

Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDA

División de Nuevas Cre

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-099603-A-00000-0000

Fecha: 2012-12-14 11:43:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 08-99603 A

54. TÍTULO Composiciones farmacéuticas

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE Vertex Pharmaceuticals Incorporated

DOMICILIO Estados Unidos

74. APODERADO Álvaro Correa Ordóñez

22. BOGOTÁ, D.C., _____

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-099603-00000-0000

Fecha: 2008-09-19 16:36:44 Dep. 2020 NUECREACION acción
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 162

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-099603-A-00000-0000

Fecha: 2012-12-14 11:43:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT ENTRADA EN FASE

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Dirección: 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

☐

☐

C.C.

NIT

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: BITTORF, Kevin, KATSTRA, Jeffrey, P. y GASPAR, Filipe;

Dirección: 255 Washington Street, Cambridge, MA 02139, Estados Unidos de América; 588 E. Third Street, Apt. #3, South Boston, MA 02127, Estados Unidos de América y Avenida dos Aliados, nº 3 Casa 26, P-2780-308 Oeiras, Portugal, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense, Estadounidense y Portugués, respectivamente

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/064294

Fecha 19-MAR-07

Publicación Internacional No. WO/2007/109605

Fecha 27-SEP-07

6

Título (54)

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 38/05

8

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

20-MAR-06

22-DIC-06

(31) Número de Solicitud

60/784,275

60/871,692

9

Comprobante de pago No.

08-61900

Fecha 01-AGO-08

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión

- ☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139	Cambridge
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro

79.143.366

20.281

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
AV. 82 No. 10 62 Piso 6		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite		
CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	Expediente 08.099.603 De: _____ A: _____	Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No _____ Fecha _____ DD / MM / AA	
6. Anexos	
☒	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☐	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☐	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☒	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☐	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético
7. Firma	
Alvaro Correa Ordoñez	
Nombre y apellidos	Firma
C.C. 79.143.366	Tarjeta Profesional 20.281

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad de la
5 solicitud U.S. N.º de serie 60/784,275, presentada el 20 de
marzo de 2006 y solicitud U.S. N.º de serie 60/871.692,
presentada el 22 de diciembre de 2006. Las descripciones de
las solicitudes anteriores se consideran parte (y se
incorporan por referencia) de la descripción de esta
10 solicitud.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a composiciones
farmacéuticas y a métodos para prepararlas.

ANTECEDENTES

15 Es sabido en las artes farmacéuticas que los fármacos con
baja solubilidad a menudo muestran escasa biodisponibilidad o
absorción irregular, en donde el grado de irregularidad es
afectado por factores tales como el nivel de la dosis, el
estado de alimentación del paciente y la forma del fármaco.

20 Se pueden preparar dispersiones sólidas de un fármaco en
una matriz al formar una solución homogénea o fusión del

fármaco y el material de la matriz, seguido de la solidificación de la mezcla al enfriar o extraer los solventes. Dichas dispersiones sólidas de fármacos a menudo muestran aumento de la biodisponibilidad cuando se administrar
5 por vía oral respecto de composiciones orales que comprenden el fármaco no dispersado.

El secado por rociado es el proceso industrial más ampliamente usado, que incluye formación y secado de partículas y se puede usar para producir dispersiones sólidas
10 de los compuestos farmacológicos. Es altamente adecuado para la producción continua de sólidos secos en forma de polvo, granulado o aglomerado a partir de alimentos líquidos tales como soluciones, emulsiones y suspensiones que se pueden bombear. En consecuencia, el secado por rociado es un proceso
15 ideal en donde el producto final debe cumplir con estándares precisos de calidad en lo que respecta a la distribución de tamaño de partículas, contenido de humedad residual, densidad de masa y forma de partículas.

En general, el secado por rociado incluye la atomización
20 de un alimento líquido en un rocío de gotitas y poner en contacto las gotitas con aire caliente o gas en una cámara de secado. En general, los rocíos se producen mediante atomizadores rotatorios (rueda) o por boquilla. La evaporación de la humedad de las gotitas y la formación de partículas

secas ocurren en condiciones controladas de temperatura y flujo de aire.

SÍNTESIS

Los inventores descubrieron que, al variar el solvente, por ejemplo, que incluye un solvente no volátil o de alto punto de ebullición, durante el secado por rociado de un fármaco (por ejemplo, VX-950) y otro agente terapéutico (por ejemplo, una dispersión sólida del fármaco o agente terapéutico) se pueden mejorar las propiedades del producto resultante (por ejemplo, una dispersión sólida tal como una dispersión sólida amorfa del fármaco o agente terapéutico). En algunas instancias, que incluyen un solvente no volátil o de alto punto de ebullición como componente de una mezcla de solventes en el proceso de secado por rociado, puede dar como resultado un incremento en la cantidad de tiempo requerido para las partículas resultantes para solidificar y/o secar, proveyendo en algunas instancias mejores partículas, por ejemplo, partículas que son más grandes y/o más densas y/o más fluibles que las mismas partículas obtenidas al usar un sistema de solventes sin un solvente no volátil o de alto punto de ebullición. En algunas instancias, que incluyen un solvente no volátil o de alto punto de ebullición como componente de una mezcla de solventes en el proceso de secado

18
7

por rociado, se puede ayudar a solubilizar un componente (por ejemplo, un tensioactivo o polímero) que está presente en la solución de alimentación (por ejemplo, la solución o la suspensión que está siendo secada por rociado). El secado por rociado para generar una dispersión sólida se puede llevar a cabo, por ejemplo, en una solución homogénea, masa fundida o suspensión del fármaco y material de matriz seguido de solidificación de la mezcla por enfriamiento o eliminación del solvente.

10 En un aspecto, el método incluye un método de secado por rociado de un fármaco (por ejemplo, VX-950) u otro agente terapéutico, el método que comprende formar una mezcla del fármaco en un solvente apropiado o una combinación de solventes donde al menos un solvente es un solvente no volátil o de alto punto de ebullición para formar una mezcla del fármaco y solvente y luego secar la mezcla por rociado para obtener un producto farmacológico amorfo. El producto farmacológico resultante puede tener, por ejemplo, una densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,50, por ejemplo, aproximadamente 0,35 a aproximadamente 0,45, por ejemplo, aproximadamente 0,37 o aproximadamente 0,41. El producto farmacológico resultante puede tener, por ejemplo, un d50 de aproximadamente 35 a aproximadamente 55, por ejemplo, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50, por

ejemplo, de aproximadamente 43 o aproximadamente 47. La mezcla puede ser una solución o una suspensión.

En algunas formas de realización, el método incluye un método de secado por rociado de un fármaco (por ejemplo, VX-
5 950) u otro agente terapéutico, el método que comprende formar una mezcla del fármaco en un solvente apropiado o una combinación de solventes donde al menos un solvente es un solvente no volátil o de alto punto de ebullición para formar una mezcla del fármaco y solvente y luego secar la mezcla por
10 rociado para obtener un producto farmacológico amorfo, con la condición de que el fármaco sea diferente de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxamida.

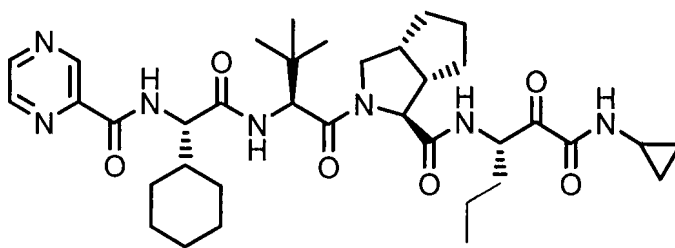
En algunas formas de realización, el fármaco es un
15 fármaco de moléculas pequeñas, por ejemplo, un fármaco que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 daltons, por ejemplo, menos de aproximadamente 750 daltons o menos de aproximadamente 500 daltons.

En algunas formas de realización, el fármaco es un
20 fármaco poco soluble.

El fármaco se puede seleccionar de una de las siguientes clasificaciones: analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, anticoagulantes,

antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigotosos, agentes antihipertensivos, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes mejoradores
5 de la disfunción eréctil, inmunosupresores, agentes antiprotozoicos, agentes antitiroideos, agentes ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, β -bloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, diuréticos, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas
10 del receptor de histamina, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiangina, inhibidores de Cox-2, inhibidores de leucotrienos, macrólidos, miorrelajantes, agentes nutricionales, analgésicos opioides, inhibidores de proteasa, hormonas sexuales, estimulantes,
15 miorrelajantes, agentes antiosteoporosis, agentes antiobesidad, mejoradores de la cognición, agentes contra incontinencia urinaria, aceites nutricionales, agentes contra hipertrofia benigna de próstata, ácidos grasos esenciales o ácidos grasos no esenciales.

20 En algunas formas de realización preferidas, el fármaco es un agente antiviral, por ejemplo, un agente antiviral usado para tratar Hepatitis C (HepC), tal como un inhibidor de proteasa de HepC. En algunas formas de realización de máxima preferencia, el fármaco es VX-950:



VX-950.

En algunas formas de realización, el solvente es una combinación de componentes solventes que incluyen al menos un solvente no volátil. Por ejemplo, el solvente es una combinación de componentes que incluye tanto un solvente volátil como un solvente no volátil.

Ejemplos de solventes volátiles apropiados incluyen aquellos que disuelven o suspenden el fármaco solo o en combinación con otro cosolvente. En algunos ejemplos preferidos, el solvente o combinación de solventes disuelve completamente el fármaco.

Ejemplos de solventes volátiles incluyen cloruro de metileno, acetona, cloroformo y THF. Ejemplos de solventes no volátiles incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético glacial, DMSO, DMF y agua.

En algunas formas de realización, el solvente no volátil es un componente en un sistema de solventes. Por ejemplo, el solvente no volátil está presente como un componente en un solvente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 0,5% a

aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 1% a
aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 3% a
aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 4% a
aproximadamente el 12% o de aproximadamente el 5% a
5 aproximadamente el 10%).

En algunas formas de realización preferidas, el sistema
de solventes es una combinación de un solvente volátil o una
combinación de solventes tales como cloruro de metileno y
acetona con un solvente no volátil tal como ácido acético
10 glacial. Por ejemplo, el sistema de solventes comprende de
aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de
metileno, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35%
de acetona y de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el
15% de ácido acético glacial (por ejemplo, de aproximadamente
15 el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de
aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% de acetona y
de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 12% de ácido
acético glacial).

En algunas formas de realización, el sistema de solventes
20 comprende ácido acético glacial.

En algunas formas de realización, el sistema de solventes
comprende una combinación de ácido acético glacial con al
menos un solvente volátil tales como acetona y/o cloruro de

metileno (por ejemplo, una mezcla de cloruro de metileno y acetona).

En algunas formas de realización, la mezcla también incluye un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo, 5 Vitamina E TPGS).

En algunas formas de realización preferidas, el sistema de solventes es una combinación de un solvente volátil o una combinación de solventes tales como cloruro de metileno y 10 acetona con un solvente no volátil tal como agua. Por ejemplo, el sistema de solventes comprende de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35% de acetona y de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% de agua 15 (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% de acetona y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de agua).

En algunas formas de realización, el sistema de solventes 20 comprende agua.

En algunas formas de realización, el sistema de solventes comprende una combinación de agua con al menos un solvente volátil tales como acetona y/o cloruro de metileno (por ejemplo, una mezcla de cloruro de metileno y acetona).

En algunas formas de realización, la mezcla también incluye un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo, Vitamina E TPGS).

5 En otro aspecto, el método de secado por rociado incluye formar una dispersión sólida de un fármaco (por ejemplo, VX-950) y uno o varios polímeros que comprende formar o proveer una mezcla del fármaco y los polímeros en un solvente apropiado o una combinación de solventes donde al menos un
10 solvente es un solvente no volátil o de alto punto de ebullición para formar una mezcla del fármaco, polímeros y solvente y luego secar la mezcla por rociado para obtener un producto farmacológico de una dispersión sólida. El producto farmacológico resultante puede tener, por ejemplo, una
15 densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,50, por ejemplo, de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 0,45, por ejemplo, de aproximadamente 0,37 o aproximadamente 0,41. El producto farmacológico resultante puede tener, por ejemplo, un d50 de aproximadamente 35 a aproximadamente 55,
20 por ejemplo, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50, por ejemplo, de aproximadamente 43 o de aproximadamente 47. La mezcla puede ser una solución o una suspensión. En una forma de realización preferida, el producto de dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa. Por ejemplo, una dispersión

sólida amorfa que es sustancialmente libre de producto farmacológico cristalino.

Ejemplos de polímeros para la dispersión sólida incluyen uno o varios polímeros hidrosolubles o polímeros parcialmente hidrosolubles. Los polímeros hidrosolubles o los polímeros parcialmente hidrosolubles incluyen, pero sin limitación, derivados celulósicos (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; también conocida como hipromelosa), hidroxipropilcelulosa (HPC)) o etilcelulosa; polivinilpirrolidonas (PVP); polietilenglicoles (PEG); alcoholes polivinílicos (PVA); acrilatos, tal como polimetacrilato (por ejemplo, Eudragit® E); ciclodextrinas (por ejemplo, β -ciclodextina) y copolímeros y sus derivados, que incluyen por ejemplo, PVP-VA (polivinilpirrolidona-acetato de vinilo).

En algunas formas de realización preferidas, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tales como HMP60SH50, HPMC E50 o HPMCE15.

En algunas formas de realización, el polímero es un polímero entérico dependiente de pH. Estos polímeros entéricos dependientes de pH incluyen, pero sin limitación, derivados celulósicos (por ejemplo, acetato-ftalato de celulosa (CAP)), ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS; también

conocido como acetato-succinato de hipromelosa),
carboximetilcelulosa (CMC) o una de sus sales (por ejemplo,
una sal sódica tal como (CMC-Na)); acetato-trimelitato de
celulosa (CAT), acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa
5 (HPCAP), acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa
(HPMCAP) y acetato-ftalato de metilcelulosa (MCAP) o
polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit® S).

En algunas formas de realización preferidas, el polímero
es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS),
10 por ejemplo, HMPC AS-HG.

En otra forma de realización, el polímero es un polímero
insoluble de enlaces cruzados, por ejemplo, una
polivinilpirrolidona (por ejemplo, Crospovidona).

En otra forma de realización, el polímero es
15 polivinilpirrolidona (PVP).

En algunas formas de realización, el polímero es una
mezcla de dos o más polímeros (por ejemplo, una combinación de
dos polímeros celulósicos tales como HPMC y HPMCAS).

En algunas formas de realización, el polímero está
20 presente en una cantidad de aproximadamente el 30% a
aproximadamente el 70% en peso en la dispersión sólida.

En algunas formas de realización, el fármaco es un
fármaco de moléculas pequeñas, por ejemplo, un fármaco que
tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 1000

27
16

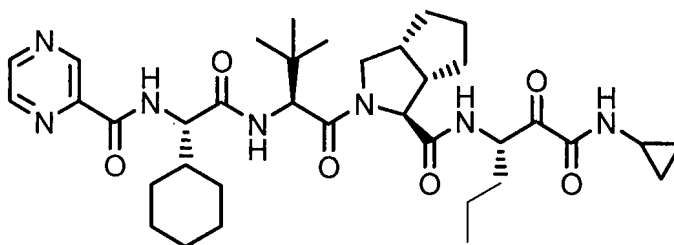
daltons, por ejemplo, menos de aproximadamente 750 daltons o menos de aproximadamente 500 daltons.

En algunas formas de realización, el fármaco es un fármaco poco soluble.

5 El fármaco se puede seleccionar de una de las siguientes clasificaciones: analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes
10 antifúngicos, agentes antigotosos, agentes antihipertensivos, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes mejoradores de la disfunción eréctil, inmunosupresores, agentes antiprotozoicos, agentes antitiroideos, agentes ansiolíticos,
15 sedantes, hipnóticos, neurolépticos, β -bloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, diuréticos, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina, queratolípticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiangina, inhibidores de
20 Cox-2, inhibidores de leucotrienos, macrólidos, miorrelajantes, agentes nutricionales, analgésicos opioides, inhibidores de proteasa, hormonas sexuales, estimulantes, miorrelajantes, agentes antiosteoporosis, agentes antiobesidad, mejoradores de la cognición, agentes contra

incontinencia urinaria, aceites nutricionales, agentes contra hipertrofia benigna de próstata, ácidos grasos esenciales o ácidos grasos no esenciales.

En algunas formas de realización preferidas, el fármaco es un agente antiviral, por ejemplo, un agente antiviral usado para tratar HepC, tal como un inhibidor de proteasa de HepC. En algunas formas de realización de máxima preferencia, el fármaco es VX-950:



10

VX-950.

En algunas formas de realización, el solvente es una combinación de componentes solventes que incluyen al menos un solvente no volátil. Por ejemplo, el solvente es una combinación de componentes que incluye tanto un solvente volátil como un solvente no volátil.

