

Industria y Comercio

SUPER D E N C I A



Organización y Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organización y Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

NOV 3 / 11 PCT

08-99603

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO « COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS »

55. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

DOMICILIO ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., SEPTIEMBRE 19, 2008

1/2

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-099603- -00000-0000

Fecha: 2008-09-19 16:36:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 162

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

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

IDENTIFICACION

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
Publicación Internacional No. WO/2007/109605

Fecha 19-MAR-07
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

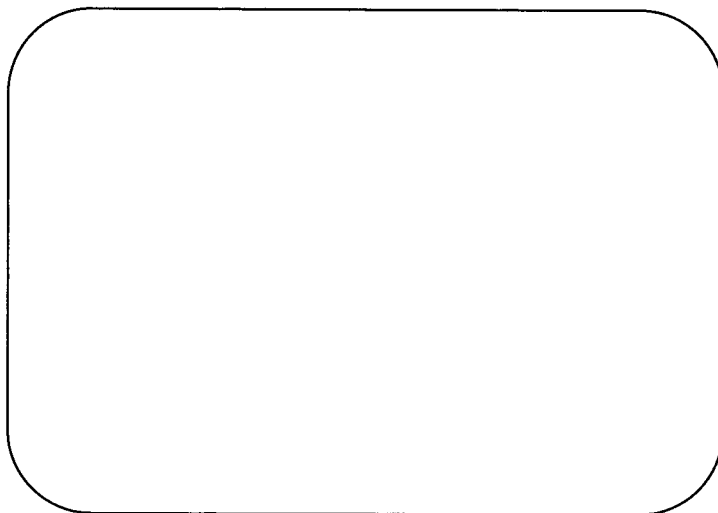
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Varios solicitud internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-099603- -00000-0000

Fecha: 2008-09-19 16:36:44

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 162

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 61,900
FECHA : AGOSTO 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79632243	01/08/2008	28,350,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 September 2007 (27.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/109605 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 38/05 (2006.01) A61K 9/12 (2006.01)

(74) Agents: MYERS, Louis et al.; P.O. Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/064294

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 19 March 2007 (19.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/784,275 20 March 2006 (20.03.2006) US
60/871,692 22 December 2006 (22.12.2006) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US]; 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BITTORF, Kevin, John [CA/US]; 255 Washington Street, Cambridge, MA 02139 (US). KATSTRA, Jeffrey, P. [US/US]; 588 E. Third Street, Apt. #3, South Boston, MA 02127 (US). GASPAR, Filipe [PT/PT]; Avenida dos Aliados, n° 3 Casa 26, P-2780-308 Oeiras (PT).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2007/109605 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: Methods of spray drying are described.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of spray drying a drug, the method comprising forming or providing a mixture of the drug in a solvent system that comprises a solvent or combination of components where at least one solvent is a non-volatile solvent to form a mixture of the drug and solvent, and spray-drying the mixture to obtain amorphous drug product, with the proviso that the drug is other than N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide.
2. The method of claim 1, wherein the mixture comprises a solution or a suspension.
3. The method of claim 1, wherein the drug is a small molecule drug, for example a drug having a molecular weight of less than about 1000 daltons.
4. The method of claim 1, wherein the drug is a poorly soluble drug.
5. The method of claim 1, wherein the drug is selected from one of the following classifications: analgesics, anti-inflammatory agents, antihelminthics, anti-arrhythmic agents, anti-bacterial agents, anti-viral agents, anti-coagulants, anti-depressants, anti-diabetics, anti-epileptics, anti-fungal agents, anti-gout agents, anti-hypertensive agents, anti-malarials, anti-migraine agents, anti-muscarinic agents, anti-neoplastic agents, erectile dysfunction improvement agents, immunosuppressants, anti-protozoal agents, anti-thyroid agents, anxiolytic agents, sedatives, hypnotics, neuroleptics, β -blockers, cardiac inotropic agents, corticosteroids, diuretics, anti-parkinsonian agents, gastrointestinal agents, histamine receptor antagonists, keratolytics, lipid regulating agents, anti-anginal agents, Cox-2 inhibitors, leukotriene inhibitors, macrolides, muscle relaxants, nutritional agents, opiod analgesics, protease inhibitors, sex hormones, stimulants, muscle relaxants, anti-osteoporosis agents, anti-obesity agents, cognition enhancers, anti-urinary incontinence agents, nutritional oils, anti-benign prostate hypertrophy agents, essential fatty acids, or non-essential fatty acids.
6. The method of claim 1, wherein the drug comprises an anti-viral agent.
7. The method of claim 6, wherein the anti-viral agent is used to treat Hepatitis C (HepC).

