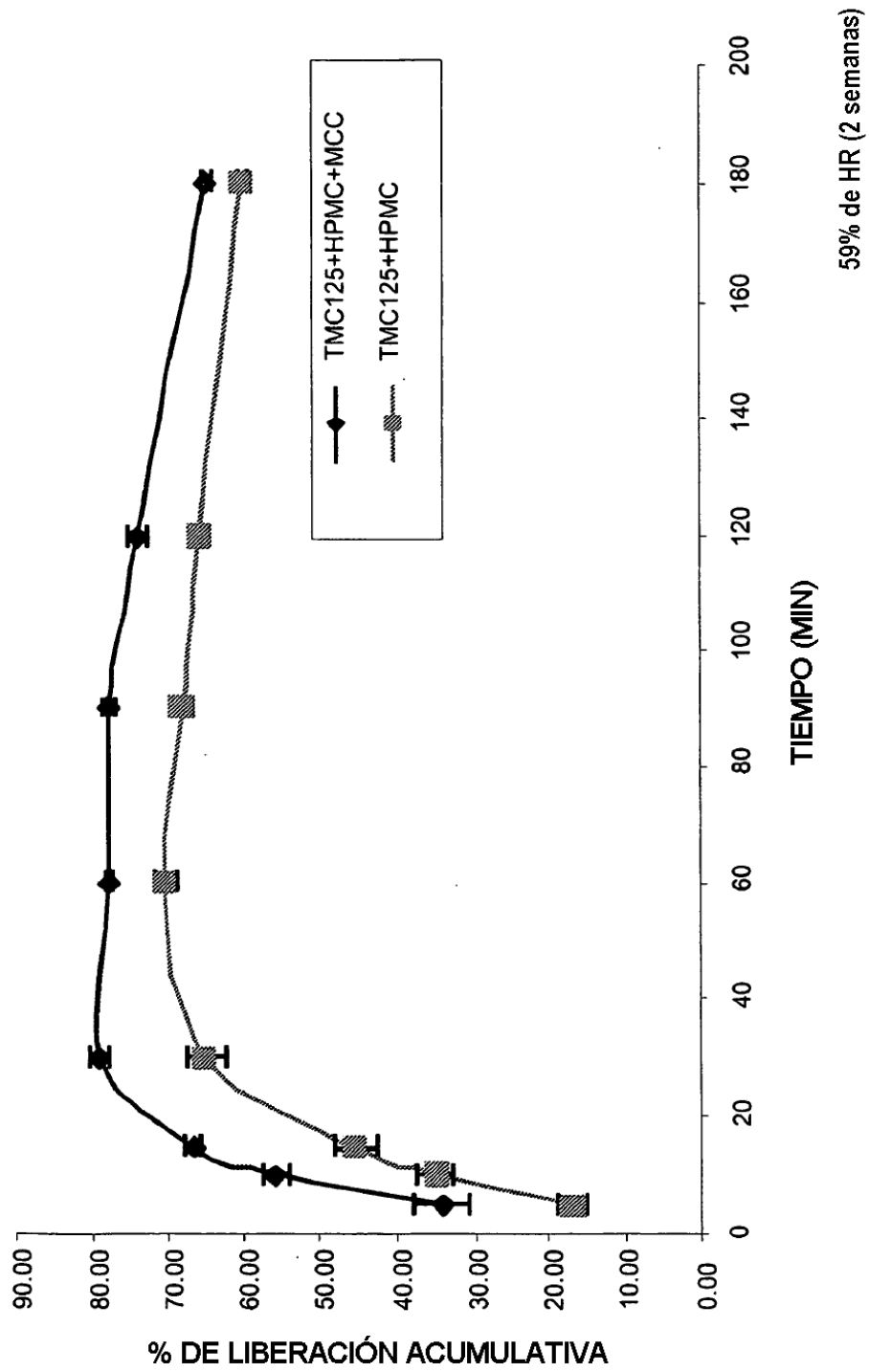


Figura 4

