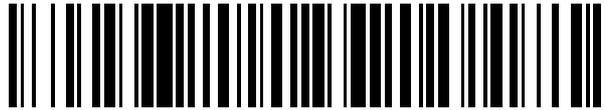


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 512**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/675** (2006.01)

**C07F 9/6561** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2012 PCT/US2012/070229**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO2013096239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2012 E 12809969 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2793862**

54 Título: **Procedimiento de coprocesamiento y formulación para el compuesto profármaco inhibidor de fijación de VIH y excipientes**

30 Prioridad:

**21.12.2011 US 201161578689 P**

**17.12.2012 US 201213716306**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**19.06.2017**

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK(NO.4) LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**CHANG, SHIH-YING;  
KIENTZLER, DONALD C.;  
ERDEMIR, DENIZ;  
KIANG, SAN y  
ROSENBAUM, TAMAR**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 617 512 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

Procedimiento de coprocesamiento y formulación para el compuesto profármaco inhibidor de fijación de VIH y excipientes

**Campo de la invención**

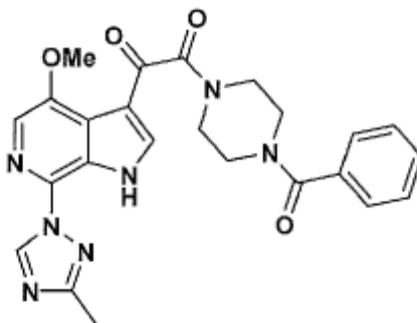
- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de una formulación de compuesto inhibidor de fijación de VIH con excipientes, como se define en las reivindicaciones y más específicamente, a un procedimiento para la producción de un compuesto profármaco inhibidor de la fijación basado en diceto piperazina incrustada con uno o más excipientes en aglomerados de forma esférica que tienen características físicas mejoradas. La invención se refiere también a la formulación cristalizada así producida.

**10 Antecedentes de la invención**

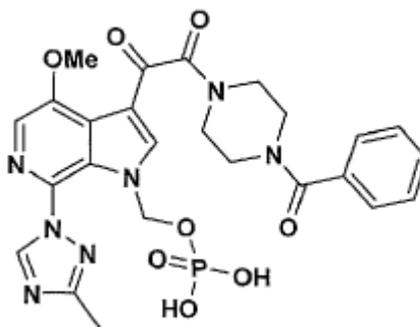
La infección por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana -1) sigue siendo un problema médico importante, con un estimado de 45-50 millones de personas infectadas a nivel mundial a finales de 2011. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, se informaron aproximadamente 5.0 millones de nuevas infecciones y 3.1 millones de personas murieron a causa del SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa (RT): zidovudina (o AZT o RETROVIR®), didanosina (o VIDEX®), estavudina (o ZERIT®), lamivudina (o 3TC o EPIVIR®), zalcitabina (o DDC o VIHID®), succinato de abacavir (o ZIAGEN®), sal de fumarato de tenofovir disoproxil (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC-EMTRIVA®), COMBIVIR® (contiene -3TC más AZT), TRIZIVIR® (contiene abacavir, Lamivudina y zidovudina), Epzicom (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene VIREAD® y EMTRIVA®); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: rilpivirina (o Edurant), nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®) y efavirenz (o SUSTIVA®), Atripla (TRUVADA® + SUSTIVA®), Complera (TRUVADA® + Edurant) y etravirina e inhibidores de la proteasa peptidomimética o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA® (lopinavir e Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®) y tipranavir (APTIVUS®) e inhibidores de la integrase tales como raltegravir (Isentress), e inhibidores de la entrada tales como enfuvirtide (T-20) (FUZEON®) y maraviroc (Selzentry). Otros fármacos están programados para su aprobación dentro de los próximos años, o están en los inicios en diversas etapas de desarrollo.

Además de lo anterior, los inhibidores de fijación del VIH son una nueva subclase de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína gp120 de superficie del VIH e interfieren con la interacción entre la proteína de superficie gp120 y el receptor de célula huésped CD4. Por lo tanto, evitan que el VIH se adhiera a las células T CD4 humanas y bloqueen la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la fijación del VIH se han mejorado en un esfuerzo por obtener compuestos con utilidad y eficacia maximizadas como agentes antivirales.

Un compuesto inhibidor de la fijación del VIH, en particular, ha mostrado ahora una destreza considerable contra el VIH. Este compuesto se conoce como 1-(4-benzoil-piperazin-1-il)-2-[4-metoxi-7-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-3-il]-etano-1,2-diona, que se define y describe en la Patente de los Estados Unidos No. 7,354,924:



Además, se ha desarrollado ahora un profármaco de éster de fosfato del compuesto original anterior. Este compuesto es 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]-1,2-dioxetil]-piperazina. Se define y describe en la Patente de los Estados Unidos No. 7,745,625. El compuesto está representado por la siguiente fórmula:



Una formulación con el profármaco de éster de fosfato anterior en forma de sal tris, junto con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), se define y describe en la Publicación de los Estados Unidos No. 2010/0056540 A1.

- 5 En algunos otros casos, sin embargo, ha habido problemas con la formulación del profármaco API con excipientes. La forma cristalina del profármaco sin procesar de entrada se caracteriza por lo general por agujas frágiles altamente cargables con alta proporción de aspecto, baja densidad aparente y capacidad de flujo muy pobre, ya sea como API solo o cuando se mezcla adicionalmente con excipientes. La figura 1 comparativa es una fotografía del compuesto profármaco de éster de fosfato cristalino sin procesar. Estas características pueden presentar desafíos significativos con técnicas de granulación ya sea en seco o en húmedo. Para granulación en seco, un pobre flujo de polvo presenta un reto importante en el control del flujo de la tolva y la alimentación en el compactador de rodillos. Con la granulación en húmedo, ha sido difícil controlar el cambio de forma asociado con el procedimiento global, lo que a menudo resulta en una pobre estabilidad de la formulación del producto final.