8. The method of claim 7, wherein the anti-viral agent comprises a HepC protease inhibitor.

9. The method of claim 8, wherein the HepC protease inhibitor comprises VX-950.

5 10. The method of claim 1, wherein the solvent system comprises a combination of components comprising at least one non-volatile solvent.

11. The method of claim 10, wherein the combination of components comprises a volatile solvent and a non-volatile solvent.

10 12. The method of claim 11, wherein the volatile solvent comprises methylene chloride, acetone, chloroform, or THF.

13. The method of claim 11, wherein the non-volatile solvent comprises glacial acetic acid, DMSO, DMF, or water.

14. The method of claim 11, wherein the non-volatile solvent is present in an amount of from about 0.1% to about 20% by wt.

15 15. The method of claim 11, wherein the solvent system comprises a combination of volatile solvents with a non-volatile solvent.

16. The method of claim 15, wherein the volatile solvents comprise methylene chloride and acetone.

20 17. The method of claim 15, wherein the non-volatile solvent comprises glacial acetic acid.

18. The method of claim 15, wherein the solvent system comprises methylene chloride, acetone, and glacial acetic acid.

25 19. The method of claim 18, wherein the solvent system comprises from about 40% to about 80% methylene chloride, from about 20% to about 35% acetone, and from about 0.1% to about 15% glacial acetic acid.

20. The method of claim 15, wherein the non-volatile solvent comprises water.

21. The method of claim 15, wherein the solvent system comprises methylene chloride, acetone, and water.

30 22. The method of claim 21, wherein the solvent system comprises from about 40% to about 80% methylene chloride, from about 20% to about 35% acetone, and from about 0.1% to about 15% water.

000007

23. The method of claim 1, wherein the solvent system comprises glacial acetic acid.

24. The method of claim 1, wherein the solvent system comprises water.

25. The method of claim 1, wherein the mixture comprises a surfactant.

5 26. The method of claim 25, wherein the surfactant comprises sodium lauryl sulfate (SLS) or Vitamin E or a derivative thereof.

27. A method of forming a solid dispersion that comprises a drug and one or more polymers, the method comprising forming or providing a mixture of the drug and the one or more polymers in a solvent or combination of solvents wherein at least one
10 solvent is a non-volatile solvent to form a mixture of the drug, one or more polymers and solvent; and spray-drying the mixture to obtain a solid dispersion.

28. The method of claim 27, wherein the mixture is a solution or a suspension.

29. The method of claim 27, wherein the solid dispersion is an amorphous solid dispersion.

15 30. The method of claim 27, wherein the mixture comprises one or more water-soluble polymer or partially water-soluble polymer.

31. The method of claim 30, wherein the water-soluble or partially water-soluble polymer is a cellulose derivative; ethylcellulose; polyvinylpyrrolidones (PVP); a polyethylene glycol (PEG); a polyvinyl alcohol (PVA); an acrylate; or a cyclodextrin or
20 copolymer and derivative thereof.

32. The method of claim 30, wherein the water-soluble or partially water-soluble polymer is hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).