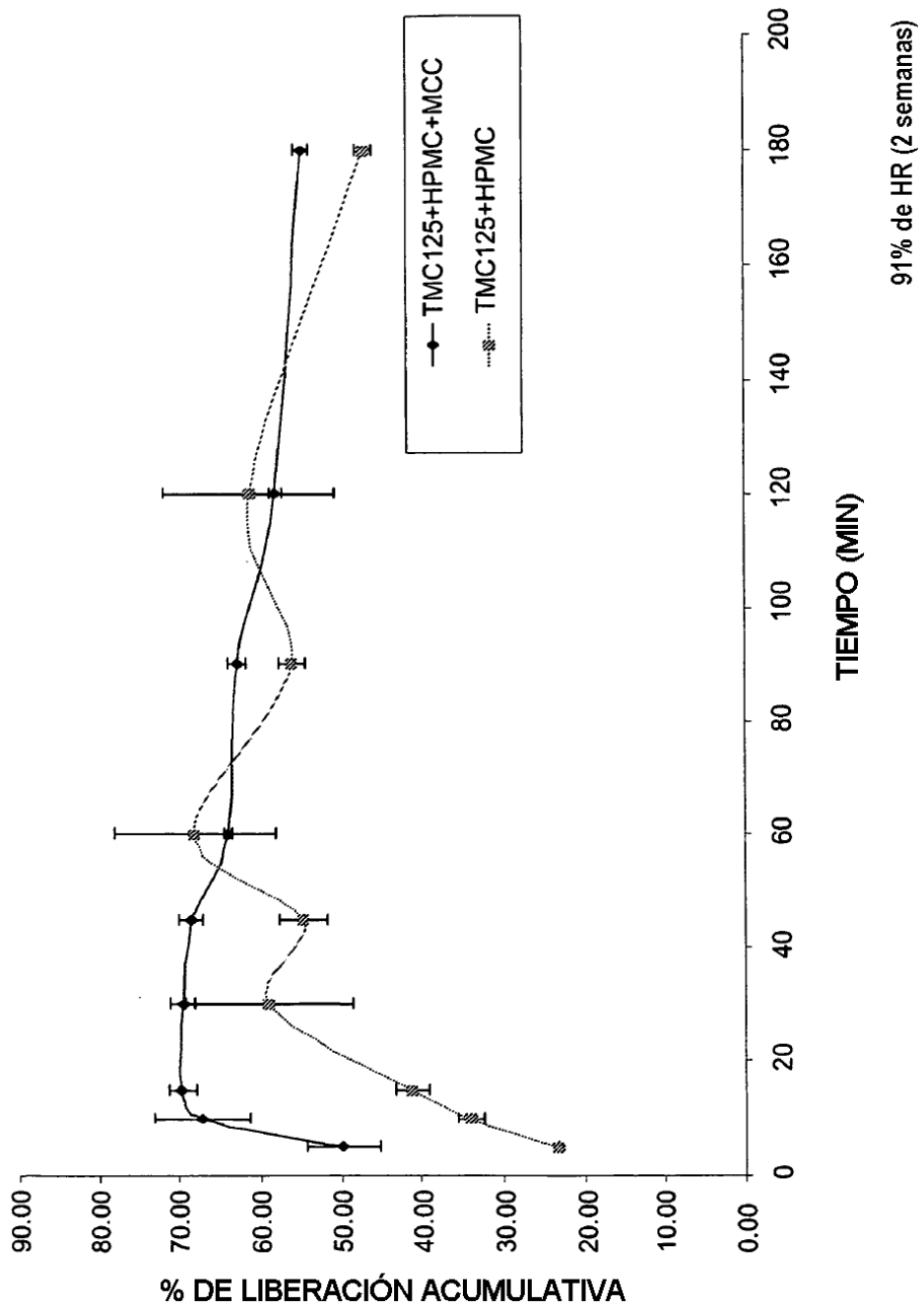


Figura 5