- 15 Lo que se necesita ahora en la técnica es un nuevo procedimiento de procesamiento para formular el compuesto profármaco de éster de fosfato inhibidor de fijación del VIH con excipientes, incluyendo HPMC. Este procedimiento debe producir una formulación con alto contenido de API con buenas características de liberación, así como buen flujo, densidad aparente mejorada y alta capacidad de compactación

### Sumario de la invención

- 20 En una primera realización, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de una formulación de compuesto profármaco de sal tris de piperazina inhibidor de fijación del VIH, según se define en las reivindicaciones que comprende:

- a) disolver dicho compuesto profármaco en un solvente para formar una solución;
- b) adicionar una primera cantidad de un primer antisolvente a dicha solución;
- c) dispersar una primera cantidad de HPMC en dicha solución;
- 25 d) adicionar una segunda cantidad de dicho primer antisolvente a dicha solución;
- e) dispersar una segunda cantidad de HPMC en dicha solución; y
- f) adicionar un segundo antisolvente a dicha solución con el fin de cristalizar dicho compuesto con dicha HPMC y formar de ese modo dicha formulación, en donde dicho segundo antisolvente es una combinación que consiste esencialmente en acetona y acetato de isopropilo (IPAC).

- 30 Se prefiere además que la etapa siguiente comprenda la filtración y el lavado del compuesto cristalizado/HPMC con una cantidad adicional del primer antisolvente, seguido por secado en agitación a vacío para eliminar sustancialmente todos los solventes utilizados.

- En una realización adicional, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de una formulación de compuesto profármaco de sal tris de piperazina inhibidor de fijación del VIH, según se define en las reivindicaciones que comprende:

- 35 a) adicionar un primer antisolvente a un primer recipiente;
- b) dispersar HPMC en dicho primer recipiente;
- c) disolver dicho compuesto profármaco en un solvente para formar una solución, y adicionar dicha solución a dicho primer recipiente;

5 d) adicionar un segundo antisolvente a dicha solución en dicho primer recipiente con el fin de cristalizar dicho compuesto con dicha HPMC y formar de ese modo dicha formulación, en donde dicho segundo antisolvente es una combinación que consiste esencialmente en acetona y acetato de isopropilo (IPAC). En esta realización, la etapa siguiente implica filtrar y lavar el compuesto cristalizado/HPMC, seguido de secado con agitación para eliminar sustancialmente todos los solventes.

La invención se dirige además a la formulación producida de este modo por los procedimientos expuestos en este documento.

En una realización adicional, la invención también se refiere al uso de la formulación para producir comprimidos de calidad farmacéutica.

10 La presente invención está dirigida a éstos, así como a otros fines importantes, descritos a continuación.

### Breve descripción de las figuras

**La figura 1** (comparativa) es una imagen de microscopio electrónico de barrido (SEM) de compuesto profármaco de éster fosfato de piperazina inhibidor de fijación a VIH API sin procesar de entrada, a un aumento de 650X.

15 **La figura 2A** es una imagen SEM de la formulación de profármaco/HPMC secada en bandeja a un aumento de 50X de acuerdo con una realización de la invención.

**La figura 2B** es una imagen SEM de la formulación de profármaco/HPMC secada por agitación con un aumento de 50X de acuerdo con una realización adicional de la invención.

**La figura 3A** es la misma imagen presentada en la figura 2A para fines de comparación con las figuras 3B y 3C a continuación.

20 **La figura 3B** es una imagen SEM de la formulación mostrada en la figura 3A, pero a un aumento de 100X.

**La figura 3C** es una imagen SEM de la formulación mostrada en la figura 3A, pero a un aumento de 250X.

**La figura 4A** es una imagen SEM de la superficie de la formulación expuesta en la figura 3A que muestra agujas individuales a un aumento de 1000X.

**La figura 4B** es una imagen SEM de la formulación mostrada en la figura 4A con un aumento de 2500X.

25 **La figura 4C** es una imagen SEM de la formulación mostrada en la figura 4A con un aumento de 5000X.

**La figura 5A** es una imagen en sección transversal FIB-SEM de la formulación de la invención de acuerdo con una realización a un aumento de 696X.

**La figura 5B** es una imagen de superficie FIB-SEM de la formulación de la invención expuesta en la figura 5A con un aumento 4340X.

30 **La figura 6A** es una imagen en sección transversal FIB-SEM de la formulación de la invención de acuerdo con una realización adicional a un aumento de 500X.

**La figura 6B** es una imagen de superficie FIB-SEM de la formulación de la invención como se expone en la figura 6A con un aumento de 500X.

### Descripción detallada de las realizaciones

35 Aunque se puede emplear una gama de sales solubles en agua alternativas del profármaco de éster de fosfato, en particular, se prefiere la forma de sal tris de 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il]-1,2-dioxetil]-piperazina, para uso en el presente documento.

El profármaco se disuelve primero en un solvente con el fin de formar una solución. El solvente es preferiblemente agua en el intervalo de aproximadamente 1,67 a 2,67 volumen (mL) con respecto al peso del profármaco (gramos).