15

Ejemplos de solventes volátiles apropiados incluyen aquellos que disuelven o suspenden el fármaco solo o en combinación con otro cosolvente. En algunos ejemplos preferidos, el solvente o combinación de solventes disuelve completamente el fármaco.

20

Ejemplos de solventes volátiles incluyen cloruro de metileno, acetona, cloroformo y THF. Ejemplos de solventes no volátiles incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético glacial, DMSO, DMF y agua.

5 En algunas formas de realización, el solvente no volátil es un componente en un sistema de solventes. Por ejemplo, el solvente no volátil está presente como un componente en un solvente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 0,5% a
10 aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 12% o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%).

15 En algunas formas de realización preferidas, el sistema de solventes es una combinación de un solvente volátil o una combinación de solventes tales como cloruro de metileno y acetona con un solvente no volátil tal como ácido acético glacial. Por ejemplo, el sistema de solventes comprende de
20 aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35% de acetona y de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% de ácido acético glacial (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de

aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% de acetona y de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 12% de ácido acético glacial).

En algunas formas de realización, la mezcla también
5 incluye un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo, Vitamina E TPGS).

En algunas formas de realización preferidas, el sistema de solventes es una combinación de un solvente volátil o una
10 combinación de solventes tales como cloruro de metileno y acetona con un solvente no volátil tal como agua. Por ejemplo, el sistema de solventes comprende de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35% de acetona y
15 de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% de agua (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% de acetona y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de agua).

20 En algunas formas de realización, la mezcla también incluye un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo, Vitamina E TPGS).

En otro aspecto, el proceso incluye

a) formar o proveer una mezcla de un fármaco poco soluble en agua (por ejemplo, VX-950), al menos un polímero y un sistema de solventes que comprende al menos un solvente no volátil; y

5 b) secar la mezcla por rociado para formar una dispersión sólida que comprende un fármaco poco soluble en agua para obtener una dispersión sólida del fármaco.

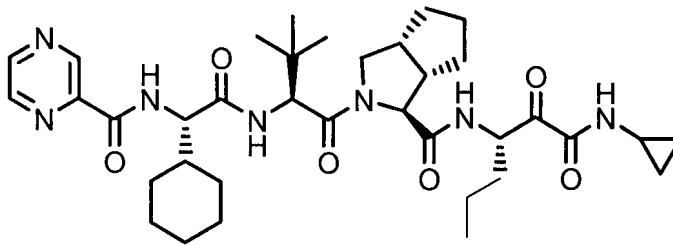
La dispersión resultante puede tener, por ejemplo, una densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente
10 0,50, por ejemplo, de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 0,45, por ejemplo, de aproximadamente 0,37 o de aproximadamente 0,41. La dispersión resultante puede tener, por ejemplo, un d50 de aproximadamente 35 a aproximadamente 55, por ejemplo, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50,
15 por ejemplo, de aproximadamente 43 o de aproximadamente 47.

En algunas formas de realización, el fármaco es un fármaco de moléculas pequeñas, por ejemplo, un fármaco que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 daltons, por ejemplo, menos de aproximadamente 750 daltons o
20 menos de aproximadamente 500 daltons.

El fármaco se puede seleccionar de una de las siguientes clasificaciones: analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivirales, anticoagulantes,

antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigotosos, agentes antihipertensivos, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes mejoradores
5 de la disfunción eréctil, inmunosupresores, agentes antiprotozoicos, agentes antitiroideos, agentes ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, β -bloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, diuréticos, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas
10 del receptor de histamina, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiangina, inhibidores de Cox-2, inhibidores de leucotrienos, macrólidos, miorrelajantes, agentes nutricionales, analgésicos opioides, inhibidores de proteasa, hormonas sexuales, estimulantes,
15 miorrelajantes, agentes antiosteoporosis, agentes antiobesidad, mejoradores de la cognición, agentes contra incontinencia urinaria, aceites nutricionales, agentes contra hipertrofia benigna de próstata, ácidos grasos esenciales o ácidos grasos no esenciales.

20 En algunas formas de realización preferidas, el fármaco es un agente antiviral, por ejemplo, un agente antiviral usado para tratar HepC, tal como un inhibidor de proteasa de HepC. En algunas formas de realización de máxima preferencia, el fármaco es VX-950:



VX-950.

En algunas formas de realización, el solvente es una combinación de solventes que incluyen al menos un solvente no volátil. Por ejemplo, el solvente es una combinación de componentes que incluye tanto un solvente volátil como un solvente no volátil.

Ejemplos de solventes volátiles apropiados incluyen aquellos que disuelven o suspenden el fármaco solo o en combinación con otro cosolvente. En algunos ejemplos preferidos, el solvente o combinación de solventes disuelve completamente el fármaco.

Ejemplos de solventes volátiles incluyen cloruro de metileno, acetona, cloroformo, THF.

Ejemplos de solventes no volátiles incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético glacial, DMSO, DMF y agua.

En algunas formas de realización, el solvente no volátil es un componente en un sistema de solventes. Por ejemplo, el solvente no volátil está presente como un componente en un solvente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 0,5% a

34
23

aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 1% a
aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 3% a
aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 4% a
aproximadamente el 12% o de aproximadamente el 5% a
5 aproximadamente el 10%).

En algunas formas de realización preferidas, el sistema
de solventes es una combinación de un solvente volátil o una
combinación de solventes tales como cloruro de metileno y
acetona con un solvente no volátil tal como ácido acético
10 glacial. Por ejemplo, el sistema de solventes comprende de
aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de
metileno, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35%
de acetona y de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el
15% de ácido acético glacial (por ejemplo, de aproximadamente
15 el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de
aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% de acetona y
de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 12% de ácido
acético glacial).

En algunas formas de realización preferidas, la mezcla de
20 solventes comprende de aproximadamente el 40% a
aproximadamente el 80% de cloruro de metileno, de
aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35% de acetona y
de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% de agua
(por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el

70% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% de acetona y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de agua).

En una forma de realización preferida, la mezcla de
5 solventes comprende una relación en porcentaje en peso de cloruro de metileno a acetona a solvente no volátil de aproximadamente 75:24:1.

En algunas formas de realización, la mezcla también incluye un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato sódico
10 (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo, Vitamina E TPGS).

Ejemplos de polímeros para la dispersión sólida incluyen uno o varios polímeros hidrosolubles o polímeros parcialmente hidrosolubles. Los polímeros hidrosolubles o los polímeros
15 parcialmente hidrosolubles incluyen, pero sin limitación, derivados celulósicos (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC)) o etilcelulosa; polivinilpirrolidonas (PVP); polietilenglicoles (PEG);
alcoholes polivinílicos (PVA); acrilatos, tal como
20 polimetacrilato (por ejemplo, Eudragit® E); ciclodextrinas (por ejemplo, β -ciclodextina) y copolímeros y sus derivados, que incluyen por ejemplo, PVP-VA (polivinilpirrolidona-acetato de vinilo).

En algunas formas de realización preferidas, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tal como HPMC60SH50, HPMC E50 o HPMCE15.

En algunas formas de realización, el polímero es un
5 polímero entérico dependiente de pH. Estos polímeros entéricos dependientes de pH incluyen, pero sin limitación, derivados celulósicos (por ejemplo, acetato-ftalato de celulosa (CAP)), ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS),
10 carboximetilcelulosa (CMC) o una de sus sales (por ejemplo, una sal sódica tal como (CMC-Na)); acetato-trimelitato de celulosa (CAT), acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPCAP), acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP) y acetato-ftalato de metilcelulosa (MCAP) o
15 polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit® S).

En algunas formas de realización preferidas, el polímero es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), por ejemplo, HPMC AS-HG.

En otra forma de realización, el polímero es un polímero
20 insoluble de enlaces cruzados, por ejemplo, una polivinilpirrolidona (por ejemplo, Crospovidona).

En otra forma de realización, el polímero es polivinilpirrolidona (PVP).

En algunas formas de realización, el polímero es una mezcla de dos o más polímeros (por ejemplo, una combinación de dos polímeros celulósicos tales como HPMC y HPMCAS).

En algunas formas de realización, el polímero está
5 presente en una cantidad de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 90% en peso en la dispersión sólida.

En algunas formas de realización, la mezcla también incluye un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo,
10 Vitamina E TPGS).

En otro aspecto, esta descripción provee un proceso para preparar una dispersión sólida de VX-950 que comprende:

a) formar o proveer una solución de VX-950, un polímero celulósico y un solvente, en donde el solvente comprende al
15 menos un componente de solvente no volátil (por ejemplo, ácido acético glacial);

b) secar la mezcla por rociado para formar una dispersión amorfa sólida que comprende VX-950 y el polímero celulósico.

La dispersión resultante puede tener, por ejemplo, una
20 densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,50, por ejemplo, de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 0,45, por ejemplo, de aproximadamente 0,37 o de aproximadamente 0,41. La dispersión resultante puede tener, por ejemplo, un d50 de aproximadamente 35 a aproximadamente

55, por ejemplo, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50, por ejemplo, de aproximadamente 43 o de aproximadamente 47.

En algunas formas de realización, el polímero es HPMC, HPMCAS o una de sus mezclas. En algunas formas de realización preferidas, el polímero es HPMCAS o una mezcla de HPMC y HPMCAS.

Ejemplos de solventes volátiles apropiados incluyen aquellos que disuelven o suspenden el fármaco solo o en combinación con otro cosolvente. En algunos ejemplos preferidos, el solvente o combinación de solventes disuelve completamente el fármaco.

Ejemplos de solventes volátiles incluyen cloruro de metileno, acetona, cloroformo, THF.

Ejemplos de solventes no volátiles incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético glacial, DMSO, DMF y agua.

En algunas formas de realización, el solvente no volátil es un componente en un sistema de solventes. Por ejemplo, el solvente no volátil está presente como un componente en un solvente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 3%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 4% a

39
28

aproximadamente el 12% o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%).

En algunas formas de realización preferidas, el sistema de solventes es una combinación de un solvente volátil o una
5 combinación de solventes tales como cloruro de metileno y acetona con un solvente no volátil tal como ácido acético glacial o agua. Por ejemplo, el sistema de solventes comprende de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el
10 35% de acetona y de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% de ácido acético glacial (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% de acetona y de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 12%
15 de ácido acético glacial). Por ejemplo, el sistema de solventes comprende de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35% de acetona y de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% de agua
20 (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% de acetona y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de agua).

En algunas formas de realización, la mezcla también incluye un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo, Vitamina E TPGS).

5 En algunas formas de realización, el solvente comprende una mezcla de cloruro de metileno, acetona y ácido acético glacial.

En algunas formas de realización, el solvente comprende una mezcla de cloruro de metileno, acetona y agua.

10 En otro aspecto, esta descripción provee un proceso para preparar una dispersión sólida de VX-950 que comprende

a) formar o proveer una mezcla de VX-950, al menos un polímero celulósico y un solvente en donde el solvente comprende ácido acético glacial; y

15 b) secar la mezcla por rociado para formar una dispersión sólida que comprende VX-950.

La dispersión resultante puede tener, por ejemplo, una densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,50, por ejemplo, de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 0,45, por ejemplo, de aproximadamente 0,37 o de aproximadamente 0,41. La dispersión resultante puede tener, por ejemplo, un d50 de aproximadamente 35 a aproximadamente 55, por ejemplo, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50, por ejemplo, de aproximadamente 43 o aproximadamente 47.

20

En algunas formas de realización, el polímero es HPMC, HPMCAS o una de sus mezclas. En algunas formas de realización preferidas, el polímero es HPMCAS o una mezcla de HPMC y HPMCAS.

5 En otro aspecto, esta descripción provee un proceso para preparar una dispersión sólida de VX-950 que comprende

a) formar o proveer una mezcla de VX-950, al menos un polímero celulósico y un solvente en donde el solvente comprende agua; y

10 b) secar la mezcla por rociado para formar una dispersión sólida que comprende VX-950.

La dispersión resultante puede tener, por ejemplo, una densidad aparente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,50, por ejemplo, de aproximadamente 0,35 a aproximadamente 0,45, por ejemplo, de aproximadamente 0,37 o de aproximadamente 0,41. La dispersión resultante puede tener, por ejemplo, un d50 de aproximadamente 35 a aproximadamente 55, por ejemplo, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50, por ejemplo, de aproximadamente 43 o de aproximadamente 47.

20 En algunas formas de realización, el polímero es HPMC, HPMCAS o una de sus mezclas. En algunas formas de realización preferidas, el polímero es HPMCAS o una mezcla de HPMC y HPMCAS.

En algunas formas de realización, el solvente también comprende un solvente volátil o una combinación de solventes que disuelven o suspenden el fármaco y el polímero. En algunos ejemplos preferidos, el solvente o combinación de solventes
5 disuelve completamente el fármaco y el polímero.

En algunas formas de realización preferidas, el solvente incluye una mezcla de cloruro de metileno y acetona.

En algunas formas de realización, el ácido acético glacial está presente como un componente en un solvente de
10 aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 12% o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%).

En algunas formas de realización, el solvente comprende
15 una mezcla de cloruro de metileno, acetona y ácido acético glacial.

En algunas formas de realización, el sistema de solventes comprende de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 20% a
20 aproximadamente el 35% de acetona y de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% de ácido acético glacial (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 25% a

aproximadamente el 30% de acetona y de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 12% de ácido acético glacial).

En algunas formas de realización, la mezcla también incluye un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo, 5 Vitamina E TPGS).

En algunas formas de realización preferidas, el solvente incluye una mezcla de cloruro de metileno y acetona. En algunas formas de realización, el agua está presente como un 10 componente en un solvente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 12% o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%).

15 En algunas formas de realización, el solvente comprende una mezcla de cloruro de metileno, acetona y agua.

En algunas formas de realización, el sistema de solventes comprende de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 20% a 20 aproximadamente el 35% de acetona y de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15% de agua (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30%

44
33

de acetona y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de agua).

En algunas formas de realización, la mezcla también incluye un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo, 5 Vitamina E TPGS).

En un aspecto, la descripción provee producto preparado por medio de un proceso descrito en la presente. Por ejemplo, una dispersión sólida de un fármaco (por ejemplo, VX-950), tal 10 como una dispersión sólida amorfa de un fármaco (por ejemplo, VX-590). Por ejemplo, se provee una dispersión sólida amorfa que incluye un fármaco (por ejemplo, VX-950), al menos un polímero y opcionalmente uno o varios tensioactivos mejoradores de la solubilidad (por ejemplo, SLS o Vitamina E 15 TPGS). La dispersión puede mejorar la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad del fármaco (por ejemplo, VX-950) después de la dosificación por vía oral de la dispersión sólida a un mamífero (por ejemplo, una rata, un perro o un ser humano). En determinados aspectos, al menos una porción del fármaco (por 20 ejemplo, VX-950) en la dispersión sólida está en estado amorfo (por ejemplo, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 55%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el

45
34

80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 98% o al menos aproximadamente el 99%). En formas de realización preferidas, la dispersión sólida es esencial o sustancialmente libre de fármaco cristalino (por ejemplo, VX-950).

En una forma de realización preferida, la dispersión sólida hecha por medio de un proceso descrito en la presente incluye aproximadamente el 45% a aproximadamente el 85% de VX-950, aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% de un polímero de HPMC, tal como HPMC60SH50, aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% de un polímero de HPMCAS, tal como HPMCAS-HG y aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% de un tensioactivo, tal como SLS o vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo, vitamina E TPGS), en donde HPMC y HPMCAS son juntos aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99% o aproximadamente el 100% del polímero total presente.

En una forma de realización preferida, la dispersión sólida preparada por medio de un proceso descrito en la presente exhibe un nivel predeterminado de estabilidad física y/o química. Por ejemplo, la dispersión sólida retiene aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%,

aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95%,
aproximadamente el 98% o aproximadamente el 99% de VX-950
amorfo cuando se almacena a 25 °C en un recipiente cerrado
hermético al agua, por ejemplo, un vial de vidrio color ámbar
5 o un contenedor de polietileno de alta densidad (HDPE).

Como se apreciará, el secado por rociado se puede
realizar en presencia de un gas inerte. En determinadas formas
de realización, los procesos que implican el secado por
rociado se pueden llevar a cabo en presencia de un fluido
10 supercrítico que incluye dióxido de carbono o una mezcla de
dióxido de carbono.

Un "fármaco poco soluble" tal como se usa en la presente
significa fármacos que son, de modo esencial, totalmente
insolubles en agua o ligeramente solubles en agua. El término
15 se aplica a cualquier agente terapéutico beneficioso que tiene
una relación de dosis (mg) a solubilidad acuosa (mg/ml)
superior a 100 ml, donde la solubilidad del fármaco es la de
la forma neutra (por ejemplo, base libre o ácido libre) en
agua no tamponada. Esta definición incluye, pero sin
20 limitación, fármacos que no tienen esencialmente una
solubilidad acuosa (menos de 1,0 µg/ml).