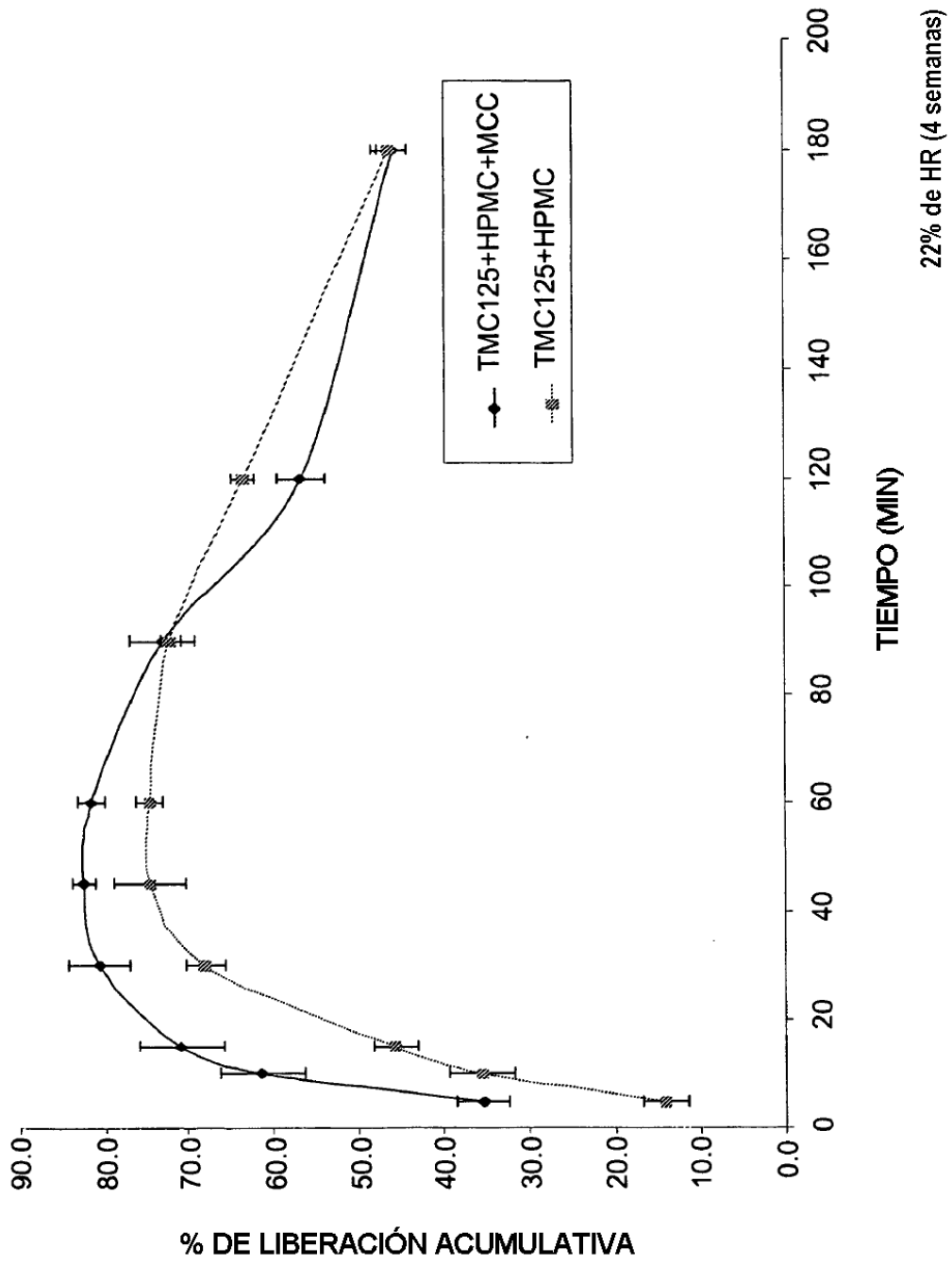


Figura 6