40 A continuación, se adiciona una primera cantidad de un primer antisolvente a la solución de profármaco. Este primer antisolvente es preferiblemente acetona en el intervalo de aproximadamente 4,0 a 5,0 volumen (mL), más preferiblemente aproximadamente 4,66 volumen (mL), con respecto al peso del profármaco (gramos). Los expertos en la técnica pueden encontrar que el acetonitrilo es una posible alternativa como primer antisolvente en este documento.

5 A continuación, se dispersa una primera cantidad de HPMC en la solución. La primera cantidad de HPMC será preferiblemente de aproximadamente 40-60%, e incluso más preferiblemente, aproximadamente 50% de la cantidad total de HPMC utilizada en el procedimiento de coprocesamiento con el profármaco de éster de fosfato. Se prefiere además que la proporción del compuesto profármaco con la HPMC después de que el procedimiento de la invención se complete sea de aproximadamente 3: 1. Dicho de otra manera, la HPMC comprenderá aproximadamente 20-30% de la formulación final, más preferiblemente aproximadamente 25% de la misma. Después de la adición de la HPMC, preferiblemente se deja reposar la solución durante al menos 20 minutos, y más preferiblemente, hasta aproximadamente una hora aproximadamente.

10 Una segunda cantidad del primer antisolvente de aproximadamente 4,0 a 5,0 volumen (mL), más preferiblemente aproximadamente 4,66 volumen (mL), con respecto al peso del profármaco (gramos) se adiciona entonces a la solución de profármaco que contiene la HPMC dispersa.

15 A continuación, la HPMC restante se dispersa en la solución. Esta cantidad representa aproximadamente 60-40%, e incluso más preferiblemente, aproximadamente 50% de la cantidad total de HPMC utilizada en este documento. De nuevo, la solución que contiene la HPMC se deja preferiblemente en reposo o envejece durante 20 minutos, y preferiblemente, durante una hora aproximadamente.

20 En este punto, se adiciona un segundo antisolvente con la cantidad de aproximadamente 11,0 a 12,0 volumen (mL), más preferiblemente aproximadamente 11.65 volumen (mL), con respecto al peso del profármaco (gramos) a la solución que contiene el profármaco y HPMC dispersa. El segundo antisolvente es una mezcla de acetona y acetato de isopropilo (IPAC). Preferiblemente, la mezcla es aproximadamente 22:78 a 18:82 v/v de acetona: IPAC, e incluso más preferiblemente, aproximadamente 20:80 v/v de proporción acetona:IPAC. El segundo antisolvente debe estar sustancialmente libre de compuestos adicionales, por ejemplo, compuestos tales como acetato de etilo y acetato de n-butilo. Tanto la combinación particular de los segundos anti-solventes utilizados, como sus respectivas proporciones, son aspectos importantes del procedimiento en este documento. El segundo antisolvente se adiciona a la solución en el transcurso de aproximadamente 1 a 5 horas. Después de la adición del segundo antisolvente, toda la solución se agita lentamente y se deja envejecer durante un periodo prolongado, preferiblemente no inferior a aproximadamente 12 horas, y más preferiblemente, durante aproximadamente 16 horas. Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, parece que este periodo de tiempo prolongado permite el crecimiento de cristales de profármaco en el interior y en la superficie de los polímeros de HPMC.

30 Finalmente, el profármaco y la mezcla de suspensión de HPMC se diluye con acetona y se filtra sobre un secador de filtro. La mezcla de formulación se lava de nuevo, preferiblemente se lava dos veces, preferiblemente con acetona. A continuación, la formulación se puede densificar durante varios minutos bajo agitación. A continuación, la formulación se deja secar bajo vacío o secar con agitación opcional. La formulación también puede ser tamizada o comolidada utilizando el aparato y procedimientos disponibles en la técnica.

35 La figura 2A muestra la formulación resultante después de haber sido secada en bandeja, mientras que la figura 2B muestra una formulación similar después de agitar el secado. Las figuras 3A, 3B y 3C ilustran la formulación de la invención con un aumento progresivamente mayor. Los aglomerados de forma esférica se muestran claramente en cada imagen de microscopio electrónico de barrido. Las figuras 4A, 4B y 4C ilustran las agujas individuales cristalizadas presentes en los aglomerados de formulación. En particular, las imágenes de las figuras 4A-4C deben contrastarse con la imagen presentada en la figura 1.

40 Como se ha expuesto anteriormente, en algunas realizaciones puede ser preferible permitir que la formulación se densifique y se seque bajo agitación. Las figuras 5A y 5B ilustran el perfil de la composición de la formulación bajo secado con agitación. Las figuras 6A y 6B, aunque también forman parte de la invención, ilustran el procedimiento ligeramente menos preferido de secado en bandeja sin agitación. Todas las figuras 5 y 6 se caracterizaron por FIB-SEM (haz de iones enfocados SEM). El instrumento FIB-SEM aplica un haz de iones de alta energía para separar la superficie de una partícula de muestra y luego aplica una sonda de rayos X para escanear la composición del elemento sobre la superficie interna para obtener un perfil de composición en sección transversal. La caracterización FIB-SEM indica dos puntos: 1) las agujas API están incrustadas dentro y sobre la superficie de una estructura esquelética formada por la HPMC; y 2) las partículas secadas en bandeja tienen más huecos dentro de la estructura, mientras que las partículas procedentes del secado con agitación están rellenas más estrechamente con menos huecos observables. En ambas figuras 5A y 6A, las fases de polímero se delimitan en negrita. Además, en la figura 50 6A, el API se indica con flechas.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran aspectos preferidos de la invención, pero no deben ser interpretados como limitativos del alcance de la misma:

### 55 Ejemplo 1

## ES 2 617 512 T3

Escala de 105 g como un ejemplo

Etapas de cristalización:

1. Disolver 105,0 g de API en 245 mL de agua DI en un reactor de 4 L.
2. Diluir con 490 mL de acetona agitar a 160 rpm y 35 °C.
- 5 3. Adicionar lentamente 21 g de HPMC a una agitación de 160 rpm y 35 °C. (Nota: Evitar la formación de grumos de polímero en la suspensión al agregar el polímero).
4. Esperar por 30 minutos, luego agregar 490 mL de acetona en 5 min (~ 100 mL/min) con 160 rpm de agitación.
5. Adicionar 14 g de HPMC (mismo lote) y agitar a 125 rpm durante 30 min.
- 10 6. Adicionar 1225 mL de acetona/IPAC (1: 4) en 280 min (velocidad de adición 4.4 mL/min) comenzando a 45 °C y con la velocidad del agitador a 100-105 rpm.  
  
(Nota: El aumento de escala se basa en el tiempo de mezcla de 70 minutos de 15 g de lote, y 4 veces más necesario para escalar de 70 mL a 2450 mL del volumen de trabajo).
7. Temperatura del baño bajada de 45 °C a 20 °C en 280 min, durante la adición de acetona/IPAC (velocidad de enfriamiento 25 °C/280 min).
- 15 8. Después de la adición de todo el solvente de acetona/IPAC, envejecer la suspensión a 20 °C y con 90-95 rpm de agitación durante 12-16 h.
9. Retener la suspensión para HPLC y el instrumento de Karl-Fisher, retener el ML (licor madre) y el líquido de lavado para verificar el rendimiento.

### Ejemplo 2

- 20 Alternativamente, la secuencia de cristalización se puede cambiar como otro ejemplo representado a continuación:
  1. Adicionar 980 mL de acetona (como primer antisolvente) a un reactor de 4 litros.
  2. Adicionar 35 g de HPMC y agitar a 160 rpm a 45 °C.
  3. Disolver 105,0 g de API en 245 mL de agua DI en un recipiente separado, adicionar la solución al reactor.
  4. Esperar 40 min.
  - 25 5. Adicionar 1225 mL de acetona/IPAC (1: 4) (como segundo antisolvente) en 280 min (velocidad de adición 4.4 mL/min) comenzando a 45 °C y con velocidad del agitador a 100-105 rpm.  
  
(Nota: El aumento de la escala se basa en el tiempo de mezcla de 70 minutos de 15 g de lote, y 4 veces más necesario para escalar de 70 mL a 2450 mL del volumen de trabajo.)
  - 30 6. Temperatura del baño bajada de 45 °C a 20 °C en 280 minutos durante la adición de acetona/IPAC (velocidad de enfriamiento 25°C 1280 min).
  7. Después de la adición de todo el solvente de acetona/IPAC, envejecer la suspensión a 20 °C y con 90-95 rpm de agitación durante 12-16 h.
  - 8./9. Retener la suspensión por HPLC y el instrumento Karl-Fisher, retener el ML (licor madre) y el líquido de lavado para verificar el rendimiento.
- 35 **Filtración**
  10. Cargar 315 mL de acetona a la suspensión en el cristalizador mientras se agita.  
Agitar durante 2-3 minutos.
  11. Filtrar la suspensión.
  12. Extraer el licor de la torta completamente. No seque.
  - 40 13. Lavar de nuevo con 525 mL de acetona. Agitar durante 5-10 minutos a 10-40 rpm.

14. Extraer el licor de la torta completamente. No secar.  
 15. Lavar el desplazamiento con 210 mL de acetona.  
 16. Extraer el licor *de la torta por completo. No secar.*

**Densificación**

- 5 17. Agitar la torta.
- RPM = 10-40, agitar bajando y elevando el agitador para una mezcla completa a RPM = 3-10 rpm.
  - Continuar la agitación hasta que el volumen de la torta sea constante (~ 10-30 minutos).

**Secado**

18. Secar al vacío con agitación periódica.
- 10 • Elevar la temperatura de la camisa de 25 °C a 50 °C durante 2-4 horas.
- Agitar durante 2-5 minutos cada 15 a 30 minutos hasta que se seque.
  - Secar hasta LOD (pérdida por secado) < 3% LOD.

15 La formulación de profármaco de éster fosfato obtenida de acuerdo con las diversas realizaciones del procedimiento descritas en este documento contiene un contenido de API muy alto. La formulación también se caracteriza por una densidad aparente mejorada, buenas características de flujo y alta capacidad de compactación. Cuando se comprimen adicionalmente y se formulan en forma de comprimidos utilizando procedimientos y aparatos disponibles en la técnica, los comprimidos resultantes exhiben excelentes propiedades de liberación prolongada. Los resultados de caracterización del ejemplo 1 (Lotes 1-5) para reflejar las propiedades de formulación de los lotes típicos se proporcionan a continuación para ilustración.