Los detalles de una o varias formas de realización de la
invención se establecen en la descripción adjunta que figura
más abajo. Otras características, objetos y ventajas de la

descripción serán obvios a partir de la descripción y las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 FIG. 1 es un diagrama de flujo de un proceso de producción de secado por rociado, control, muestreo y ensayo.

FIG. 2 es un esquema de un proceso de secado por rociado.

FIG. 3 es una tabla que provee las propiedades de las dispersiones sólidas de VX-950 que se secaron por rociado en
10 un sistema de solventes que contenían agua.

FIG. 4 es un diagrama de flujo del proceso de producción, control, muestreo y ensayo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Métodos de secado por rociado

15 **Secado por rociado.** Una forma de realización de preferencia de la presente invención incluye una dispersión sólida amorfa obtenida por secado por rociado, en donde la mezcla de solventes del material de inicio incluye al menos un solvente no volátil (por ejemplo, ácido acético glacial o
20 agua). Conforme a ello, en otra forma de realización, la presente invención provee el secado del producto obtenido por secado por rociado a fin de extraer el solvente.

48
37

Una composición farmacéutica se puede obtener por secado por rociado de una mezcla que comprende un fármaco (por ejemplo, VX-950), un polímero adecuado y un sistema de solvente apropiado. El secado por rociado en un método que incluye la atomización de una mezcla líquida que contiene, por ejemplo, un sólido y un solvente, y la extracción del solvente. La atomización se puede hacer, por ejemplo, a través de una boquilla o en un disco rotatorio.

El secado por rociado es un proceso que convierte un alimento líquido en una forma de partículas secas. Opcionalmente, se puede usar un proceso secundario de secado tal como secado por lecho fluido o secado por vacío, a fin de reducir los solventes residuales a niveles farmacéuticamente aceptables. En general, el secado por rociado incluye poner en contacto una suspensión o solución líquida altamente dispersada y un volumen suficiente de aire caliente o gas para producir evaporación y secado de las gotas líquidas. La preparación para secar por rociado puede ser cualquier solución, suspensión, suspensión gruesa, lechada, dispersión coloidal o pasta que se puede atomizar mediante el aparato de secado por rociado seleccionado. En un procedimiento estándar, la preparación se rocía en una corriente de aire caliente filtrado o gas que evapora el solvente y conduce el producto seco a un colector (por ejemplo, un ciclón o directamente a

una bolsa de membrana filtrante). El aire utilizado luego se extrae con el solvente o alternativamente se envía el aire utilizado a un condensador para capturar y potencialmente reciclar el solvente. Los tipos de aparatos disponibles en el comercio se pueden usar para llevar a cabo el secado por rociado. Por ejemplo, los secadores por rociado comerciales son fabricados por Buchi Ltd. y Niro (por ejemplo, la línea PSD de secadores por rociado fabricados por Niro) (véase, US 2004/0105820; US 2003/0144257). Por ejemplo, se puede usar una boquilla a presión, una boquilla de dos fluidos electrosónica, una boquilla de dos fluidos o un atomizador rotatorio.

Generalmente, el secado por rociado emplea cargas de material sólido de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 30%, (es decir, fármaco más excipientes) con preferencia al menos aproximadamente el 10%. En algunas formas de realización, las cargas inferiores al 10% pueden dar por resultado una dispersión liviana o porosa o bajas densidades de masa o periodos de corrida inaceptablemente prolongados. En general, el límite superior de carga de sólidos está regida por la viscosidad (por ejemplo, la capacidad para bombear) de la solución obtenida y la solubilidad de los componentes en la solución. Por lo general, la viscosidad de la solución puede determinar el tamaño de las partículas en el producto en polvo obtenido.

50
39

Las técnicas y los métodos de secado por rociado se pueden hallar en Perry's Chemical Engineering Handbook, 6° Ed., R.H. Perry, D.W. Green & J.O. Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984); y Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). En general, el secado por rociado es realizado con una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 200 °C, por ejemplo, de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 150 °C, con preferencia de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo, aproximadamente 50 °C. El secado por rociado se realiza, en general, con una temperatura de salida de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 75 °C, por ejemplo, aproximadamente 27 °C.

15 La extracción del solvente puede requerir una posterior etapa de secado, por ejemplo secado en bandeja, secado en lecho fluido (por ejemplo, de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C, por ejemplo, aproximadamente 60 °C), secado por vacío, secado por 20 microondas, secado por tambor rotatorio o secado por vacío biconico (por ejemplo, de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C, por ejemplo, aproximadamente 60 °C o inferior).

51
10

Secado por rocío fluido. Otra forma de realización de preferencia de la presente invención incluye una dispersión sólida amorfa obtenida por secado por rocío fluido en donde la mezcla de solvente del material de inicio incluye al menos un
5 solvente no volátil (por ejemplo, ácido acético glacial o agua). Conforme a ello, en otra forma de realización, la presente invención provee secado del producto obtenido por secado de rocío fluido para extraer el solvente.

El proceso de secado por rocío fluido combina tecnologías
10 de secado por rociado y de secado por lecho fluido. Los polvos aglomerados se obtienen sobre la base del lecho o cinta de fluido integrado y un proceso de etapas múltiples en donde el polvo húmedo producido durante la primera etapa de secado forma aglomerados, que luego se secan y se enfrían en las
15 siguientes etapas. Brevemente, una boquilla de presión, una boquilla de dos fluidos electrosónico, una boquilla de dos fluidos o un atomizador rotatorio rocían el alimento a través del secador de rociado, hacia el lecho fluido. En el secador por rociado ocurre la aglomeración que incorpora el material
20 reciclado más fino y las partículas aglomeradas caen al lecho. La salida de aire se hace a través del techo, lo cual causa mayor aglomeración en la zona de rociado. Los productos pegajosos se pueden secar con éxito y el proceso es ideal para secar productos sensibles al calor y se logra mejorar la

retención del aroma. El proceso produce polvos aglomerados libremente fluidos con un mínimo de finos.

Como ejemplo, en el secador por rociado se rocía el alimento desde la boquilla de atomización montada en la parte superior de la cámara de secado hacia el aire de secado y al interior de la cámara de rociado. La fluidificación vigorosa de polvo húmedo en el lecho fluido ubicado en la base de la cámara, además de reciclar los finos desde la fijación del ciclón, da por resultado el secado por rociado en una atmósfera cargada de polvo. Las partículas con mayor contenido de humedad pueden ser manipuladas en la cámara de secado debido a que el efecto de formación de polvo obtenido para superar los problemas de adhesividad del polvo. Se puede completar el secado con menores temperaturas de polvo y de aire de salida, por lo que se mejora la calidad del producto a la vez que se obtienen beneficios por la mayor eficiencia térmica. El grado de aglomeración y, así, la distribución de tamaño de partículas puede ser influenciado por el cambio de las condiciones operativas y la ubicación donde se reintroducen los finos en la cámara de secado. Al optimizar las condiciones operativas se puede obtener una dispersión con propiedades favorable para el procesamiento corriente abajo (por ejemplo, compresión directa).

53
A2

Al igual que con el secado por rociado convencional, se puede usar un solvente no volátil (por ejemplo, ácido acético glacial, DMSO, DMF o agua) en el proceso FSD.

Si bien formas de realización de la presente descripción
5 se refiere al uso de solventes no volátiles con secado por rociado, se debe entender que el proceso de secado por rociado fluido también se puede aplicar y se puede usar en las formas de realización descritas en la presente.

Una descripción detallada de secado por rocío fluido de
10 VX-950 se provee en la solicitud provisoria presentada el 22 de diciembre de 2006, intitulada Secado por rocío fluido, expediente N.º 19079-016P01.

Solventes

15 En general, hay una relación directa entre densidad aparente/flujo y solvente residual; cuanto mayor es densidad de masa/mejor flujo, mayor es el solvente residual. En algunas instancias, se pueden manipular el tamaño de partículas y la densidad al variar el tiempo requerido para que la partícula
20 se solidifique y/o seque. Conforme a ello, la inclusión de un solvente no volátil (o de alta ebullición) en la mezcla puede proveer un producto de partícula con propiedades mejoradas. Por ejemplo, la adición de ácido acético glacial o agua a un sistema de solventes que comprende solventes volátiles

54
A3

orgánicos pueden proveer partículas más grandes y/o más densas que las partículas producidas sin ácido acético glacial o agua. Las partículas más grandes y/o más densas pueden tener propiedades de flujo mejoradas, lo cual es deseable para la formulación corriente debajo de las partículas, por ejemplo, en una forma de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula. En algunas formas de realización, el sistema de solventes provee partículas que solidifican tras al menos aproximadamente 5 segundos, al menos aproximadamente 7 segundos, al menos aproximadamente 10 segundos, al menos aproximadamente 12 segundos, al menos aproximadamente 15 segundos, al menos aproximadamente 20 segundos o más.

Adicionalmente, puede ser ventajoso optimizar el flujo de polvo y la densidad de masa y/o el uso de secado secundario para extraer el solvente residual. En una forma de realización de la presente invención, la dispersión sólida se seca por lecho fluido. Se halló que un secado en lecho fluido a aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C, por ejemplo, aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, por ejemplo, aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 8 horas es efectivo en ciertas formas de realización para proporcionar efectos óptimos en ciertas dispersiones sólidas de VX-950. En otras formas de realización, por ejemplo, mediante HPMCAS como polímero en la dispersión sólida, el secado en lecho fluido a

55
AA

45 °C durante aproximadamente 4 horas fue efectivo para proporcionar niveles aceptables de solvente residual en el producto final.

En procesos preferidos, el solvente incluye un solvente
5 volátil y un solvente no volátil. En algunas formas de
realización, el solvente incluye una mezcla de solventes
volátiles. Los solventes preferidos incluyen los que pueden
disolver VX-950 y el polímero (cuando está presente) y/o un
agente tensioactivo (cuando está presente). Los solventes
10 apropiados incluyen los descritos con anterioridad, por
ejemplo, cloruro de metileno, acetona, etc.

En formas de realización donde VX-950 se seca por rociado
o sufre secado por rocío fluido, los solventes preferidos
incluyen una mezcla de cloruro de metileno, acetona y ácido
15 acético glacial.

En otras formas de realización donde VX-950 se seca por
rociado o es sometido a secado por rocío fluido, los solventes
preferidos incluyen una mezcla de cloruro de metileno, acetona
y agua.

20 En algunos casos, un solvente puede reaccionar con un
material (por ejemplo, un compuesto de interés, por ejemplo,
fármaco o agente terapéutico) secado por rociado. En
consecuencia, en algunas formas de realización, un solvente
que no reacciona con el compuesto de interés se prefiere

cuando se prepara una solución de alimentación que contiene dicho compuesto. Por ejemplo, los alcoholes pueden reaccionar con el compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) para formar cetales. Conforme a ello, un solvente que no reacciona con el compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) (en particular para formar cetales) se prefiere cuando se prepara una solución de alimentación que contiene dicho compuesto.

Este tipo de solvente no debe contener un grupo OH o un resto reactivo similar. Debido a la reactividad de ciertos compuestos (por ejemplo, VX-950), un solvente preferido para el uso en el sistema de solventes en conexión con esta descripción para la preparación de una solución de alimentación que contiene dicho compuesto es distinto de un polietilenglicol (por ejemplo, PEG 8000) (es decir, distinto de un polímero con residuos hidroxilo libres).

En otra forma de realización de preferencia, el solvente no volátil es agua. Un ejemplo de relación de porcentaje en peso de cloruro de metileno, acetona y agua es 75:24:1.

En algunas instancias, el solvente no volátil (por ejemplo, agua) puede contribuir a solubilizar un componente, por ejemplo, un agente tensioactivo (por ejemplo, SLS), que está presente en la mezcla sometida a secado por rociado.

57
16

En otra forma de realización de preferencia, el solvente no volátil (por ejemplo, agua) tiene mayor densidad de masa.

En algunas formas de realización, el solvente no volátil es un componente en una mezcla de solvente. Por ejemplo, el solvente no volátil está presente como un componente en un solvente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 12% o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%). En otra forma de realización, el solvente no volátil (por ejemplo, agua) está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0% y aproximadamente el 5%, por ejemplo, aproximadamente el 1%.

En algunas formas de realización preferidas, el solvente de la mezcla es una combinación de un solvente volátil o una combinación de solventes tales como cloruro de metileno y acetona con un solvente no volátil tal como agua o ácido acético glacial. Por ejemplo, el solvente de la mezcla comprende de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35% de acetona y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15% de ácido acético glacial (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el

30% de acetona y de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 12% de ácido acético glacial). Como otro ejemplo, el solvente de la mezcla comprende de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35% de acetona y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15% de agua (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% de acetona y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% de agua). Un ejemplo de relación de porcentaje en peso de cloruro de metileno con acetona y solvente no volátil (por ejemplo, agua) es 75:24:1.

Debido a la reactividad de VX-950, un polímero preferido en las formas de realización que incluyen VX-950 es distinto de un polietilenglicol (por ejemplo, PEG 8000) (es decir, distinto de un polímero con residuos hidroxilo libres).

El solvente, el tamaño de partículas y el rango de temperatura de secado se pueden modificar para preparar una dispersión sólida óptima. Como apreciarán los operadores expertos, un tamaño de partícula pequeño conduce a extracción más rápida del solvente. Sin embargo, los solicitantes hallaron que las partículas más pequeñas pueden conducir a partículas esponjosas que no proveen óptimas dispersiones sólidas para el procesamiento posterior, por ejemplo la

formación de comprimidos. Con mayores temperaturas puede ocurrir la cristalización o la degradación química de VX-950. Con menores temperaturas, puede no extraerse suficiente cantidad del solvente.

5 La distribución de tamaño de partículas y densidades (por ejemplo, densidades de masa y/o de muestra) se puede optimizar, por ejemplo, al variar uno o varios de los siguientes parámetros: temperatura de salida y presión de alimentación. Se puede evaluar la adecuación de una variación de parámetro. Por ejemplo, para evaluar la adecuación de la temperatura de salida se puede aumentar la temperatura (por ejemplo, a 30 °C) mientras se mantienen todos los demás parámetros del proceso sin cambios. Las propiedades (por ejemplo, densidades) de la dispersión obtenida por secado por rociado mediante este aumento de temperatura se comparan con las propiedades de una dispersión preparada de acuerdo con esta descripción (por ejemplo, temperatura de salida de 25 °C) y se puede hacer una evaluación sobre si el cambio de temperatura era ventajoso (por ejemplo, si el cambio condujo a un aumento de la propiedad deseada (por ejemplo, aumento de la densidad de masa), entonces el cambio puede ser ventajoso).

10

15

20

Otros parámetros que se pueden variar y optimizar (por ejemplo, en forma análoga) para el proceso de secado por rociado incluyen: elección de solvente no volátil, porcentaje

de solvente no volátil utilizado, elección de solventes volátiles, porcentaje de solventes volátiles usados (por ejemplo, porcentaje total y/o proporción de cada solvente volátil respecto del otro, si se usa más de un solvente volátil), elección de agente tensioactivo, porcentaje de agente tensioactivo usado, elección de polímero, porcentaje de polímero usado, elección de atomizador, velocidad de alimentación de la solución, diferencial de presión de ciclón, orden de adición de sólidos, porcentaje de carga de sólidos y/o temperatura de entrada. Si se realiza secado posterior al rociado, se puede optimizar lo siguiente: elección de proceso de secado, duración del proceso de secado, velocidad de rotación del secador, temperatura de secado, presión de secado y/o tiempo de secado.

Se puede modificar la naturaleza del solvente para optimizar el tamaño de partícula y la densidad. Por ejemplo, al aumentar la cantidad de un componente de solvente de alta ebullición (o no volátil) en el solvente puede incrementar el periodo requerido para la solidificación y/o secado de las partículas obtenidas por secado por rociado. En consecuencia, en las instancias en que es deseable tener partículas más grandes y/o más densas, es deseable un aumento de la cantidad de solvente de alta ebullición (o no volátil) solvente. También se puede modificar la naturaleza del solvente de alta

ebullición o no volátil según las propiedades deseadas de las partículas dispersas y/o las propiedades del fármaco. Por ejemplo, los solventes deseables de alta ebullición o no volátiles mejoran la solubilidad del fármaco u otros
5 componentes (por ejemplo, agente tensioactivo, por ejemplo, SLS o polímero) en la solución y no reaccionan químicamente ni contribuyen a la degradación química del fármaco (o agente tensioactivo o polímero, si estuviera presente). Por ejemplo, un solvente ácido orgánico no sería adecuado para un fármaco
10 sensible a ácidos o que tiene un residuo ácido-lábil. Los métodos de la presente proveen un tamaño de partícula óptimo y una temperatura de secado óptima.