33. The method of claim 27, wherein the mixture comprises a pH-dependent enteric polymer.

25 34. The method of claim 33, wherein the pH-dependent enteric polymer is a cellulose derivative; a hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP); hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS); carboxymethylcellulose (CMC) or a salt thereof; cellulose acetate trimellitate (CAT); hydroxypropylcellulose acetate phthalate (HPCAP); hydroxypropylmethyl-cellulose acetate phthalate
30 (HPMCAP); methylcellulose acetate phthalate (MCAP); or a polymethacrylate.

000003

35. The method of claim 34, wherein the polymer is hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS).

36. The method of claim 27, wherein the mixture comprises an insoluble cross-linked polymer.

5 37. The method of claim 27, wherein the mixture comprises a polyvinylpyrrolidone (PVP).

38. The method of claim 27, wherein the mixture comprises a mixture of two or more polymers.

10 39. The method of claim 38, wherein the mixture of two or more polymers comprises two cellulosic polymers.

40. The method of claim 39, wherein the mixture of two or more polymers comprises HPMC and HPMCAS.

41. The method of claim 27, wherein the one or more polymers are present in an amount of from about 30% to about 70% by weight in the solid dispersion.

15 42. The method of claim 27, wherein the drug is a small molecule drug, for example a drug having a molecular weight of less than about 1000 daltons.

43. The method of claim 27, wherein the drug is a poorly soluble drug.

44. The method of claim 27, wherein the drug is selected from one of the following classifications: analgesics, anti-inflammatory agents, antihelminthics, anti-arrhythmic agents, anti-bacterial agents, anti-viral agents, anti-coagulants, anti-depressants, anti-diabetics, anti-epileptics, anti-fungal agents, anti-gout agents, anti-hypertensive agents, anti-malarials, anti-migraine agents, anti-muscarinic agents, anti-neoplastic agents, erectile dysfunction improvement agents, immunosuppressants, anti-protozoal agents, anti-thyroid agents, anxiolytic agents, sedatives, hypnotics, 20 neuroleptics, β -blockers, cardiac inotropic agents, corticosteroids, diuretics, anti-parkinsonian agents, gastro-intestinal agents, histamine receptor antagonists, keratolyptics, lipid regulating agents, anti-anginal agents, Cox-2 inhibitors, leukotriene inhibitors, macrolides, muscle relaxants, nutritional agents, opiod analgesics, protease inhibitors, sex hormones, stimulants, muscle relaxants, anti-osteoporosis agents, anti-obesity agents, cognition enhancers, anti-urinary incontinence agents, nutritional oils, 30 anti-benign prostate hypertrophy agents, essential fatty acids, or non-essential fatty acids.

45. The method of claim 27, wherein the drug comprises an anti-viral agent.
46. The method of claim 45, wherein the anti-viral agent is used to treat Hepatitis C (HepC).
47. The method of claim 46, wherein the anti-viral agent comprises a HepC protease inhibitor.
48. The method of claim 47, wherein the HepC protease inhibitor comprises VX-950.
49. The method of claim 27, wherein the solvent or combination of solvents comprises a combination of components comprising at least one non-volatile solvent.
50. The method of claim 49, wherein the combination of components comprises a volatile solvent and a non-volatile solvent.
51. The method of claim 50, wherein the volatile solvent comprises methylene chloride, acetone, chloroform, or THF.
52. The method of claim 50, wherein the non-volatile solvent comprises glacial acetic acid, DMSO, DMF, or water.
53. The method of claim 50, wherein the non-volatile solvent is present in an amount of from about 0.1% to about 20% by wt.
54. The method of claim 50, wherein the solvent system comprises a combination of volatile solvents with a non-volatile solvent.
55. The method of claim 54, wherein the volatile solvents comprise methylene chloride and acetone.
56. The method of claim 54, wherein the non-volatile solvent comprises glacial acetic acid.
57. The method of claim 54, wherein the solvent or combination of solvents comprises methylene chloride, acetone, and glacial acetic acid.
58. The method of claim 57, wherein the solvent or combination of solvents comprises from about 40% to about 80% methylene chloride, from about 20% to about 35% acetone, and from about 0.1% to about 15% glacial acetic acid.
59. The method of claim 54, wherein the non-volatile solvent comprises water.
60. The method of claim 54, wherein the solvent or combination of solvents comprises methylene chloride, acetone, and water.