20

Lote	Escala (kg)	Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad compactada (g/cm <sup>3</sup> )	Flujo (s/100g)	Flujo volumétrico (mL/s)
API	120	0,13	0,23	incompleto	incompleto
1	0,5	0,31	0,40	19,1	17,0
2	0,5	0,39	0,48	12,8	19,9
3	3,8	0,30	0,39	26,7	12,4
4	3,8	0,34	0,43	24,2	12,3
5	14,5	0,33	0,43	33,6	9,2

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento de producción de una formulación de compuesto profármaco de sal tris de piperazina inhibidor de fijación del VIH, en el que dicho compuesto es 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1H-pirrolol[2,3-c]piridina-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, comprendiendo dicho procedimiento:
- 5 a) disolver dicho compuesto profármaco en solvente para formar una solución;
- b) adicionar una primera cantidad de un primer antisolvente a dicha solución;
- c) dispersar una primera cantidad de HPMC en dicha solución;
- d) adicionar una segunda cantidad de dicho primer antisolvente a dicha solución;
- e) dispersar una segunda cantidad de HPMC en dicha solución; y
- 10 f) adicionar un segundo antisolvente a dicha solución con el fin de cristalizar dicho compuesto con dicha HPMC y formar de ese modo dicha formulación, en el que dicho segundo antisolvente es una combinación que consiste esencialmente en acetona y acetato de isopropilo (IPAC).
2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además las etapas de filtrar, lavar y secar dicho compuesto cristalizado.
- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho solvente es agua.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicho primer antisolvente es acetona.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha primera cantidad de HPMC es aproximadamente del 40 al 60% de la cantidad total.
6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicho segundo antisolvente es una combinación de acetona e IPAC en una proporción de aproximadamente 20:80 v/v.
- 20 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicho segundo antisolvente está sustancialmente libre de compuestos adicionales.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que dichos compuestos adicionales comprenden acetato de etilo y acetato de n-butilo.
- 25 9. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que dicha filtración y lavado se realiza con acetona.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que dicho secado se realiza bajo agitación.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que dicho compuesto cristalizado tiene un flujo de polvo mejorado y capacidad de compactación.
- 30 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicho compuesto cristalizado está en forma de aglomerados de forma esférica.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que dicho compuesto se cristaliza sustancialmente dentro de dicha HPMC.
14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que en la etapa a) dicho compuesto es sustancialmente cristalino y se caracteriza por agujas frágiles altamente cargables con proporción de aspecto alta y características de flujo pobres.
- 35 15. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que en la etapa f) dicho segundo antisolvente se adiciona en el transcurso de aproximadamente 1 a 5 horas.
16. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que después de la etapa f) la proporción de dicho compuesto con dicha HPMC es aproximadamente 3: 1.
- 40 17. La formulación obtenida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 1.
18. Un procedimiento para la producción de una formulación de compuesto profármaco de sal tris de piperazina inhibidor de fijación del VIH, en donde dicho compuesto es 1-benzoil-4-[2-[4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-[(fosfonooxi)metil]-1H-pirrolol[2,3-c]piridina-3-il]-1,2-dioxoetil]-piperazina, comprendiendo dicho procedimiento:

a) adicionar un primer antisolvente a un primer recipiente;

b) dispersar HPMC en dicho recipiente;

c) disolver dicho compuesto profármaco en un solvente para formar una solución, y adicionar dicha solución a dicho primer recipiente;

5 d) adicionar un segundo antisolvente a dicha solución en dicho primer recipiente con el fin de cristalizar dicho compuesto con dicha HPMC y formar de ese modo dicha formulación, en donde dicho segundo antisolvente es una combinación que consiste esencialmente en acetona y acetato de isopropilo (IPAC).