Los ejemplos de solventes volátiles incluyen cetonas, alcoholes, acetonitrilo, cloruro de metileno, acetona,
15 cloroformo y THF. Como apreciará el experto en el arte, la selección de solventes depende, al menos en parte, de la solubilidad de la composición (por ejemplo, fármaco u otro agente terapéutico) en un solvente y/o la reactividad de la composición (por ejemplo, grupo funcional) con un solvente
20 particular.

Los ejemplos de solventes no volátiles incluyen ácidos orgánicos tales como tolueno, ácido acético glacial, DMSO, DMF y agua. La selección de solventes puede depender, al menos en parte, de la solubilidad de la composición (por ejemplo,

68
51

fármaco u otro agente terapéutico) en un solvente y/o la reactividad de la composición (por ejemplo, grupo funcional) con un solvente particular. Tal como se usa en la presente, el término "solvente no volátil" se refiere a un líquido que

5 tiene un punto de ebullición superior a 80 °C a 1 atm.

Para evaluar si un solvente es adecuado, se puede cambiar el solvente mientras que mantienen todos los demás parámetros del proceso. Las propiedades (por ejemplo, densidades) de la dispersión obtenida por secado por rociado mediante este

10 solvente cambiado se comparan con las propiedades de una dispersión preparada de acuerdo con esta descripción, mediante un solvente descrito en la presente (por ejemplo, agua como solvente no volátil) y se puede evaluar si el cambio de solvente fue ventajoso (por ejemplo, si el cambio condujo a un

15 aumento de una propiedad deseada (por ejemplo, aumento de la densidad de masa), luego el cambio puede ser ventajoso). De modo similar, la cantidad usada de determinado solvente (por ejemplo, agua como solvente no volátil) también se pueden evaluar, por ejemplo, al comparar el producto obtenido con un

20 producto producido con un solvente descrito en la presente en una cantidad descrita en la presente, por ejemplo, 1% de agua como solvente no volátil.

63
52

Polímeros

Los productos (por ejemplo, productos aglomerados tales como polvos o gránulos) que se secan por rociado o que se someten a secado por rociado fluidizado, tales como
5 dispersiones sólidas (por ejemplo, dispersiones sólidas amorfas) que incluyen un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) pueden incluir un polímero o una pluralidad de polímeros (o portadores en estado sólido).

10 Los métodos de secado por rociado y FSD que utilizan un solvente no volátil descritos en la presente se pueden usar para preparar una dispersión sólida (por ejemplo, dispersión sólida amorfa) que contiene un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por
15 ejemplo, VX-950). Además, la mezcla que contiene los solventes (por ejemplo, solventes volátiles y no volátiles) y el compuesto de interés (por ejemplo, fármaco) que se secará también puede contener un polímero o una pluralidad de polímeros (o portadores en estado sólido).

20 Un polímero o pluralidad de polímeros se puede usar como parte de un sistema de dispersión sólida amorfa junto con el compuesto de interés. Por ejemplo, un polímero puede estar presente en una solución de alimentación (por ejemplo, que se secará por FSD) con un compuesto de interés (por ejemplo,

64
57

drug). Sin estar ligado a la teoría, la presencia de un polímero puede ayudar a prevenir, reducir o enlentecer la cantidad o la velocidad de cristalización del compuesto de interés (por ejemplo, fármaco) en comparación con la cantidad o velocidad de cristalización que se produce en ausencia de un polímero. Por ejemplo, cuando se usa un polímero, la cantidad de cristalización se puede reducir en al menos aproximadamente el 10%, en al menos aproximadamente el 20%, en al menos aproximadamente el 30%, en al menos aproximadamente el 40%, en al menos aproximadamente el 50%, en al menos aproximadamente el 60%, en al menos aproximadamente el 70%, en al menos aproximadamente el 80%, en al menos aproximadamente el 90%, en al menos aproximadamente el 95% o en al menos aproximadamente el 99% en comparación con la cantidad de cristalización en ausencia de un polímero. Por ejemplo, un polímero o pluralidad de polímeros puede proteger a un fármaco de la cristalización en un medio acuoso, tales como fluidos gástricos y/o en fluidos intestinales. Por ejemplo, el HPMC puede ayudar a reducir la cantidad de cristalización (por ejemplo, de un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950)) en pH bajo, tales como en fluidos gástricos. El HPMC puede proveer protección en fluidos gástricos (por ejemplo, fluidos gástricos en ayunas o con alimento) y fluidos gástricos simulados ("SGF") (por

65
5A

ejemplo, SGF en ayunas o con alimento). Como otro ejemplo, HPMCAS puede proveer una mayor estabilidad física y reducir la cantidad de cristalización de un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950)) en fluidos intestinales (por ejemplo, fluidos intestinales en ayunas o con alimento) y fluidos intestinales simulados ("SIF") (por ejemplo, SIF en ayunas o con alimento). Como resultado, se pueden mejorar uno o varios de biodisponibilidad, solubilidad y absorción del compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950).

Además, al reducir la velocidad de cristalización, un polímero puede elevar la estabilidad en estantería de una composición, por ejemplo, una dispersión obtenida por secado por rociado o FSD o una forma sólida (por ejemplo, una forma comprimida de forma directa, por ejemplo, un comprimido), que contiene un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) respecto de la estabilidad de la composición cuando no se usa polímero en al menos aproximadamente el 10% (por ejemplo, en al menos aproximadamente el 20%, en al menos aproximadamente el 30%, en al menos aproximadamente el 40%, en al menos aproximadamente el 50%, en al menos aproximadamente el 60%, en al menos aproximadamente el 70%, en al menos aproximadamente

66
5

el 80% o en al menos aproximadamente el 90%). El polímero puede aumentar la estabilidad de la dispersión sólida (por ejemplo, cuando se almacena a 4 °C o a temperatura ambiente) en al menos aproximadamente el 10% (por ejemplo, en al menos aproximadamente el 20%, en al menos aproximadamente el 30%, en al menos aproximadamente el 40%, en al menos aproximadamente el 50%, en al menos aproximadamente el 60%, en al menos aproximadamente el 70%, en al menos aproximadamente el 80% o en al menos aproximadamente el 90%) en comparación con una dispersión sólida almacenada en idénticas condiciones y en ausencia de un polímero.

10

Además, sin estar ligados a la teoría, la presencia de una pluralidad de polímeros puede ayudar a prevenir, reducir o enlentecer la cantidad o velocidad de cristalización del compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) en comparación con la cantidad o la velocidad de cristalización que se produce en presencia de un polímero. Por ejemplo, cuando se usa una pluralidad de polímeros, la cantidad de cristalización se puede reducir en al menos aproximadamente el 10%, en al menos aproximadamente el 20%, en al menos aproximadamente el 30%, en al menos aproximadamente el 40%, en al menos aproximadamente el 50%, en al menos aproximadamente el 60%, en al menos aproximadamente el 70%, en al menos aproximadamente el 80%, en

15

20

57
56

al menos aproximadamente el 90%, en al menos aproximadamente el 95% o en al menos aproximadamente el 99% en comparación con la cantidad de cristalización en presencia de un polímero. Por ejemplo, una pluralidad de polímeros puede proteger a un

5 fármaco de la cristalización en un medio acuoso tales como fluidos gástricos o en fluidos intestinales. Por ejemplo, un polímero, por ejemplo, HMPC o HPMCAS o pluralidad de polímeros, por ejemplo, una mezcla que comprende HPMC y HPMCAS, puede ofrecer una mayor protección a una dispersión de

10 VX-950 dada: por ejemplo, el HMPC puede proteger el VX-950 de la cristalización en fluidos gástricos o SGF mientras que el HPMCAS puede proteger el VX-950 de la cristalización en fluidos intestinales o en SIF. Como resultado, el uso de una mezcla puede ofrecer una mejor biodisponibilidad, solubilidad

15 y/o absorción de un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950). Además, una pluralidad de polímeros puede elevar la estabilidad en estantería de una composición, por ejemplo, una forma sólida (por ejemplo, una dispersión secada por rociado,

20 una forma de dosificación comprimida de modo directo, por ejemplo, un comprimido), que contiene un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) respecto de la estabilidad de la composición cuando no se usa un polímero en al menos

aproximadamente el 10% (por ejemplo, en al menos
aproximadamente el 20%, en al menos aproximadamente el 30%, en
al menos aproximadamente el 40%, en al menos aproximadamente
el 50%, en al menos aproximadamente el 60%, en al menos
5 aproximadamente el 70%, en al menos aproximadamente el 80% o
en al menos aproximadamente el 90%). La pluralidad de
polímeros puede aumentar la estabilidad de la dispersión
sólida (por ejemplo, cuando se almacena a 4 °C o a temperatura
ambiente) en al menos aproximadamente el 10% (por ejemplo, en
10 al menos aproximadamente el 20%, en al menos aproximadamente
el 30%, en al menos aproximadamente el 40%, en al menos
aproximadamente el 50%, en al menos aproximadamente el 60%, en
al menos aproximadamente el 70%, en al menos aproximadamente
el 80% o en al menos aproximadamente el 90%) en comparación
15 con una dispersión sólida almacenada en idénticas condiciones
y que no contiene polímero.

El polímero o pluralidad de polímeros (por ejemplo, que
contiene uno o varios polímeros celulósicos) se puede usar
para proporcionar una forma de un compuesto de interés (por
20 ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por
ejemplo, VX-950) de modo que, al administrarlo, el área bajo
la curva (AUC) del compuesto de interés (por ejemplo, un
fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo,
VX-950) sería sustancialmente igual en sujetos alimentados que

en ayunas, por ejemplo, al reducir o sustancialmente eliminar el efecto del alimento en el sujeto.

En una forma de realización, un polímero o pluralidad de polímeros o uno o varios de los polímeros en una pluralidad de polímeros de la presente descripción son capaces de disolverse en medio acuoso. La solubilidad de los polímeros puede ser independiente del pH o dependiente del pH. Los últimos incluyen uno o varios polímeros entéricos. El término "polímero entérico" se refiere a un polímero que es preferentemente soluble en el medio menos ácido del intestino respecto del ambiente más ácido del estómago, por ejemplo, un polímero que es insoluble en medio acuoso ácido, pero soluble cuando el pH es superior a 5-6. Un polímero apropiado debería ser química y biológicamente inerte. A fin de mejorar la estabilidad física de las dispersiones sólidas, la temperatura de transición vítrea (T_g) del o de los polímeros (por ejemplo, de un polímero, una pluralidad de polímeros, o uno o varios de los polímeros en una pluralidad de polímeros) debería ser lo más elevada posible. Por ejemplo, los polímeros preferidos tienen una temperatura de transición vítrea al menos igual o mayor que la temperatura de transición vítrea del fármaco (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950). Otros polímeros preferidos tienen una temperatura de transición vítrea que está dentro de

30
59

aproximadamente el 10 a aproximadamente el 15 °C del fármaco (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950). Ejemplos de temperaturas de transición vítrea apropiadas de los polímeros incluyen al
5 menos aproximadamente 55 °C, al menos aproximadamente 60 °C, al menos aproximadamente 65 °C, al menos aproximadamente 70 °C, al menos aproximadamente 75 °C, al menos aproximadamente 80 °C, al menos aproximadamente 85 °C, al menos aproximadamente 90 °C, al menos aproximadamente 95 °C, al
10 menos aproximadamente 100 °C, al menos aproximadamente 105 °C, al menos aproximadamente 110 °C, al menos aproximadamente 115 °C, al menos aproximadamente 120 °C, al menos aproximadamente 125 °C, al menos aproximadamente 130 °C, al menos aproximadamente 135 °C, al menos aproximadamente 140 °C, al
15 menos aproximadamente 145 °C, al menos aproximadamente 150 °C, al menos aproximadamente 155 °C, al menos aproximadamente 160 °C, al menos aproximadamente 165 °C, al menos aproximadamente 170 °C o al menos aproximadamente 175 °C (cuando se miden en condiciones de sequedad). Sin estar ligados a la teoría, se
20 cree que el mecanismo subyacente es que un polímero con una mayor T_g en general tiene menor movilidad molecular a temperatura ambiente, que puede ser un factor crucial en la estabilización de la estabilidad física de la dispersión sólida amorfa.

Adicionalmente, la higroscopicidad del polímero (por ejemplo, de una pluralidad de polímeros, o uno o varios de los polímeros en una pluralidad de polímeros) deberá ser la más baja posible. A los fines de la comparación en esta solicitud, la higroscopicidad de un polímero, combinación de polímeros o composición se caracteriza a aproximadamente el 60% de humedad relativa. En algunas formas de realización preferidas, los polímeros tienen menos de aproximadamente el 10% de absorción de agua, por ejemplo, menos de aproximadamente el 9%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente el 7%, menos de aproximadamente el 6%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 4%, menos de aproximadamente el 3% o menos de aproximadamente el 2% de absorción de agua. Los polímeros celulósicos tienen en general aproximadamente el 3% de absorción de agua, mientras que el PVP tiene en general aproximadamente el 9% de absorción de agua. La higroscopicidad también puede afectar la estabilidad física de las dispersiones sólidas. En general, la humedad adsorbida en los polímeros puede reducir ampliamente la T_g de los polímeros, así como las dispersiones sólidas resultantes que luego reducirán la estabilidad física de las dispersiones sólidas, tal como se describió con anterioridad.

En una forma de realización, un polímero o pluralidad de polímeros o uno o varios de los polímeros en una pluralidad de

polímeros es uno o varios polímeros hidrosolubles o polímeros parcialmente hidrosolubles. Los polímeros hidrosolubles o los polímeros parcialmente hidrosolubles incluyen, pero sin limitación, derivados celulósicos (por ejemplo, 5 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; también conocida como hipromelosa), hidroxipropilcelulosa (HPC)) o etilcelulosa; polivinilpirrolidonas (PVP); polietilenglicoles (PEG); alcoholes polivinílicos (PVA); acrilatos, tal como polimetacrilato (por ejemplo, EUDRAGIT® E); ciclodextrinas 10 (por ejemplo, β -ciclodextina) y copolímeros y sus derivados, que incluyen por ejemplo, PVP-VA (polivinilpirrolidona-acetato de vinilo). En algunas formas de realización preferidas, el polímero o uno de la pluralidad de polímeros es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tales como HPMC E50 (por 15 ejemplo, de Dow), HPMCE15 o HPMC 60SH 50cP (por ejemplo, Shin-Etsu Metolose, HPMC60SH50). El HPMC está disponible en una variedad de tipos de Shin-Etsu, que incluyen SM, 60SH, 65SH, 90SH. Cada uno de estos tipos varía por grado de viscosidad y el contenido de metoxilo e hidroxipropoxilo. Un tipo de máxima 20 preferencia para usar en la dispersión por secado es HPMC 60SH.

En algunas formas de realización, el polímero o pluralidad de polímeros o uno o varios de los polímeros en una pluralidad de polímeros son un polímero entérico dependiente

del pH. Estos polímeros entéricos dependientes de pH incluyen, pero sin limitación, derivados celulósicos (por ejemplo, acetato-ftalato de celulosa (CAP)), ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCA), carboximetilcelulosa (CMC) o una de sus sales (por ejemplo, una sal sódica tal como (CMC-Na)); acetato-trimelitato de celulosa (CAT), acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPCAP), acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP) y acetato-ftalato de metilcelulosa (MCAP) o polimetacrilatos (por ejemplo, EUDRAGIT® S). En algunas formas de realización preferidas, el polímero o uno de la pluralidad de polímeros es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). El HPMCAS está disponible en una variedad de grados de Shin-Etsu, que incluyen AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG, AS-HG. Cada uno de estos grados varía con el porcentaje de sustitución de acetato y succinato. Un grado de máxima preferencia para usar en la dispersión por rociado es AS-HG de Shin-Etsu.

Otros polímeros de HPMCAS y HPMCA con diversos grados y combinaciones de sustitución de grupos hidroxipropoxi, metoxi, acetilo y succinoílo también se conocen en el arte (ver, por ejemplo, el documento WO 2005/115330) y se puede usar con las invenciones descritas en la presente. Por ejemplo, se pueden

usar polímeros de HPMCAS donde el grado de sustitución de grupos succinoílo (DOS_S) y el grado de sustitución de grupos acetilo (DOS_{Ac}) en el HPMCAS son $DOS_S \geq$ aproximadamente 0,02, $DOS_{Ac} \geq$ aproximadamente 0,65 y $DOS_{Ac} + DOS_S \geq$ aproximadamente 0,85. Como otros ejemplos, se pueden usar los polímeros de HPMCA donde el grado de sustitución de grupos acetilo (DOS_{Ac}) en el polímero es de aproximadamente 0,6 o menos o el grado de sustitución de grupos acetilo (DOS_{Ac}) en el polímero es de al menos aproximadamente 0,15. En otras formas de realización, se pueden usar los polímeros de HPMCA que tienen un parámetro de solubilidad de aproximadamente 24,0 (J/cm) o menos.