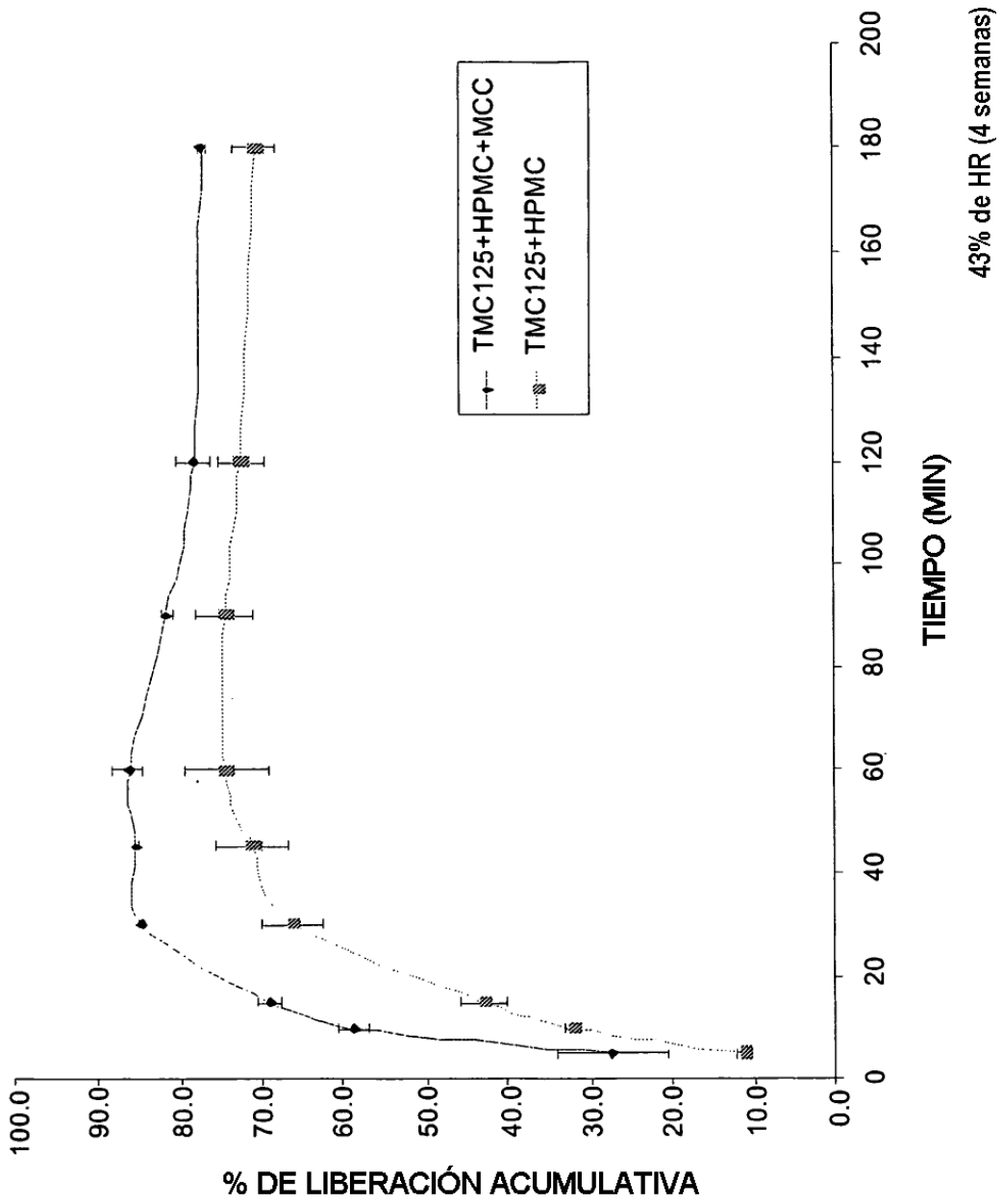


Figura 7