61. The method of claim 60, wherein the solvent or combination of solvents comprises from about 40% to about 80% methylene chloride, from about 20% to about 35% acetone, and from about 0.1% to about 15% water.

5 62. The method of claim 27, wherein the solvent or combination of solvents comprises glacial acetic acid.

63. The method of claim 27, wherein the solvent or combination of solvents comprises water.

64. The method of claim 27, wherein the mixture comprises a surfactant.

10 65. The method of claim 64, wherein the surfactant comprises sodium lauryl sulfate (SLS) or Vitamin E or a derivative thereof.

66. A process comprising

- a) forming or providing a mixture of a poorly water soluble drug, one or more polymers, and a solvent system comprising at least one non-volatile solvent; and
 - b) spray-drying the mixture to form a solid dispersion comprising a poorly water
- 15 soluble drug to obtain a solid dispersion of the drug.

67. The method of claim 66, wherein the one or more polymers comprise one or more water-soluble polymer or partially water-soluble polymer.

20 68. The method of claim 67, wherein the water-soluble or partially water-soluble polymer is a cellulose derivative; ethylcellulose; polyvinylpyrrolidones (PVP); a polyethylene glycol (PEG); a polyvinyl alcohol (PVA); an acrylate; or a cyclodextrin or copolymer and derivative thereof.

69. The method of claim 67, wherein the water-soluble or partially water-soluble polymer is hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).

25 70. The method of claim 66, wherein the one or more polymers comprise a pH-dependent enteric polymer.

71. The method of claim 70, wherein the pH-dependent enteric polymer is a cellulose derivative; a hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP); hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS); carboxymethylcellulose (CMC) or a salt thereof; cellulose acetate trimellitate (CAT); hydroxypropylcellulose acetate phthalate (HPCAP); hydroxypropylmethyl-cellulose acetate phthalate (HPMCAP); methylcellulose acetate phthalate (MCAP); or a polymethacrylate.

30

00011

72. The method of claim 71, wherein the polymer is hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS).

73. The method of claim 66, wherein the one or more polymers comprise an insoluble cross-linked polymer.

5 74. The method of claim 66, wherein the one or more polymers comprise a polyvinylpyrrolidone (PVP).

75. The method of claim 66, wherein the mixture comprises a mixture of two or more polymers.

10 76. The method of claim 75, wherein the mixture of two or more polymers comprises two cellulosic polymers

77. The method of claim 76, wherein the mixture of two or more polymers comprises HPMC and HPMCAS.

78. The method of claim 66, wherein the one or more polymers are present in an amount of from about 30% to about 90% by weight in the solid dispersion.

15 79. The method of claim 66, wherein the drug is a small molecule drug, for example a drug having a molecular weight of less than about 1000 daltons.

80. The method of claim 66, wherein the drug is selected from one of the following classifications: analgesics, anti-inflammatory agents, antihelminthics, anti-arrhythmic agents, anti-bacterial agents, anti-viral agents, anti-coagulants, anti-depressants, anti-diabetics, anti-epileptics, anti-fungal agents, anti-gout agents, anti-hypertensive agents, anti-malarials, anti-migraine agents, anti-muscarinic agents, anti-neoplastic agents, erectile dysfunction improvement agents, immunosuppressants, anti-
20 protozoal agents, anti-thyroid agents, anxiolytic agents, sedatives, hypnotics, neuroleptics, β -blockers, cardiac inotropic agents, corticosteroids, diuretics, anti-parkinsonian agents, gastro-intestinal agents, histamine receptor antagonists, keratolytics, lipid regulating agents, anti-anginal agents, Cox-2 inhibitors, leukotriene inhibitors, macrolides, muscle relaxants, nutritional agents, opiod analgesics, protease inhibitors, sex hormones, stimulants, muscle relaxants, anti-osteoporosis agents, anti-obesity agents, cognition enhancers, anti-urinary incontinence agents, nutritional oils,
25 anti-benign prostate hypertrophy agents, essential fatty acids, or non-essential fatty acids.
30