19. El procedimiento de la reivindicación 18, en donde dicho primer antisolvente es acetona.

20. El procedimiento de la reivindicación 18, en donde dicho solvente es agua.

10

FIG. 1



FIG. 2A

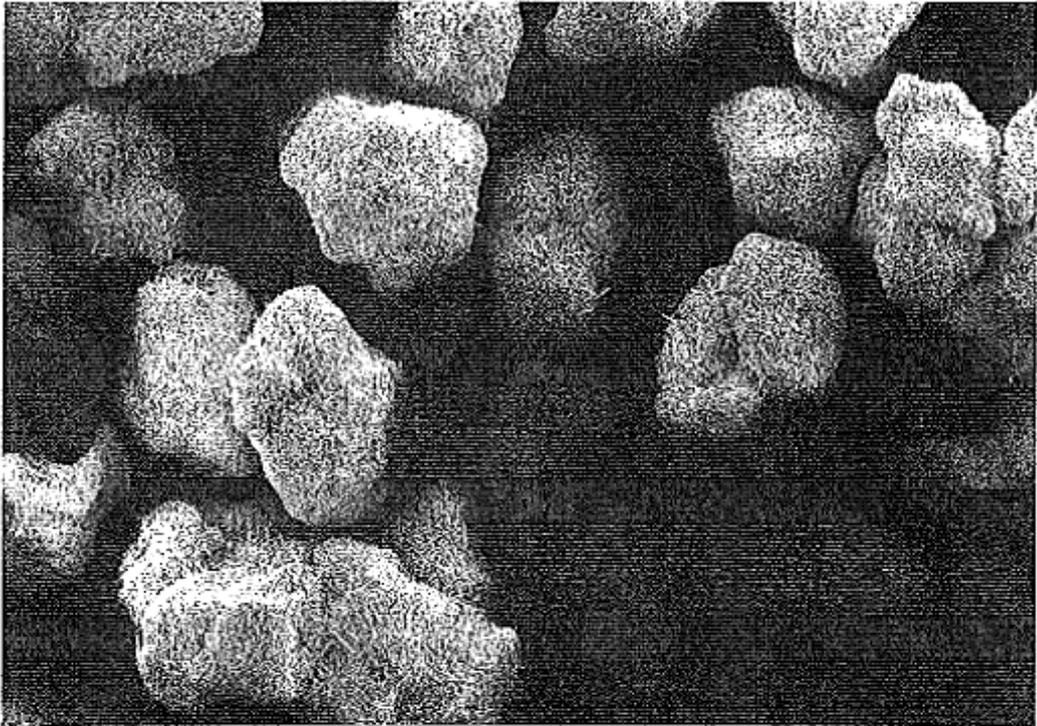


FIG. 2B

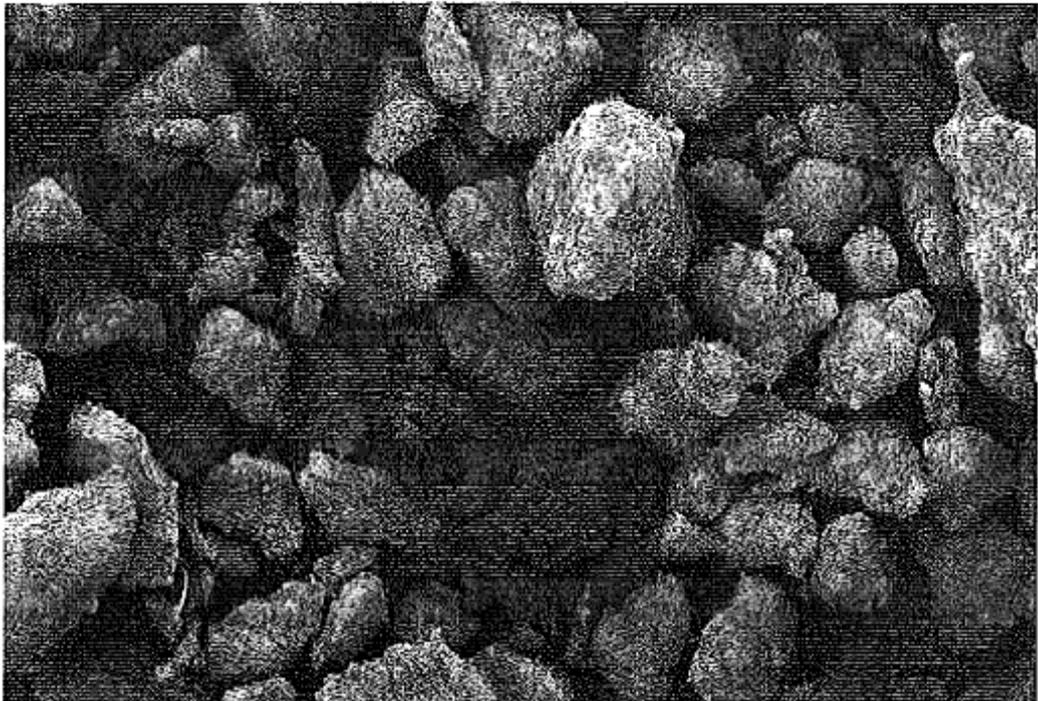


FIG. 3A

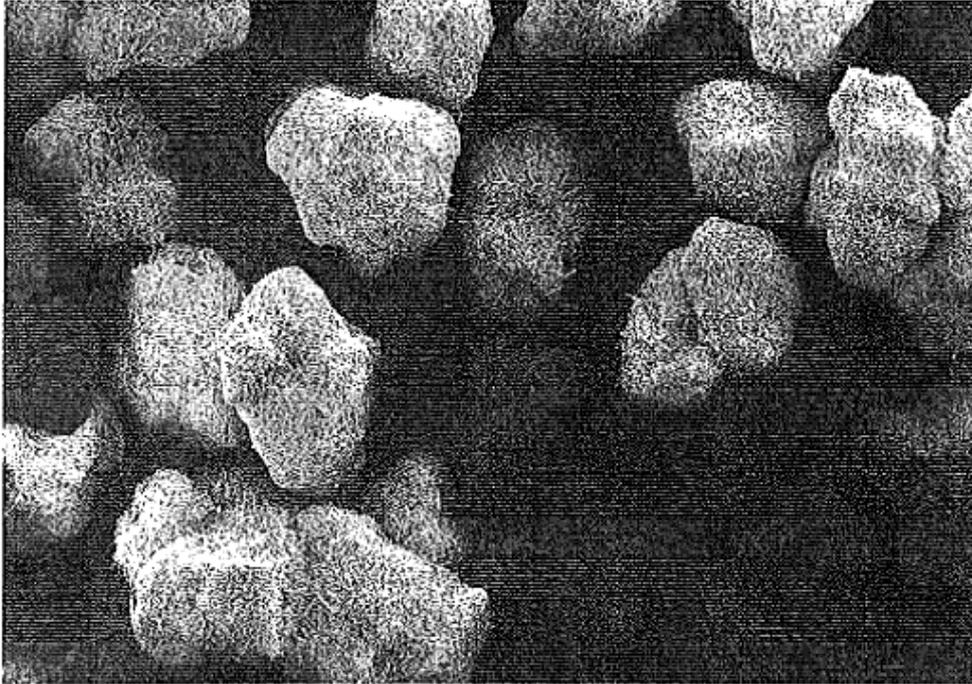


FIG. 3B



FIG. 3C

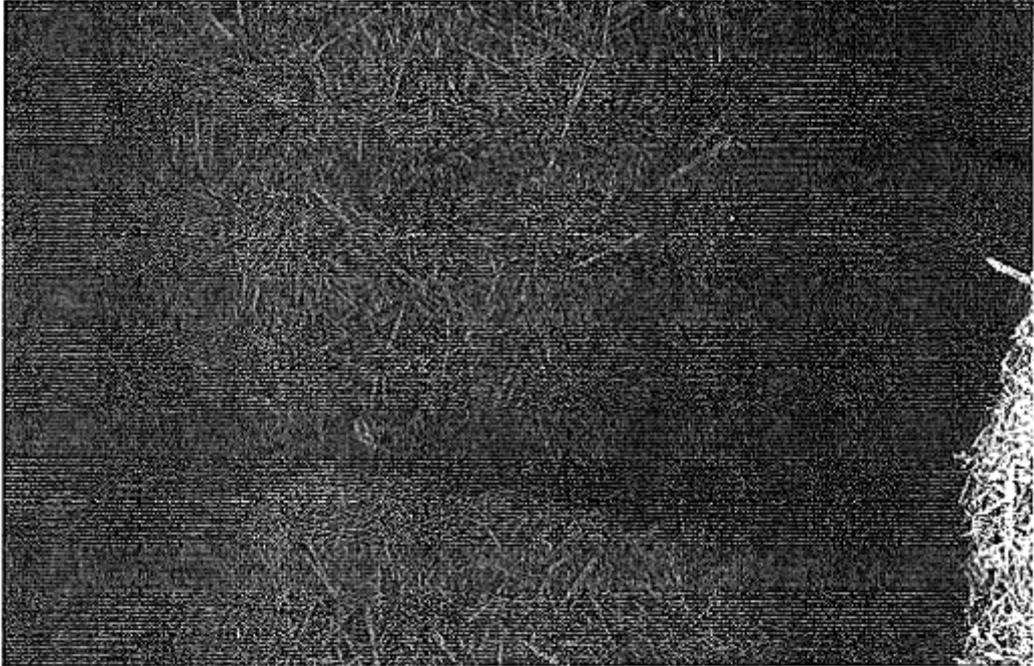


FIG. 4A



FIG. 4B