En otra forma de realización más, el polímero o uno o varios de los polímeros en una pluralidad de polímeros es un polímero insoluble con enlaces cruzados, por ejemplo, una polivinilpirrolidona (por ejemplo, Crospovidona).

En algunos casos, un polímero puede reaccionar con un compuesto de interés. En consecuencia, en algunas formas de realización, se prefiere un polímero que no reacciona con el compuesto de interés cuando se prepara una solución de alimentación que contiene ese compuesto. Por ejemplo, los alcoholes pueden reaccionar con el compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) para formar cetales. Conforme a ello, un polímero que no reacciona con el compuesto de interés (por

ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) (en particular para formar cetales) se prefiere cuando se prepara una solución de alimentación que contiene ese compuesto. Un polímero de este tipo no debe
5 contener un grupo OH o un resto reactivo similar. Debido a la reactividad de ciertos compuestos (por ejemplo, VX-950), un polímero preferido para usar en una pluralidad de polímeros o como el polímero en conexión con esta descripción para la preparación de una solución de alimentación que contiene un
10 compuesto de este tipo es distinto de un polietilenglicol (por ejemplo, PEG 8000) (es decir, distinto de un polímero que tiene restos hidroxilo libres).

En formas de realización, donde el compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco
15 soluble, por ejemplo, VX-950) forma una dispersión sólida (por ejemplo, producto aglomerado) con un polímero o pluralidad de polímeros, por ejemplo, VX-950 con un HPMC y/o un polímero de HPMCAS, la cantidad total de polímeros respecto del peso total de la dispersión sólida es típicamente de al menos
20 aproximadamente el 5% (por ejemplo, aproximadamente el 4% o 6%), al menos aproximadamente el 10% (por ejemplo, 9% o 11%), al menos aproximadamente el 15% (por ejemplo, 14% o 16%), al menos aproximadamente el 20% (por ejemplo, 19% o 21%) y con preferencia al menos aproximadamente el 30% (por ejemplo,

aproximadamente el 29% o 31%), por ejemplo, al menos
aproximadamente el 35% (por ejemplo, aproximadamente el 34% o
36%), al menos aproximadamente el 40% (por ejemplo,
aproximadamente el 39% o 41%), al menos aproximadamente el 45%
5 (por ejemplo, aproximadamente el 44% o 46%) o al menos
aproximadamente el 50% (por ejemplo, aproximadamente el 49% o
51%). La cantidad es típicamente de aproximadamente el 99% o
menos y de preferencia de aproximadamente el 80% o menos, por
ejemplo, aproximadamente el 75% o menos, aproximadamente el
10 70% o menos, aproximadamente el 65% o menos, aproximadamente
el 60% o menos o aproximadamente el 55% o menos. En una forma
de realización, el polímero está en una cantidad de hasta
aproximadamente el 30% del peso total de la dispersión (e
incluso con mayor especificidad, entre aproximadamente el 28%
15 y 32%, como de aproximadamente el 29%). En una forma de
realización, el polímero está en una cantidad de hasta
aproximadamente el 35% del peso total de la dispersión (e
incluso con mayor especificidad, entre aproximadamente el 33%
y 37%, como de aproximadamente el 34%). En una forma de
20 realización, el polímero está en una cantidad de hasta
aproximadamente el 40% del peso total de la dispersión (e
incluso con mayor especificidad, entre aproximadamente el 38%
y 42%, como de aproximadamente el 39%). En una forma de
realización, el polímero está en una cantidad de hasta

aproximadamente el 45% del peso total de la dispersión (e incluso con mayor especificidad, entre aproximadamente el 43% y 47%, como de aproximadamente el 44%).

Las dispersiones sólidas (por ejemplo, productos
5 aglomerados) que contienen un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) pueden contener una pluralidad de polímeros. Por ejemplo, se pueden usar dos polímeros en la dispersión. En algunas formas de realización, la pluralidad de polímeros
10 puede incluir uno o varios de un polímero celulósico. Por ejemplo, una dispersión secada por rociado puede incluir dos polímeros celulósicos, por ejemplo, HPMC y HPMCAS. En algunas formas de realización, la dispersión sólida incluye una mezcla de HPMC y HPMCAS. La cantidad de cada polímero usado en la
15 dispersión puede variar y la relación de los polímeros entre sí también puede variar. Por ejemplo, la dispersión puede incluir de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 100% en peso de un primer polímero (por ejemplo, HPMC) y de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 100% en peso de un
20 segundo polímero (por ejemplo, HPMCAS) (en donde los porcentajes en peso de los dos polímeros se añaden hasta el polímero total presente en una dispersión). Por ejemplo, en una dispersión sólida de VX-950 que contiene polímeros, el primer polímero está presente en una cantidad de

aproximadamente el 33% y el segundo polímero está presente en una cantidad de aproximadamente el 67% de la cantidad total de polímero añadido. En otro ejemplo, el primer polímero está presente en una cantidad de aproximadamente el 55,5% y el
5 segundo polímero está presente en una cantidad de aproximadamente el 44,5% de la cantidad total de polímero añadido. En otro ejemplo, el primer polímero está presente en una cantidad de aproximadamente el 63% y el segundo polímero está presente en una cantidad de aproximadamente el 37% de la
10 cantidad total de polímero añadido. En otro ejemplo, el primer polímero está presente en una cantidad de aproximadamente el 50% y el segundo polímero está presente en una cantidad de aproximadamente el 50% de la cantidad total de polímero añadido. En otro ejemplo, el primer polímero está presente en
15 una cantidad de aproximadamente el 100% y el segundo polímero está presente en una cantidad de aproximadamente el 0% de la cantidad total de polímero añadido.

En una de las varias formas de realización más específicas de esta descripción, uno de los polímeros es
20 polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo, PVP29/32). El PVP puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 35%, hasta aproximadamente el 40%, hasta aproximadamente el 45% o hasta aproximadamente el 50%. Una dispersión que

comprende aproximadamente el 50% (por ejemplo, aproximadamente el 49,5%) PVP K29/32 está incluida dentro de esta descripción.

En otra forma de realización, la descripción incluye una dispersión sólida (por ejemplo, producto aglomerado) de un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) y un polímero celulósico, por ejemplo, un HPMC o un polímero de HPMCAS. En algunas formas de realización preferidas, el compuesto (es decir, VX-950) está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 50% de la dispersión, por ejemplo, al menos aproximadamente el 55%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90% o aún superior. En algunas formas de realización preferidas, el fármaco está presente en una cantidad entre aproximadamente el 55% y aproximadamente el 90%, como de aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80% o aproximadamente el 85%. La cantidad de polímeros está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15% y con preferencia al menos aproximadamente el 20%, por ejemplo, al

menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%,
al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el
40% o al menos aproximadamente el 45%. En algunas formas de
realización, la cantidad es típicamente de aproximadamente el
5 55% o menos y de preferencia de aproximadamente el 50% o
menos, por ejemplo, aproximadamente el 45% o menos,
aproximadamente el 40% o menos, aproximadamente el 35% o
menos, aproximadamente el 30% o menos, aproximadamente el 25%
o menos, aproximadamente el 20% o menos, aproximadamente el
10 15% o menos o aproximadamente el 10% o menos.

En otra forma de realización, la descripción incluye una
dispersión sólida (por ejemplo, producto aglomerado) de un
compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un
fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) y al menos dos
15 polímeros celulósicos, por ejemplo, un HPMC y/o un polímero de
HPMCAS. En algunas formas de realización preferidas, el
compuesto (es decir, VX-950) está presente en una cantidad de
al menos aproximadamente el 50% de la dispersión, por ejemplo,
al menos aproximadamente el 55%, al menos aproximadamente el
20 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente
el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos
aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al
menos aproximadamente el 90% o aún superior. En algunas formas
de realización preferidas, el fármaco está presente en una

81
P

cantidad entre aproximadamente el 55% y aproximadamente el 70%, como de aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65% o aproximadamente el 70%. Tal como se describió con anterioridad, la cantidad total de polímeros está presente en una cantidad de al menos aproximadamente el 15% y con preferencia al menos aproximadamente el 20%, por ejemplo, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40% o al menos aproximadamente el 45%. En algunas formas de realización, la cantidad es típicamente de aproximadamente el 55% o menos y de preferencia de aproximadamente el 50% o menos, por ejemplo, aproximadamente el 45% o menos, aproximadamente el 40% o menos, aproximadamente el 35% o menos, aproximadamente el 30% o menos, aproximadamente el 25% o menos, aproximadamente el 20% o menos, aproximadamente el 15% o menos o aproximadamente el 10% o menos.

En algunas formas de realización preferidas, la dispersión también incluye otros ingredientes menores, tal como un tensioactivo (por ejemplo, SLS o Vitamina E TPGS). En algunas formas de realización preferidas, el tensioactivo está presente en menos de aproximadamente el 10% en peso de la dispersión, por ejemplo, menos de aproximadamente el 9% en peso, menos de aproximadamente el 8% en peso, menos de

82
71

aproximadamente el 7% en peso, menos de aproximadamente el 6%
en peso, menos de aproximadamente el 5% en peso, menos de
aproximadamente el 4% en peso, menos de aproximadamente el 3%
en peso, menos de aproximadamente el 2% en peso o
5 aproximadamente el 1% en peso.

En una forma de realización de máxima preferencia, la
dispersión incluye aproximadamente el 49,5% de VX-950,
aproximadamente el 49,5% de HPMCAS y aproximadamente el 1% de
SLS.

10 El polímero o pluralidad de polímeros deberá estar
presente en una cantidad efectiva para estabilizar la
dispersión sólida. La estabilización incluye la inhibición o
reducción de la cristalización de un compuesto de interés (por
ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por
15 ejemplo, VX-950). Esta estabilización inhibirá la conversión
del compuesto de la forma amorfa a cristalina. Por ejemplo,
los polímeros prevendrían al menos una porción (por ejemplo,
aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente
el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%,
20 aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35%,
aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%,
aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%,
aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%,

aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75% o superior) del compuesto de pasar de una forma amorfa a una forma cristalina.

Por ejemplo, con un bajo pH (por ejemplo, en fluido gástrico (por ejemplo, fluido gástrico en ayunas) o SGF (por ejemplo, SGF en ayunas), un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) se puede disolver, volverse supersaturado y luego cristalizar. El polímero o pluralidad de polímeros puede prevenir o reducir la cristalización del compuesto en tales condiciones o en condiciones similares o durante el almacenamiento de una composición que contiene el compuesto. La estabilización se puede medir, por ejemplo, al medir la temperatura de transición vítrea de la dispersión sólida, medir la velocidad de relajación del material amorfo o al medir la solubilidad o biodisponibilidad del compuesto.

Un polímero o pluralidad de polímeros se puede usar en una formulación con un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950). Uno, más de uno o todos los polímeros apropiados para usar en combinación con el compuesto, por ejemplo, para formar una dispersión sólida (por ejemplo, producto aglomerado) tal como una dispersión sólida amorfa, deberá tener una o varias de las siguientes propiedades:

1. La temperatura de transición vítrea del polímero o polímeros en combinación deberá tener una temperatura de no menos de aproximadamente el 10-15 °C inferior a la temperatura de transición vítrea del compuesto. Con preferencia, la temperatura de transición vítrea del polímero o polímeros en combinación es superior a la temperatura de transición vítrea del compuesto y en general al menos 50 °C mayor que la temperatura del producto farmacológico en almacenamiento deseada. Por ejemplo, al menos aproximadamente 100 °C, al menos aproximadamente 105 °C, al menos aproximadamente 105 °C, al menos aproximadamente 110 °C, al menos aproximadamente 120 °C, al menos aproximadamente 130 °C, al menos aproximadamente 140 °C, al menos aproximadamente 150 °C, al menos aproximadamente 160 °C, al menos aproximadamente 160 °C o superior.

2. El polímero o polímeros en combinación deberán ser relativamente no higroscópicos. Por ejemplo, los polímeros deberán absorber, cuando no se almacenaron en condiciones estándar, menos de aproximadamente el 10% de agua, por ejemplo, menos de aproximadamente el 9%, menos de aproximadamente el 8%, menos de aproximadamente el 7%, menos de aproximadamente el 6% o menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente el 4% o menos de aproximadamente el 3% de agua. Con preferencia el polímero o polímeros estarán

85
74

sustancialmente libres de agua absorbida, cuando se almacenaron en condiciones estándar.

3. El polímero o polímeros en combinación deberán tener una solubilidad similar o mejor en solventes apropiados para procesos de secado por rociado respecto de la del compuesto. En formas de realización preferidas, el polímero o polímeros se disolverán en uno o varios de los mismos solventes o sistemas de solventes que el compuesto. Se prefiere que el polímero o polímeros sean solubles en al menos un solvente que no contiene hidroxilo tales como cloruro de metileno, acetona o una combinación de ellos.

4. El polímero o polímeros en combinación, cuando se combinan con el compuesto, por ejemplo, en una dispersión sólida, deberá aumentar la solubilidad del compuesto en un medio acuoso y relativo fisiológicamente respecto de la solubilidad del compuesto en ausencia de polímeros o respecto de la solubilidad del compuesto cuando se combina con un polímero de referencia. Por ejemplo, el polímero o polímeros pueden incrementar la solubilidad del compuesto amorfo al reducir la cantidad de compuesto amorfo que se convierte en un compuesto cristalino a partir de una dispersión amorfa sólida.

5. El polímero o polímeros en combinación deberán reducir la velocidad de relajación de la sustancia amorfa.

86
75

6. El polímero o polímeros en combinación deberán aumentar la estabilidad física y/o química del compuesto.

7. El polímero o polímeros en combinación deberán mejorar la capacidad de producción del compuesto.

5 8. El polímero o polímeros en combinación deberán mejorar una o varias de las propiedades de manipulación, administración o almacenamiento del compuesto.

9. El polímero o polímeros en combinación no deberán interactuar desfavorablemente con otros componentes
10 farmacéuticos, por ejemplo, excipientes.

La idoneidad de los polímeros candidatos (u otro componente) se puede probar usando métodos de secado por rociado (u otros métodos) descritos en la presente para formar una composición que contiene un compuesto amorfo. La
15 composición candidata se puede comparar en términos de estabilidad, resistencia a la formación de cristales, u otras propiedades y en comparación con una preparación de referencia, por ejemplo, una preparación descrita en la presente, por ejemplo, que contiene un compuesto de interés
20 (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950). Por ejemplo, una preparación de aproximadamente 83% de VX-950 amorfo, aproximadamente el 17% de HPMCAS o de VX-950 cristalino. A modo de ejemplo, una composición candidata se ensayará para determinar si inhibe el

tiempo de inicio de la cristalización mediada por solvente, o el porcentaje de conversión en un tiempo dado en condiciones controladas, en al menos el 50%, 75%, 100% o 110%, así como la preparación de referencia, o una composición candidata se
5 podrá ensayar para determinar si tiene una mayor biodisponibilidad o solubilidad respecto del VX-950 cristalino.

Tensioactivos

10 Los productos (por ejemplo, producto aglomerados tales como polvos o gránulos) que se secaron por rociado o se sometieron a un secado por rociado fluidizado, tales como dispersiones sólidas (por ejemplo, dispersiones sólidas amorfas) que incluyen un compuesto de interés (por ejemplo, un
15 fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) y, opcionalmente, un polímero o pluralidad de polímeros (o portadores en estado sólido), pueden incluir un tensioactivo. Un tensioactivo o mezcla de tensioactivos en general reducirá la tensión interfacial entre la dispersión
20 sólida y un medio acuoso. Un tensioactivo o mezcla de tensioactivos apropiados también puede mejorar la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad de VX-950 a partir de un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco poco soluble, por ejemplo, VX-950) a partir de una

dispersión sólida. Los tensioactivos para usar en conexión con la presente descripción incluyen, pero sin limitación, éster de ácidos grasos de sorbitano (por ejemplo, SPANS®), éster de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (por ejemplo, 5 TWEENS®), laurilsulfato sódico (SLS; también conocido como SDS o Dodecilsulfato de sódico), dodecilbencensulfonato de sodio (SDBS), dioctilsulfosuccinato de sodio (Docusate), sal sódica de ácido dioxicolico (DOSS), monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, bromuro de hexadeciltrimetilamonio 10 (HTAB), N-lauroilsarcosina de sodio, oleato de sodio, miristato de sodio, estearato de sodio, palmitato de sodio, Gelucire 44/14, ácido etilendiamintetraacético (EDTA), vitamina E o derivados de tocol, como alfa tocoferol, (por ejemplo, d-alfa tocoferol, dl-alfa tocoferol, ésteres de 15 succinato de tocoferol) y ésteres de tocoferilo, como ésteres de acetato de tocoferilo, ésteres de succinato de tocoferilo, por ejemplo, vitamina E d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato (TPGS; por ejemplo, vitamina E TPGS de Eastman), lecitina, MW 677-692, ácido glutámico monosódico 20 monohidratado, labrasol, PEG 8 glicéridos caprílico/cáprico, transcitol, dietilenglicolmonoetiléter, Solutol HS-15, polietilenglicol/hidroxiestearato, ácido taurocólico, Pluronic F68, Pluronic F108 y Pluronic F127 (o cualquier otro copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (PLURONICS®) o

89
78

glicéridos poliglicolizados saturados (GELUCIRS®)). Los ejemplos específicos de tales tensioactivos que se pueden usar en conexión con esta invención incluyen, pero sin limitación, Span 65, Span 25, Tween 20, Capriol 90, Pluronic F108, 5 laurilsulfato sódico (SLS), Vitamina E TPGS, pluronics y copolímeros, fosfolípidos tal como PC (fosfatidilcolina) (por ejemplo, de huevo o soja), PIs (fosfatidilinositol), PAs (ácido fosfatídico), PEs (fosfatidiletanolamina), PGs (fosfatidilglicerol). El tensioactivo también podría ser un 10 lípido o ácido graso tal como dipalmitoilfosfocolina (DPPC) o lípidos similares (DAPC, DSPC, DPPG, etc.). Tales lípidos se pueden obtener por síntesis, por ejemplo, de Genzyme o Avanti Polar Lipids. Se prefieren SLS (por ejemplo, Sigma o Fischer) y Vitamina E TPGS.