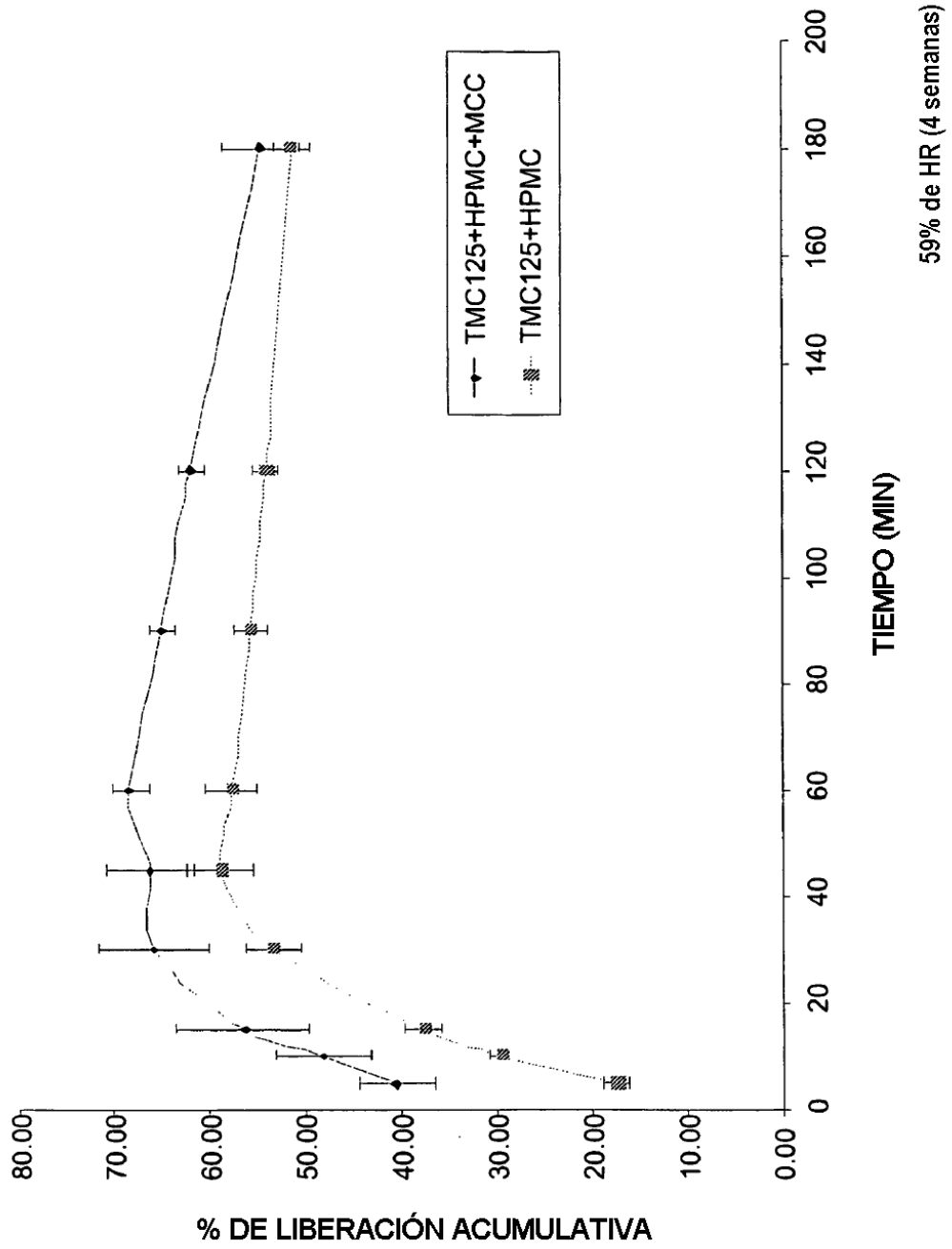


Figura 8