FIG. 4C

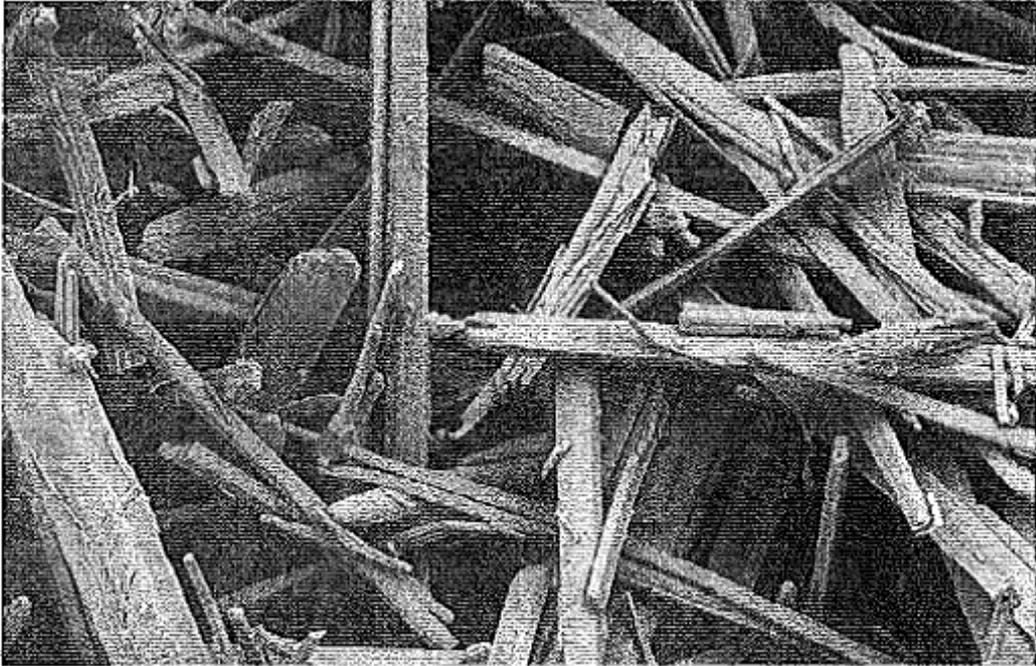


FIG. 5A

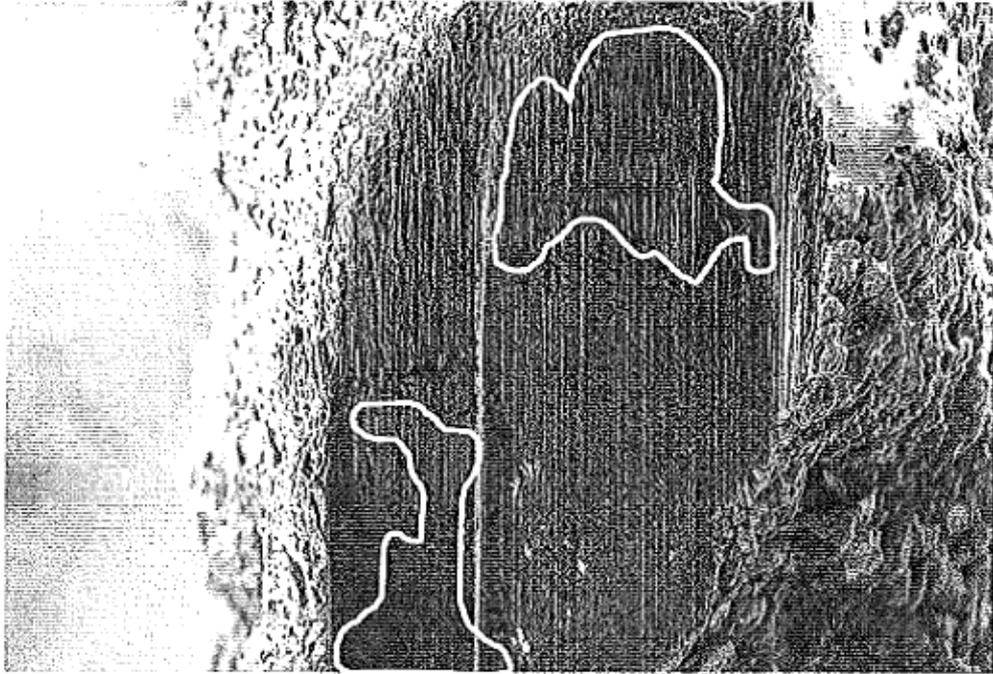


FIG. 5B

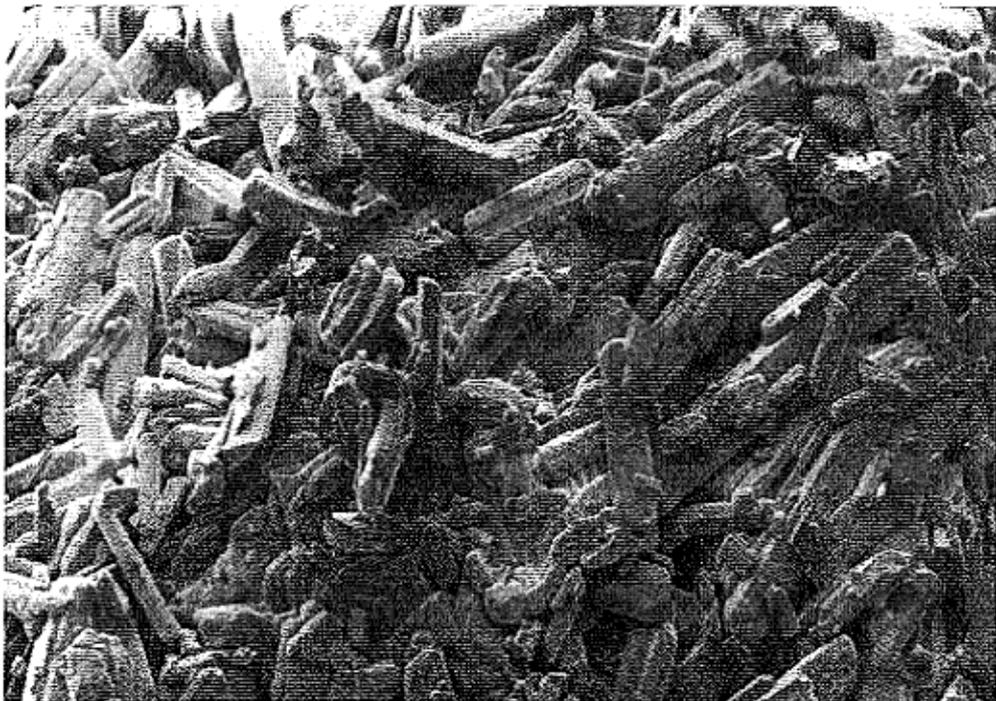


FIG. 6A

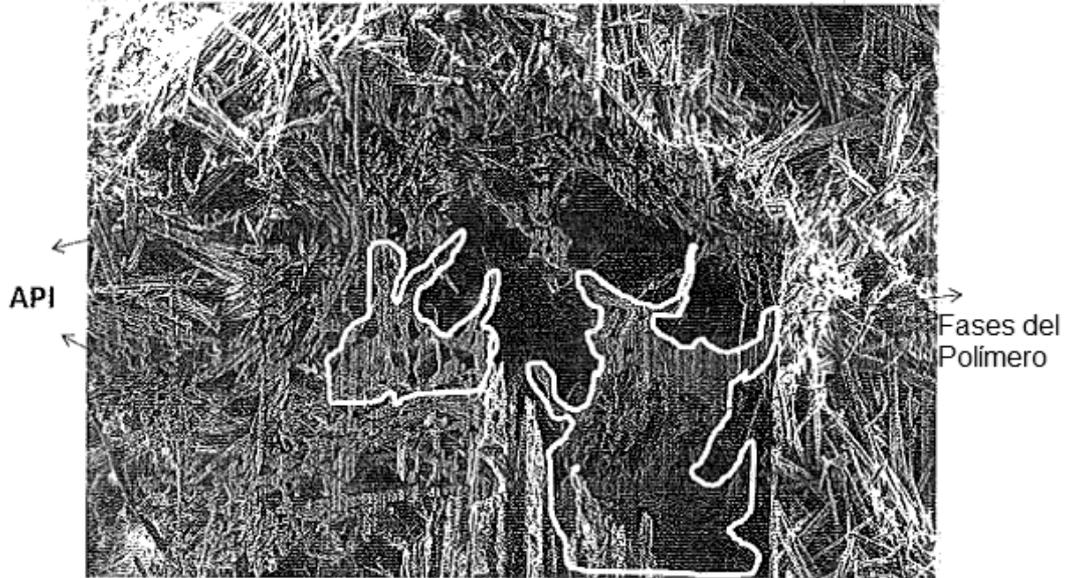


FIG. 6B