15 La cantidad del tensioactivo (por ejemplo, SLS o Vitamina E TPGS) respecto del peso total de la dispersión sólida puede ser de entre aproximadamente el 0,1-20%. Con preferencia, es de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, aproximadamente el 1 a aproximadamente el 15%, aproximadamente 20 el 1 a aproximadamente el 10%, con mayor preferencia de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%, por ejemplo, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 4% o aproximadamente el 5%.

90
29

En determinadas formas de realización, la cantidad del tensioactivo respecto del peso total de la dispersión sólida es al menos aproximadamente el 0,1%, con preferencia al menos aproximadamente el 0,5% y con mayor preferencia al menos aproximadamente el 1% (por ejemplo, aproximadamente el 1%). En estas formas de realización, el tensioactivo estará presente en una cantidad de no más de aproximadamente el 20% y con preferencia de no más de aproximadamente el 15%, aproximadamente el 12%, aproximadamente el 11%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 2% o aproximadamente el 1%.

Los tensioactivos candidatos (u otros componentes) se pueden ensayar en cuanto a su idoneidad para usarse en la invención de una manera similar a la descrita para ensayar solventes.

Composiciones / empaque / uso

En una forma de realización, la dispersión sólida se puede formular en una composición farmacéutica, por ejemplo, un comprimido. De acuerdo con una forma de realización preferida, la dispersión sólida está presente en una cantidad efectiva para tener un efecto terapéutico en un paciente. De

917
80

modo alternativo, una composición de esta invención comprende otro agente adicional que el descrito en la presente (por ejemplo, para proporcionar una terapia combinada). Cada componente puede estar presente en composiciones individuales,
5 composiciones combinadas o en una composición individual.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, comprimidos, que comprende la dispersión sólida típicamente contienen un portador farmacéuticamente aceptable, aglutinante/diluyente, tensioactivo, desintegrante, agente de
10 flujo, lubricante o vehículo (o portador).

Por ejemplo, una dispersión sólida preparada como se describió en la presente se puede comprimir directamente en una forma de dosificación. En algunas formas de realización, la dispersión se mezcla con uno o varios excipientes antes de
15 la compresión. Como un ejemplo, se provee una descripción detallada de compresión directa de VX-950 en la solicitud provisional presentada el 22 de diciembre de 2006, intitulada DIRECTLY COMPRESSED DOSAGE FORMS [FORMAS DE DOSIFICACIÓN DIRECTAMENTE COMPRIMIDAS], expediente de abogado N.º 19079-
20 017P01.

Las composiciones y procesos de esta descripción pueden incluir opcionalmente uno o varios excipientes (ver el número de patente U.S. 6.720.003, solicitud de publ. U.S. N.º 2004/0030151 y/o solicitud internacional WO 99/02542)). Un

92
81

excipiente es una sustancia usada como un portador o vehículo en una forma de dosificación o añadida a una composición farmacéutica, para mejorar la manipulación, el almacenamiento o la preparación de una forma de dosificación. Los excipientes incluyen, pero sin limitación, diluyentes, desintegrantes, adhesivos, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, inhibidores de la cristalización, agentes modificadores superficiales, agentes para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, saborizantes, colorantes, rellenos, aglutinantes, estabilizantes y sustancias para mejorar el aspecto de una composición.

Tal como se usa en la presente el término "que comprende" pretende ser de final abierto, indicando así la inclusión potencial de otros agentes además de los agentes especificados.

Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina de suero humano, sustancias tamponadas como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos como sulfato de protamina, hidrógeno-fosfato disódico, hidrógeno-fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice

93
72

coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno y polioxipropileno, polietilenglicol
5 y lanolina.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, una dispersión sólida, por ejemplo, un fármaco secado por rociado, se pueden formular en comprimidos. Por ejemplo, una dispersión por rociado de un fármaco se puede combinar con un granulado
10 fundido, uno o varios diluyentes, y/o uno o varios desintegrantes y uno o varios lubricantes, uno o varios otros excipientes, vehículos, portadores y/o rellenos y comprimir en una forma comprimida. El comprimido resultante luego se puede procesar, por ejemplo, el comprimido se puede recubrir con una
15 sustancia tal como una película o goma laca, para ayudar a mantener la estabilidad o integridad del comprimido, para facilitar la administración por vía oral del comprimido, para enmascarar el sabor del comprimido, para adicionar un saborizante, para colorear el comprimido, para regular la
20 liberación del fármaco contenido en el comprimido una vez ingerido y/o para enmascarar el sabor de la formulación comprimida. En el arte se conocen coberturas apropiadas para este fin (por ejemplo, goma laca, recubrimientos entéricos para regular la liberación). Si se desea, también se pueden

94
B

añadir determinados agentes endulzantes, saborizantes o colorantes al comprimido o a la cobertura. Las técnicas y las composiciones para preparar comprimidos se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Arthur Osol, editor, pp. 1553-1593 (1980).

De acuerdo con una forma de realización preferida, las composiciones de esta invención se formulan para administración farmacéutica a un mamífero, con preferencia un ser humano. A pesar de que las formas de comprimidos provistas en la presente se formulan preferentemente para administración oral, se pueden obtener otras formulaciones.

La invención también provee paquetes y kits farmacéuticos que comprenden una formulación comprimida de VX-950 amorfo o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las formas de realización de la presente.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, que contienen una dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado) descritas en la presente, también se pueden prescribir al paciente en "paquetes para el paciente" que contienen más de una dosis y con preferencia todo el curso del tratamiento, en un paquete individual (por ejemplo, un paquete de blisters). Los paquetes del paciente tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, en donde un farmacéutico divide un suministro para pacientes de un

95
24

suministro farmacéutico a un suministro en masa, donde el paciente siempre tiene acceso al inserto contenido en el envase para el paciente que normalmente falta en las prescripciones tradicionales. La inclusión de un inserto del
5 paquete mostró mejorar la respuesta de los pacientes con las instrucciones del médico. Con preferencia el fármaco está en una forma de dosificación oral, por ejemplo, comprimido.

Se entenderá que la administración de la combinación de la invención por medio de un paquete para el paciente
10 individual o paquetes para el paciente de cada formulación, que contienen dentro del inserto del paquete instrucciones para que el paciente use correctamente la descripción, es una característica adicional deseable de esta descripción. En una forma de realización alternativa de esta descripción, el
15 paquete farmacéutico también comprende uno o varios de agentes adicionales tal como se describió con anterioridad. El agente o los agentes adicionales se deben proveer en el mismo paquete o en paquetes separados.

De acuerdo con otro aspecto de la descripción es un
20 paquete que comprende al menos cualquier forma comprimida de la dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado) o cualquier composición de acuerdo con esta descripción y un inserto con información que contiene direcciones acerca del uso de la composición de la descripción (o el uso de una

combinación de la composición de esta descripción y un agente o agentes adicionales descritos en la presente).

Conforme a ello, esta descripción provee kits para la administración simultánea o secuencial de una dispersión
5 sólida (por ejemplo, secada por rociado) o cualquier composición de acuerdo con esta descripción (y opcionalmente un agente adicional) o sus derivados que se preparan de una manera convencional. Típicamente, un kit de este tipo comprenderá, por ejemplo, una composición de cada inhibidor y
10 opcionalmente los agentes adicionales en un portador farmacéuticamente aceptable (y en una o en una pluralidad de formulaciones farmacéuticas) e instrucciones para la administración simultánea o secuencial. Con preferencia el fármaco está en una forma de dosificación oral, por ejemplo,
15 comprimido.

En otra forma de realización, se provee un kit en paquete que contiene una o varias formas de dosificación (con preferencia una forma de dosificación oral) para autoadministración; un medio contenedor, con preferencia
20 sellado, para albergar las formas de dosificación durante el almacenamiento y antes de usar; e instrucciones para un paciente para que lleve a cabo la administración del fármaco. Las instrucciones serán típicamente instrucciones escritas en un inserto del paquete, una etiqueta y/o en otros componentes

del kit y la forma o las formas de dosificación son tal como se describió con anterioridad. Cada forma de dosificación puede estar alojada de manera individual, como en una hoja de un laminado plástico con lámina de metal con cada forma de dosificación aislada de las demás en celdas o burbujas individuales o las formas de dosificación pueden estar alojadas en un único contenedor, como en una botella plástica o un vial. Los presentes kits también incluirán típicamente medios para empacar los componentes individuales del kit, es decir, las formas de dosificación, los medios contenedores y las instrucciones escritas para usar. Estos medios de empaque pueden tomar forma de una caja de cartón o papel, una bolsa plástico o de laminado, etc.

Las formas de realización de esta descripción también pueden incluir agentes adicionales. En consecuencia, un método de esta descripción puede incluir etapas de administración de dichos agentes adicionales.

Dosificación

Los niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de una dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado) son de utilidad para la

prevención y el tratamiento de la condición patológica por la cual el sujeto está en tratamiento. En algunas formas de realización, los niveles de dosificación son de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 10 g/día, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 g/día, con preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5 g/día, por persona (en base a la estatura promedio de una persona calculada en aproximadamente 70 kg). Típicamente, las composiciones farmacéuticas de y de acuerdo con esta descripción se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día, con preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 veces por día o de modo alternativo, en forma de una infusión continua. En algunas formas de realización, la dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado) o composición farmacéutica que la comprende se administra usando una formulación de liberación controlada. En algunas formas de realización, esto puede ayudar para proporcionar niveles en sangre relativamente estables de la dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado).

En algunas formas de realización, la dosis de la dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado) puede ser una dosis estándar, por ejemplo, aproximadamente 1 g a aproximadamente 5 g por día, de mayor preferencia de

aproximadamente 2 g a aproximadamente 4 g por día, de mayor preferencia de aproximadamente 2 g a aproximadamente 3 g por día, por ejemplo, aproximadamente 2,25 g o aproximadamente 2,5 g por día. La dosis se puede administrar, por ejemplo, en
5 forma de una dispersión secada por rociado o como un comprimido.

Una administración de este tipo se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de soporte para producir
10 una forma de dosificación individual variará según el sujeto tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 95% de compuesto activo (p/p). Con preferencia, estas preparaciones contienen de aproximadamente
15 el 20% a aproximadamente el 80%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 60% de compuesto activo.

Cuando las composiciones o los métodos de esta descripción incluyen una combinación de la dispersión sólida
20 (por ejemplo, secada por rociado) y uno o varios agentes terapéuticos o preventivos adicionales, tanto la dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado) como el agente adicional deberán estar presentes en niveles de dosis de entre aproximadamente el 10 al 100% y con mayor preferencia entre

aproximadamente el 10 al 80% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

Al mejorar la condición patológica de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto,
5 una composición o una combinación de esta descripción, de ser necesario. Ulteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración o ambas, se pueden reducir, por ejemplo, a aproximadamente $1/2$ o $1/4$ o menos de la dosificación o frecuencia de administración, en función de los síntomas,
10 hasta un nivel en el que la condición mejorada se retiene, cuando los síntomas se aliviaron hasta el nivel deseado, deberá cesar el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo en caso de recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

15 También se debe entender que una dosificación específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta,
20 el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el juicio del médico tratante y la severidad de la enfermedad particular en tratamiento. La cantidad de ingredientes activos también dependerá del

compuesto particular descrito y la presencia o ausencia y la naturaleza del agente antiviral adicional en la composición.

EJEMPLOS

5 Ejemplo 1

Una mezcla de los siguientes componentes se secó por rociado para proporcionar una dispersión sólida de VX-950. Se combinó VX-950/HPMCAS-HG/SLS en una relación de 49,5/49,5/1 p/p y en un sistema de solventes con una concentración de sólidos de 10, donde el sistema de solventes incluyó cloruro de metileno/acetona/ácido acético glacial en una relación de 66,6/28,5/5 para proporcionar un producto con d50 de 43,03 y una densidad de masa de 0,37.

15 Ejemplo 2

Una mezcla de los siguientes componentes se secó por rociado para proporcionar una dispersión sólida de VX-950. Se combinó VX-950/HPMCAS-HG/SLS en una relación de 49,5/49,5/1 p/p y en un sistema de solventes con una concentración de sólidos de 10, donde el sistema de solventes incluyó cloruro de metileno/acetona/ácido acético glacial en una relación de 63/27/10 para proporcionar un producto con d50 de 47,02 y una densidad de masa de 0,41.

Ejemplo 3

Se prepararon dispersiones secadas por rociado de VX-950 con múltiples lotes de VX-950, polímero de HPMCAS-HG (acetato-succinato de hipromelosa, Grado HG, Shin-Etsu Chemical Co.) y agente tensioactivo SLS (laurilsulfato sódico, Fisher). Se realizó secado por rociado y posterior secado en un secador bicónico. Se fabricó la dispersión seca con bajos niveles residuales de solvente y propiedades del polvo objetivas. Los criterios de éxito incluyeron rendimientos de proceso aceptables (>80%) y se cumplieron todas las especificaciones de pureza del producto farmacológico objetivo y de coincidencia con las propiedades objetivas dentro del rango especificado para las características físicas (tamaño de partículas y densidad de masa).

Composición de la formulación y reseña del proceso

La composición global de la formulación para cada una de dos dispersiones activas fabricadas se describe en la Tabla 1.

103
a2

<i>Función del componente</i>	<i>Componente</i>	kg
API	VX-950	116,25
Polímero/ dispersante	acetato-succinato de hipromelosa, NF/JPE (HPMCAS-HG)	116,25
Agente tensioactivo	Laurilsulfato de sodio, NF (SLS)	2,348
Solvente del proceso	Cloruro de metileno, NF (para dispersión)	1178,8
Solvente del proceso	Acetona, NF (para dispersión)	377,2
Solvente del proceso	DI Water	15,7

Tabla 1 Composición de la formulación de cada una de las dos dispersiones activas fabricadas sobre la base de 116,25 kg VX-950 al 13% en peso.

104
93

Se presenta un diagrama de flujo esquemático del proceso de producción en la FIG. 1.

Sigue una explicación del flujo de proceso:

5

A) Preparación de la solución y secador por rociado

1) Se preparó cloruro de metileno en el tanque de solvente de equilibración.

2) Se agregaron 100 kg de la cantidad de acetona prevista al reactor de mezclado (referirse a la Tabla 1).

3) Se preparó cloruro de metileno en la cantidad apropiada (referirse a la Tabla 1) en el reactor de solución principal. Por células de presión diferencial se confirmaron las cantidades correctas de solventes cargados.

4) Se cargó sustancia farmacológica VX-950 en el reactor de solución principal (referirse a la Tabla 1). La carga global de sólidos era del 13% en peso. Se tomó una muestra para verificar que la sustancia farmacológica estaba disuelta, por inspección visual.

5) Se cargó HPMCAS-HG en el reactor de solución principal (referirse a la Tabla 1). La carga global de sólidos era del 13% en peso.

6) El resto de la cantidad de acetona prescrita se agregó al reactor de mezclado (referirse a la Tabla 1).

105
94

7) Se cargaron acetona, SLS y agua DI en el reactor de solución principal.

8) En el lote resultante se analizaron el aspecto visual y la viscosidad, una vez disuelto.

5 9) Se instaló la boquilla de presión de los sistemas de rociado SK-MFP y se determinó la correcta atomización con el solvente de equilibración. (También se pueden usar boquillas 48/21, 50/21 o 52/21.)

10 B) Encendido del secador por rociado

1) El secador por rociado se calentó hasta la adecuada temperatura de salida.