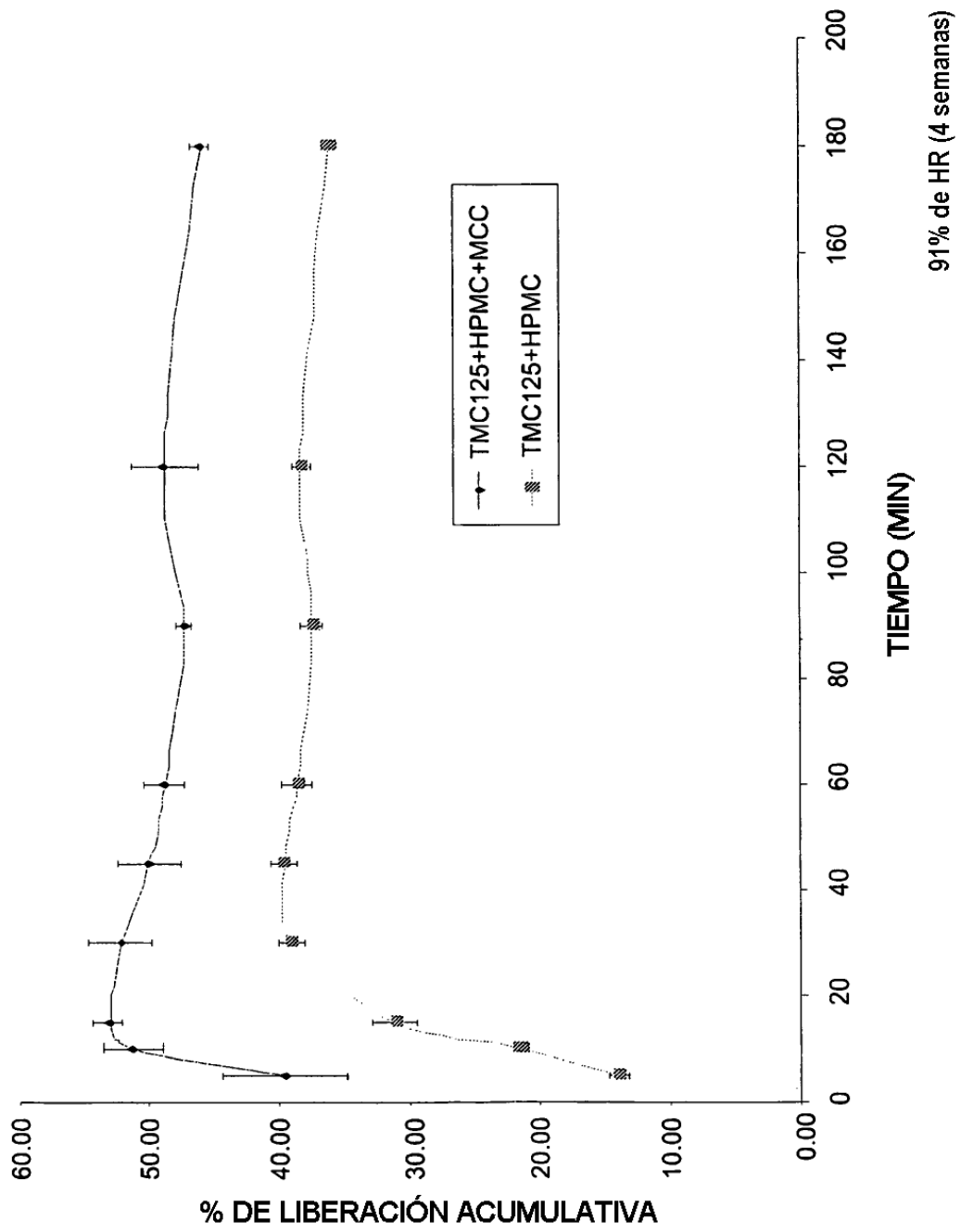


Figura 9