2) Se rociaron los solventes de equilibración hasta que todos los parámetros estaban equilibrados y constantes.

15 3) Se comenzó el secado por rociado de la solución de alimentación, una vez equilibrado el secador por rociado.

4) Las partículas secas se separaron por inercia del gas del proceso mediante un ciclón y se juntaron en bolsas de polietileno. Luego se filtró el gas del proceso para
20 eliminar las partículas finas y se condensó para extraer los solventes del proceso.

5) Se tomó una muestra inicial y se analizó la distribución del tamaño de partículas y las densidades masiva y de muestra.

5 a) Si la distribución del tamaño de partículas y las densidades estaban dentro de los criterios de aceptación y cerca de los objetivos (referirse a la Tabla 6), se continuó con el proceso y se tomaron muestras según el programa de muestreo.

10 b) Si la distribución del tamaño de partículas y las densidades no estaban dentro de los criterios de aceptación ni cerca de los objetivos (referirse a la Tabla 6), se optimizó el proceso (por ejemplo, cambios en uno o varios de los siguientes: boquilla, temperatura de salida, presión de alimentación) según necesidad. Se cambiaron las bolsas de recolección y el polvo que esté fuera de los criterios de aceptación se mantuvo en cuarentena. Una vez que la muestra estaba
15 dentro de las especificaciones, se comenzó el proceso con los parámetros actuales.

C) Secado por rociado en marcha

- 1) Se tomaron muestras para el programa de muestreo.
- 20 2) Se registró cualquier cambio de los parámetros de procesamiento.
- 3) Se registró cualquier detención o salida de operación continua.

4) Una vez completado el secado por rociado de la solución de alimentación se conectó el solvente de equilibración y se siguieron los procedimientos normales de cierre.

5 D) Proceso posterior al secado

1) La dispersión secada por rociado se cargó en el secador por vacío secundario y se secó hasta que todos los solventes residuales (cloruro de metileno, acetona, acetato de etilo y tolueno) estaban por debajo de las
10 especificaciones establecidas.

Equipo

Se usó un reactor de 8000-L de escala industrial equipado con un agitador mecánico y un circuito térmico para mezclar las soluciones de los lotes iniciales. Se usó un secador por rociado de escala industrial (Niro Pharmaceutical Spray Drier FSD12.5CC) en modo normal de secado por rociado de
15 cocorriente. Se usó un sistema de boquilla a presión (Sistemas de rociado Maximum Free Passage variedad de serie SK-MFP, orificio 48-54, núcleo 21). Una bomba de presión de alto
20 rendimiento con juntas compatibles/resistentes a solvente bombeó la solución de alimentación a través del atomizador hacia el interior del recipiente de secado por rociado. Un ciclón por inercia separó el producto del gas del proceso y los vapores de solvente. Una bolsa de filtrado luego recogió

las partículas finas no separadas por el ciclón. El gas obtenido se condensó para extraer el solvente del proceso y se devolvió por reciclado a la caldera y el secador por rociado (ciclo cerrado).

5 FIG. 2 es un esquema del proceso de secado por rociado.

El producto obtenido se transfirió a un secador por vacío biconico para secar los solventes residuales.

Controles y parámetros clave del proceso

10 Fueron necesarios controles y parámetros clave del proceso para los procesos de secado por rociado y de secado por vacío. Los parámetros de control de proceso primarios se identificaron mediante lotes preliminares de investigación.

15 Los controles y parámetros clave del proceso para el proceso de secado por rociado, que requerían monitoreo y registro durante todo el periodo de la corrida, eran:

- Atomizador/boquilla instalada
- Presión de alimentación
- Temperatura de entrada
- 20 • Punto establecido de temperatura del condensador (aproximadamente -10 a -15 °C)

Las mediciones clave del proceso para el proceso de secado por rociado, que requerían monitoreo y registro durante todo el periodo de la corrida, eran:

- Velocidad de solución de alimentación
- 5 • Temperatura de salida
- Diferencial de presión del ciclón y velocidad de flujo de gas de secado

La Tabla 2 define los parámetros/mediciones del proceso
10 de secado por rociado, condiciones/rangos y pautas objetivas.

140
99

Tabla 2 variables, condiciones y objetivos del secado por rociado

Variable	Condiciones/ rango
Atomizador instalado	Sistemas de rociado SK-MFP
Velocidad de la solución de alimentación	120-200 kg/h
Presión de alimentación	20-50 bar
Temperatura de entrada	50-80 °C
Temperatura de salida	25-31 °C
Presión diferencial del ciclón	10,5-13,5 cm H ₂ O

Materiales

5 Todos los excipientes y solventes usados en el proceso cumplen con las monografías actuales de la Farmacopea Europea, la Farmacopea Japonesa o USP/NF, tal como se indica en la

444
100

presente. Todos los excipientes y solventes del proceso fueron adquiridos de proveedores aprobados. Se aceptan certificados de análisis del fabricante y se analizan los ID de todos los materiales.

Tabla 3 Materiales

Material	Fuente
VX-950	
Acetato-succinato de hipromelosa, NF/JPE (HPMCAS) (Aqoat AS-HG)	Shin-Etsu Chemical Co.
Laurilsulfato de sodio (SLS), NF	Sigma/Fisher
Cloruro de metileno, NF	
Acetona, NF	
DI agua	

Variaciones de fabricación

La fabricación 2 usó un proceso optimizado para la
5 dispersión. Más notablemente, esta dispersión tenía mayor
tamaño de partículas y densidad de masa que la fabricación 1,
como era necesario para mejorar la fluidez del polvo y la
compresión directa con una prensa de comprimido de alta
velocidad. Se variaron los parámetros de secado por rociado

para preparar dicho polvo. También se incluyeron variaciones para ajustar el proceso y evitar posibles desviaciones.

Ejemplo 4

5 Se prepararon dispersiones secadas por rociado de VX-950 mediante un sistema de solventes que contenía agua, tal como se describió. El sistema de solventes contenía 75% de cloruro de metileno; 24% acetona; y 1% de agua (p/p/p). Las dispersiones contenían 49,5% de VX-950; 49,5% de HPMCAS-HG y
10 1% de SLS (p/p/p). Tal como se indica en la FIG. 3, se analizaron diversas combinaciones de temperatura de salida, presión de alimentación, presión de ciclón, temperatura de ajuste del condensador, tipo de boquilla, carga de sólidos y velocidad de solución de alimentación en el proceso de secado
15 por rociado. Tal como se indica en la FIG. 3, la variación de estos parámetros varió las propiedades (tamaño de partículas (PS)), alcance, densidad de masa, densidad de muestra y niveles de solventes residuales) de las dispersiones obtenidas.

20

Ejemplo 5

Objetivos y criterios de éxito

Se fabricaron dispersiones secas con bajos niveles de solvente residual y propiedades de polvo objetivo. Los

criterios de éxito incluyen rendimientos de proceso aceptables (>80%) y el cumplimiento de todas las especificaciones objetivo del producto farmacológico sobre pureza y cumplimiento de las propiedades objetivo dentro del rango especificado de características físicas (tamaño de partículas y densidad masiva).

Composición de la formulación y esquema del proceso

La composición global de la formulación para las dos dispersiones activas fabricadas se describe en la Tabla 4.

10

Tabla 4 Composición de la formulación de la primera dispersión activa fabricada sobre la base de 100 kg de VX-950 en 15% en peso.

<i>Función del componente</i>	<i>Componente</i>	<i>kg</i>
API	VX-950	200,0
Polímero/ dispersante	Acetato-succinato de hipromelosa, NF/JPE (HPMCAS- HG)	100,0
Agente tensioactivo	Laurilsulfato de sodio, NF (SLS)	2,02

115
PA

Solvente del proceso	Cloruro de metileno, NF (para dispersión)	858,6
Solvente del proceso	Acetona, NF (para dispersión)	274,7
Solvente del proceso	DI agua	11,4

Se muestra un esquema del diagrama de flujo del proceso de fabricación en la FIG. 4.

5 Se presenta una explicación del flujo de proceso a continuación:

A) Preparación de la solución y secador por rociado

1) Se preparó cloruro de metileno en el tanque de solvente de equilibración.

10 2) se cargó agua DI en un recipiente de mezclado secundario (referirse a la Tabla 4).

3) se preparó cloruro de metileno en la cantidad apropiada (referirse a la Tabla 4) en el reactor de solución principal. Se confirmaron mediante células de presión diferencial las cantidades correctas de solventes cargados.

15 4) se cargó sustancia farmacológica VX-950 en el reactor de solución principal (referirse a la Tabla 7). La carga global de sólidos era del 15% en peso. Se tomó una muestra para verificar la disolución de la sustancia farmacológica fármaco por inspección visual.

20 5) se cargó HPMCAS-HG en el reactor de solución principal (referirse a la Tabla 4). La carga global de sólidos era del 15% en peso.

6) La cantidad de acetona se agrega al reactor de mezclado (referirse a la Tabla 4). Se tomó una muestra para determinar si todos los sólidos están disueltos.

5 7) se agrega SLS y agua al reactor de mezclado principal.

8) se instala la boquilla de presión de los sistemas de rociado SK-MFP y se determinó la correcta atomización con el solvente de equilibración.

10 B) Encendido del secador por rociado

1) El secador por rociado se calentó hasta la adecuada temperatura de salida.

2) Se rociaron los solventes de equilibración hasta que todos los parámetros estaban equilibrados y constantes.

15 3) Se comenzó el secado por rociado de la solución de alimentación, una vez equilibrado el secador por rociado.

20 4) Las partículas secas se separaron por inercia del gas del proceso mediante un ciclón y se juntaron en bolsas de polietileno. Luego se filtró el gas del proceso para eliminar las partículas finas y se condensó para extraer los solventes del proceso.

5) Se tomó una muestra inicial y se analizó la distribución del tamaño de partículas y las densidades masivas y de muestra.

5 a) Si la distribución del tamaño de partículas y las densidades estaban dentro de los criterios de aceptación y cerca de los objetivos (referirse a la Tabla 11), se continuó con el proceso y se tomaron muestras según el programa de muestreo.

10 b) Si la distribución del tamaño de partículas y las densidades no estaban dentro de los criterios de aceptación ni cerca de los objetivos (referirse a la Tabla 11), el proceso se optimizó el proceso (por cambios en uno o varios de los siguientes: temperatura de salida, presión de alimentación o temperatura de condensación) según necesidad. Se cambiaron las bolsas de recolección y se mantuvo en cuarentena el polvo que estaba fuera de los criterios de aceptación. Una vez que la muestra estaba dentro de las
15 especificaciones se comenzó el proceso con los parámetros actuales.

C) Proceso posterior al secado

20 1) La dispersión secada por rociado se cargó en un secador secundario.

2) Esto continuó hasta que todos los solventes residuales (por ejemplo, cloruro de metileno, acetona, acetato de etilo y tolueno) estaban por debajo de las especificaciones establecidas.

D) Pruebas, despacho

1) Las muestras de esta dispersión se analizaron con pruebas de liberación.

5

Equipo

Se usó un reactor de 8000-L de escala industrial (R240) equipado con un agitador mecánico y un circuito térmico para mezclar la solución inicial. Se usó un reactor (R32) para la
10 mezcla de SLS y agua. Se usó un secador por rociado de escala industrial (Niro Pharmaceutical Sprai Drier FSD12,5CC) en modo normal de secado por rociado de cocorriente. Se usó un sistema de boquilla a presión (Sistemas de rociado Maximum Free Passage SK-MFP variedad de serie, orificio 54, núcleo 21). Una
15 bomba de presión de alto rendimiento con juntas compatibles/resistentes a solvente bombeó la solución de alimentación a través del atomizador hacia el interior del recipiente de secado por rociado. Un ciclón por inercia separó el producto del gas del proceso y los vapores de solvente. Una
20 bolsa de filtrado luego recogió las partículas finas no separadas por el ciclón. El gas obtenido se condensó para extraer el solvente del proceso y se devolvió por reciclado a la caldera y el secador por rociado (ciclo cerrado).

FIG. 2 es un esquema del proceso de secado por rociado.

El producto obtenido se transfirió a un secador por vacío
bicónico (S901) para secar los solventes residuales. El
5 producto seco se tamizó dentro de una caja guante barrida con
nitrógeno y se embaló.

Controles y parámetros clave del proceso

Fueron necesarios controles y parámetros clave del
proceso para los procesos de secado por rociado y de secado
10 por vacío. Los parámetros de control de proceso primarios se
identificaron mediante lotes preliminares de investigación.

Los controles y parámetros clave del proceso para el
proceso de secado por rociado, que requerían monitoreo y
registro durante todo el periodo de la corrida, eran:

- 15 • Atomizador/boquilla instalada
- Presión de alimentación
- Temperatura de entrada
- Punto establecido de temperatura del condensador

20 Las mediciones clave del proceso para el proceso de
secado por rociado, que requerían monitoreo y registro durante
todo el periodo de la corrida, eran:

- Velocidad de solución de alimentación

127
110

- Temperatura de salida
- Diferencial de presión del ciclón y velocidad de flujo de gas de secado

La Tabla 5 define los parámetros/mediciones del proceso de secado por rociado, condiciones/rangos y pautas objetivas.

Tabla 5 Variables, condiciones y objetivos del secado por rociado

Variable	Seteo/rango		
Atomizador instalado	Sistemas de rociado SK-MFP		
Velocidad de la solución de alimentación	130-180 kg/h		
Presión de alimentación	40-65 bar		
Temperatura de salida	22-29 °C		
Presión diferencial del ciclón	10,0-12,5 cm H ₂ O		

1022
741

Materiales

Todos los excipientes y solventes usados en el proceso cumplen con las monografías actuales de la Farmacopea Europea, la Farmacopea Japonesa o USP/NF, tal como se indica en las Tablas 4 y 6. Todos los excipientes y solventes del proceso fueron adquiridos de proveedores aprobados. Se aceptan certificados de análisis del fabricante y se analizan los ID de todos los materiales.

Tabla 6 Materiales

Material
VX-950
Acetato-succinato de hipromelosa, NF/JPE (HPMCAS) (Aqoat AS-HG)
Laurilsulfato de sodio (SLS), NF
Cloruro de metileno, NF
Acetona, NF
DI agua

113
112

Variaciones de fabricación

Las fabricaciones utilizaron una solución 10% o 30% en peso. Además, se puede variar la fabricación de la solución. En algunos lotes, se agregó la mezcla de agua SLS/DI último a la solución principal del reactor. La temperatura de entrada del secador por rociado se monitorea, pero en algunas fabricaciones no se define un rango o un blanco. Se dio instrucciones para muestreo reducido dentro del proceso. Se pueden realizar pruebas KF en el polímero antes de la carga.

Se han descrito cierta cantidad de formas de realización de la descripción. Sin embargo, se comprenderá que se pueden hacer varias modificaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la descripción. Conforme a ello, otras formas de realización se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

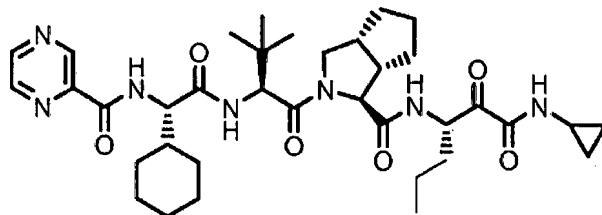
~~124~~
113

RESUMEN

Se describen métodos de secado por rociado.

REIVINDICACIONES (DIVISIONAL)

1. Un método para secar por rociado un fármaco, el método comprende formar o suministrar una mezcla del fármaco en un sistema de disolvente que comprende agua, cloruro de metileno y acetona, para formar una mezcla del fármaco y el disolvente, y secar por roseado la mezcla para obtener el producto fármaco amorfo, en donde el fármaco comprende el compuesto de formula:



2. El método de la reivindicación 1, en donde la mezcla comprende una solución o una suspensión.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el agua está presente en una cantidad de desde 0,1% a 20% en peso.
4. El método de la reivindicación 1, en donde el sistema disolvente comprende de 40% a 80% de cloruro de metileno, de 20% a 35% de acetona, y de 0,1% a 15% de agua.
5. El método de la reivindicación 1, en donde la mezcla comprende un tensoactivo.
6. El método de la reivindicación 5, en donde el tensoactivo comprende lauril sulfato de sodio o vitamina E o un derivado de los mismos.

7. El método de la reivindicación 1, en donde la mezcla comprende además uno o más polímeros solubles en agua o polímeros parcialmente solubles en agua seleccionados del grupo que consiste de un derivado de celulosa; etil celulosa; polivinilpirrolidonas (PVP); un polietilenglicol (PEG); un polivinil alcohol (PVA); un acrilato; o una ciclodextrina o un copolímero y derivado del mismo.
8. El método de la reivindicación 7, en donde el polímero soluble en agua o parcialmente soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
9. El método de la reivindicación 1, en donde la mezcla comprende además un polímero entérico dependiente del pH seleccionado del grupo que consiste de un derivado de celulosa; una hidroxipropil metil celulosa ftalato (HPMCP); hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (HPMCAS); carboximetilcelulosa (CMC) o una sal de los mismos; celulosa acetato trimelitato (CAT); hidroxipropilcelulosa acetato ftalato (HPCAP); hidroxipropilmetil-celulosa acetato ftalato (HPMCAP); metilcelulosa acetato ftalato (MCAP); o un polimetacrilato.
10. El método de la reivindicación 9, en donde el polímero es hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (HPMCAS).
11. El método de la reivindicación 1, en donde la mezcla comprende además un polímero insoluble reticulado.
12. El método de la reivindicación 11, en donde la mezcla comprende además una polivinilpirrolidona (PVP).
13. El método de la reivindicación 1, en donde la mezcla comprende además una mezcla de 2 o más polímeros.

~~107~~
116

14. El método de la reivindicación 13, en donde la mezcla de 2 o más polímeros comprende 2 polímeros celulósicos.
15. El método de la reivindicación 14, en donde la mezcla de 2 o más polímeros comprende HPMC y HPMCAS.
16. El método de la reivindicación 1, en donde la mezcla comprende además uno o más polímeros presentes en una cantidad de desde 30% a 70% en peso en la dispersión sólida.

BM_RAC/BOGDMS-#1286089-V1-P2008_000410-CAPITULO_REIVINDICATORIO_DIVISIONAL.DOCX

La Comunidad de Massachussets

William Francis Galvin
Secretario de la comunidad

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por: LISA ROMANO
3. Que actúa en calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello/timbre de: el Estado de Massachusetts
Cuya comisión expira en: Mayo 8, 2009

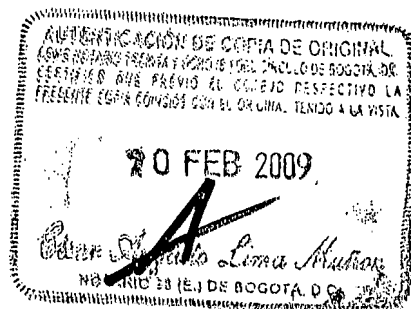
CERTIFICA

5. En Boston, Massachussets
6. El: 18 Diciembre, 2008
7. Por: el Secretario de la comunidad
8. NO. 1351919
9. Sello/Timbre:
10. Firma:

Gran sello de la comunidad

Aparece sello

Aparece firma
William Francis Galvin
Secretario de la comunidad



Gustavo A. Herrer M.A.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

La Comunidad de Massachussets
Condado de Middlesex

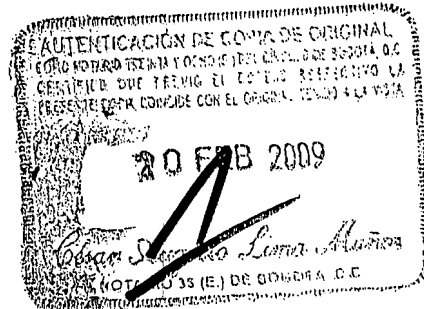
Este día 11 de Diciembre, 2008, ante mí, el notario público.
Abajo firmante, compareció Stephen Nesbitt y probó con
evidencia de identificación a satisfacción que es: [x]
reconocimiento de identidad personal, [] licencia de
conducción, [] otro (por favor identifique) _____, ser
la persona cuyo nombre firma este documento, y quien juró o
afirmó ante mí que los contenidos de ese documento son
verdaderos y exactos a su leal saber y entender.

(Aparece firma)

Notario Público: Lisa M. Romano
Mi Comisión Expira: May 8, 2009

Aparece sello seco

Lisa M. Romano
Notario Público:
Mi Comisión Expira:
May 8, 2009
Comunidad de Massachussets



Gustavo A. Lopez M.B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

186

120
119PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Domiciliada en

130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139, Estados Unidos de
América

Declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

Con domicilio en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C.,
Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la
protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la
competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los
● nos apoderados para que me (nos) representen ante
cualesquiera autoridades o persona, ejerzan o no
jurisdicción, especialmente ante las de la AUTENTICACIÓN DE COPIA DE ORIGINAL
administrativo, contencioso-administrativo y judicial, CAS
como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente
a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, d
invención, modelos de utilidad, diseños industriales,
esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades
vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen,
nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de
dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o

Gustavo A. Pérez M. 2a
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

187

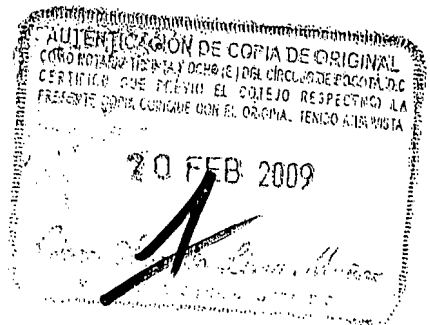
137
120

domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelación, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 11 días del mes de Diciembre de 2008



(Aparece firma)

Firma de la persona que firma el Poder

Gustavo A. H. M. B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

188

132
121CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A los 11 días del mes de Diciembre de 2008, el
suscrito Notario **LISA ROMANO**

DA FE

1. Que

Mayor y domiciliado en

Suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad
legal para el otorgamiento.3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de

De la persona jurídica

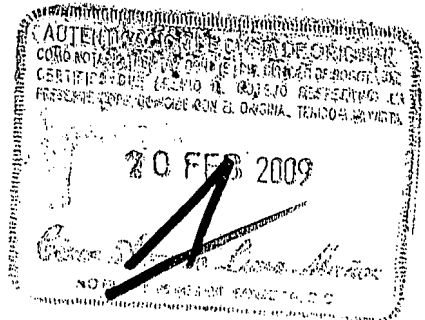
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

4. Que la persona jurídica

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Con sede en

130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139, Estados Unidos de
América



Gustavo A. Lopez M.A.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice

189 133 m

Está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

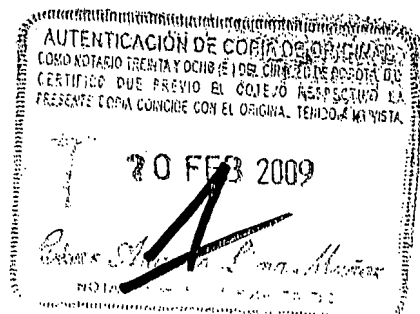
(Por favor indique aquí los documentos tal como los artículos de incorporación, por ley o resolución de la Junta Directiva y sus fechas, sobre las cuales el notario basa el otorgamiento de la certificación)

(Aparece firma)

Aparece sello seco

Lisa M. Romano
Notario Público:
Mi Comisión Expira:
May 8, 2009
Comunidad de Massachussets

El Notario Público



Gustavo A. Lopez M.B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

190
124
123

7

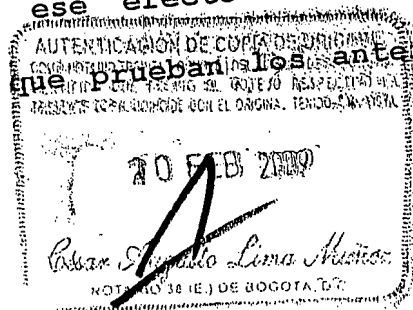
INSTRUCCIONES PARA LEGALIZACIÓN: La firma del funcionario corporativo que emite el poder a nombre de la compañía, se debe autenticar por medio de una Certificación Notarial como la incluida aquí. Luego se debe autenticar La firma del Notario utilizando uno de los dos procedimientos siguientes:

(i) ser apostillado, conforme a la convención de la Apostilla;

o si la apostilla no es viable o conveniente:

(ii) siga la cadena normal de la autenticación que conduce a la legalización del documento por el Cónsul Colombiano (la cadena normal es que la firma del Notario se autentique por el Secretario de Condado; algunas veces el Cónsul legaliza la firma del Secretario; otras veces la firma del secretario tendrá que ser legalizada primero por el Secretario del respectivo Estado).

Por favor note que es importante que el Notario certifique en el certificado Notarial o en otro documento que la Compañía existe, que está involucrada en actividades compatibles con su propósito corporativo y que la persona que firma el poder está autorizada a hacerlo. Para ese efecto es necesario mostrar al Cónsul los documentos que prueban los anteriores hechos.



Gustaf A. Bente M. B.
Official Translator and Interpreter
Resolution 264 Ministry of Justice
1991

135
224
191

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by: Lisa Romano
3. acting in the capacity of: Notary Public
4. bears the seal/stamp of: the State of Massachusetts
whose commission expires on: May 8, 2009

Certified

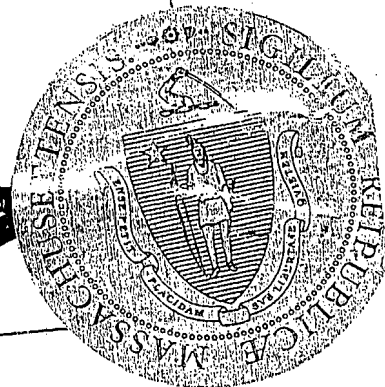
6. the: 18 December, 2008

5. at: Boston, Massachusetts
7. by: the Secretary of the Commonwealth
8. No.: 1351919
9. Seal/stamp:

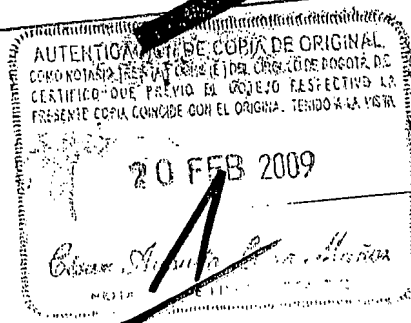
Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



prepared by CRaulinaitis



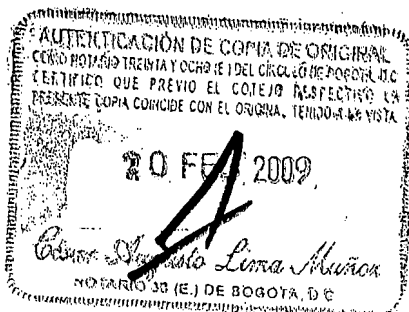
136
125
192

Commonwealth of Massachusetts
County of Middlesex

On this 11th day of December, 2008, before me, the undersigned notary public, personally appeared Stephen Nesbitt and proved to me through satisfactory evidence of identification which was/were: ☒ personal knowledge of identity, ☐ a driver's license, ☐ other (please identify) _____, to be the person whose name is signed on this document, and who swore or affirmed to me that the contents of the document are truthful and accurate to the best of his knowledge and belief.

Lisa Romano

Notary Public: Lisa M. Romano
My Commission Expires: May 8, 2009





VPI/06-11
Baker & McKenzie Colom
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia
NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

193

137
126

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

domiciled in

130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139, United Staets
of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D.
C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain
the protection of my (our) industrial property and against the
unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent me (us) before any authorities or persons,
with or without jurisdiction, specially those administrative,
Arbitration Court, in all matters concerning the following: a)
Obtainment of patents, utility models, industrial designs,
integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the
registration of trademarks, denominations of origin, commercial
names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal,
assignments, change of name or domicile, voluntary
cancellation; and the registration of licenses of use of the above
rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair
competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary
injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus,
the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an
administrative processes relating to those rights. And that in all
the above matters they may substitute this Power of Attorney,
compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist,
cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives
without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this
company by the aforementioned attorneys with respect to the
mentioned matters.

Done and subscribed in

On the

11th

day of December of 2008

Signature of the person issuing the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

domiciliada en

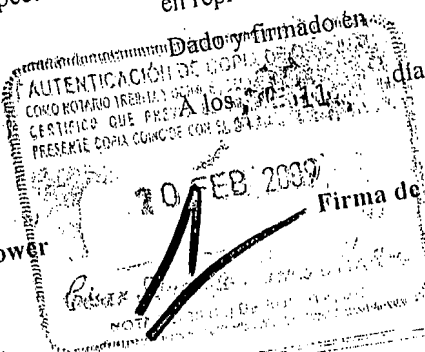
130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139, Estados Unidos
de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C.,
Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la
protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la
competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos
apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera
autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y
judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes
de invención, modelos de utilidad, diseños industriales,
esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades
vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen,
nombres comerciales, enseññas, lemas comerciales y nombres de
dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o
domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de
uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del
consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones,
nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de
licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en
general procesos civiles, penales, administrativos relacionados
con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba
determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,
admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar,
y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en lo
mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados
en representación de ésta sociedad.



Dado y firmado en
días del mes de diciembre de 2008

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

his 11th day of December
the undersigned Notary Lisa Romano

CERTIFIES

Name of the person issuing the power

Legal age and domiciled in

Address, city, state, country

his hand on the foregoing document.

the grantor is to me personally known and that he/she has
capacity to execute the instrument.

the grantor has executed the foregoing document as
Chief patent Counsel
Position of the person issuing the Power

the judicial person VERTEX PHARMACEUTICALS
INCORPORATED

the judicial person VERTEX PHARMACEUTICALS
INCORPORATED

ing its home office in

0 Waverly Street, Cambridge, MA 02139, United Staets of
America.

duly organized, has present legal existence and that the
poses which the power of attorney is granted are within
scope of its corporate purposes.

at the grantor has in fact the referred to authority and that
her representation is legal.

at I have based certifications 3, 4 and 5 above on the
following authentic documents for such purpose exhibited to me
in which I mention specifically, giving their dates and their
origin or source: Certificate of Vote, May 6, 2004
Please indicate here the documents such as the articles of
incorporation, by laws or resolution from the Board of
directors and their dates, on which the notary relied to
make the certification)

Lisa M. Romano
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 11 días del mes de diciembre
de 2008, el suscrito Notario

1 Que DA FE
Stephen Nesbitt

mayor y domiciliado en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de Jefe/Abogado de Patentes

de la persona jurídica VERTEX
PHARMACEUTICALS
INCORPORATED

4 Que la persona jurídica VERTEX
PHARMACEUTICALS
INCORPORATED

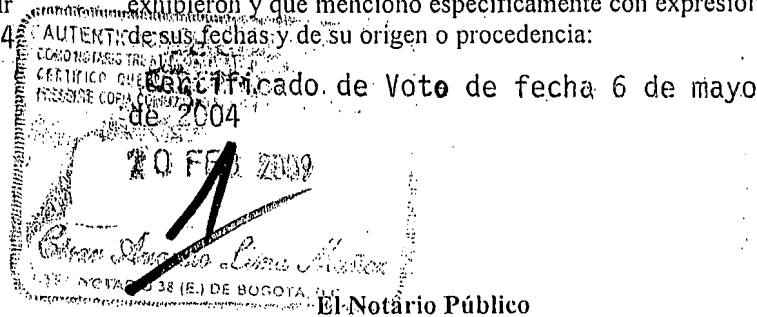
con sede en

130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139, Estados
Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal
actual y que el acto para el cual se otorga el poder está
comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me
exhibieron y que menciono específicamente con expresión
de sus fechas y de su origen o procedencia:



195

139
178

LEGALIZATION INSTRUCTIONS: The signature of the corporate official issuing the power in the name of the company. Should be authenticated by means of a Notarial Certification as the one enclosed herewith. The Notary's signature should then be authenticated using one of the two following procedures:

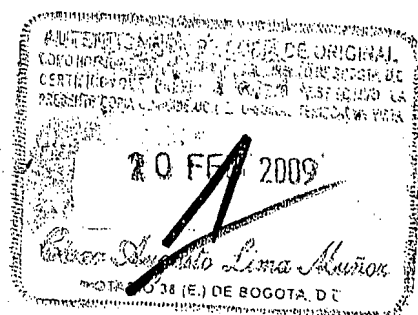
(i) be apostilled, pursuant to the convention of the Apostille;

or if apostille is not available or convenient:

(ii) follow the normal chain of the authentication leading to the legalization of the document by the Colombian Consul (the normal chain is that the Notary's signature is authenticated by the Country Clerk; sometimes the Consul legalizes the signature of the Clerk; other times the clerk's signature will have to first be legalized by the Secretary of the respective State).

Please note that it is important that the Notary certifies in the Notarial certificate or in other paper that the Company exists, that it is engaged in activities compatible with its corporate purposes and that the person who signs the power of attorney is authorized to do so. To that effect it is necessary to show to the Consul the documents proving the above facts.

BOGMRII/BOGDMS-#129701-VI.DOC



1012/017

130
129

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 118535

Bogotá D.C., Noviembre 15 de 2012 - 17:24:19

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	493500932	14/11/2012	111.669.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-099603-00006-0000

Fecha: 2012-11-23 17:03:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 141

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-099603-A-00000-0000

Fecha: 2012-12-14 11:43:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 15 de 2012 - 17:24:37

~~130~~
130