81. The method of claim 66, wherein the drug comprises an anti-viral agent.

00012

82. The method of claim 81, wherein the anti-viral agent is used to treat Hepatitis C (HepC).

83. The method of claim 82, wherein the anti-viral agent comprises a HepC protease inhibitor.

5 84. The method of claim 83, wherein the HepC protease inhibitor comprises VX-950.

85. The method of claim 66, wherein the solvent system comprises a combination of components comprising at least one non-volatile solvent.

10 86. The method of claim 85, wherein the solvent system comprises a volatile solvent and a non-volatile solvent.

87. The method of claim 86, wherein the volatile solvent comprises methylene chloride, acetone, chloroform, or THF.

88. The method of claim 86, wherein the non-volatile solvent comprises glacial acetic acid, DMSO, DMF, or water.

15 89. The method of claim 86, wherein the non-volatile solvent is present in an amount of from about 0.1% to about 20% by wt.

90. The method of claim 86, wherein the solvent system comprises a combination of volatile solvents with a non-volatile solvent.

20 91. The method of claim 90, wherein the volatile solvents comprise methylene chloride and acetone.

92. The method of claim 91, wherein the solvent system comprises a percent weight ratio of methylene chloride to acetone to non-volatile solvent of about 75:24:1.

93. The method of claim 90, wherein the non-volatile solvent comprises glacial acetic acid.

25 94. The method of claim 90, wherein the solvent system comprises methylene chloride, acetone, and glacial acetic acid.

95. The method of claim 94, wherein the solvent system comprises from about 40% to about 80% methylene chloride, from about 20% to about 35% acetone, and from about 0.1% to about 15% glacial acetic acid.

30 96. The method of claim 90, wherein the non-volatile solvent comprises water.

97. The method of claim 90, wherein the solvent or combination of solvents comprises methylene chloride, acetone, and water.

98. The method of claim 97, wherein the solvent or combination of solvents comprises from about 40% to about 80% methylene chloride, from about 20% to about 5 35% acetone, and from about 0.1% to about 15% water.

99. The method of claim 66, wherein the solvent or combination of solvents comprises glacial acetic acid.

100. The method of claim 66, wherein the solvent or combination of solvents comprises water.

10 101. The method of claim 66, wherein the mixture comprises a surfactant.

102. The method of claim 101, wherein the surfactant comprises sodium lauryl sulfate (SLS) or Vitamin E or a derivative thereof.

103. A process for preparing a solid dispersion of VX-950, the process comprising:

- 15 a) forming or providing a solution of VX-950, a cellulosic polymer, and a solvent, wherein the solvent comprises at least one non-volatile solvent component;
b) spray-drying the mixture to form a solid amorphous dispersion comprising VX-950 and the cellulosic polymer.

20 104. A process for preparing a solid dispersion of VX-950, the process comprising

- a) forming or providing a mixture of VX-950, at least one cellulosic polymer, and a solvent wherein the solvent comprises glacial acetic acid; and
b) spray-drying the mixture to form a solid dispersion comprising VX-950.

25 105. A process for preparing a solid dispersion of VX-950, the process comprising

- a) forming or providing a mixture of VX-950, at least one cellulosic polymer, and a solvent wherein the solvent comprises water; and
b) spray-drying the mixture to form a solid dispersion comprising VX-950.

106. A product made by the process of claim 1.

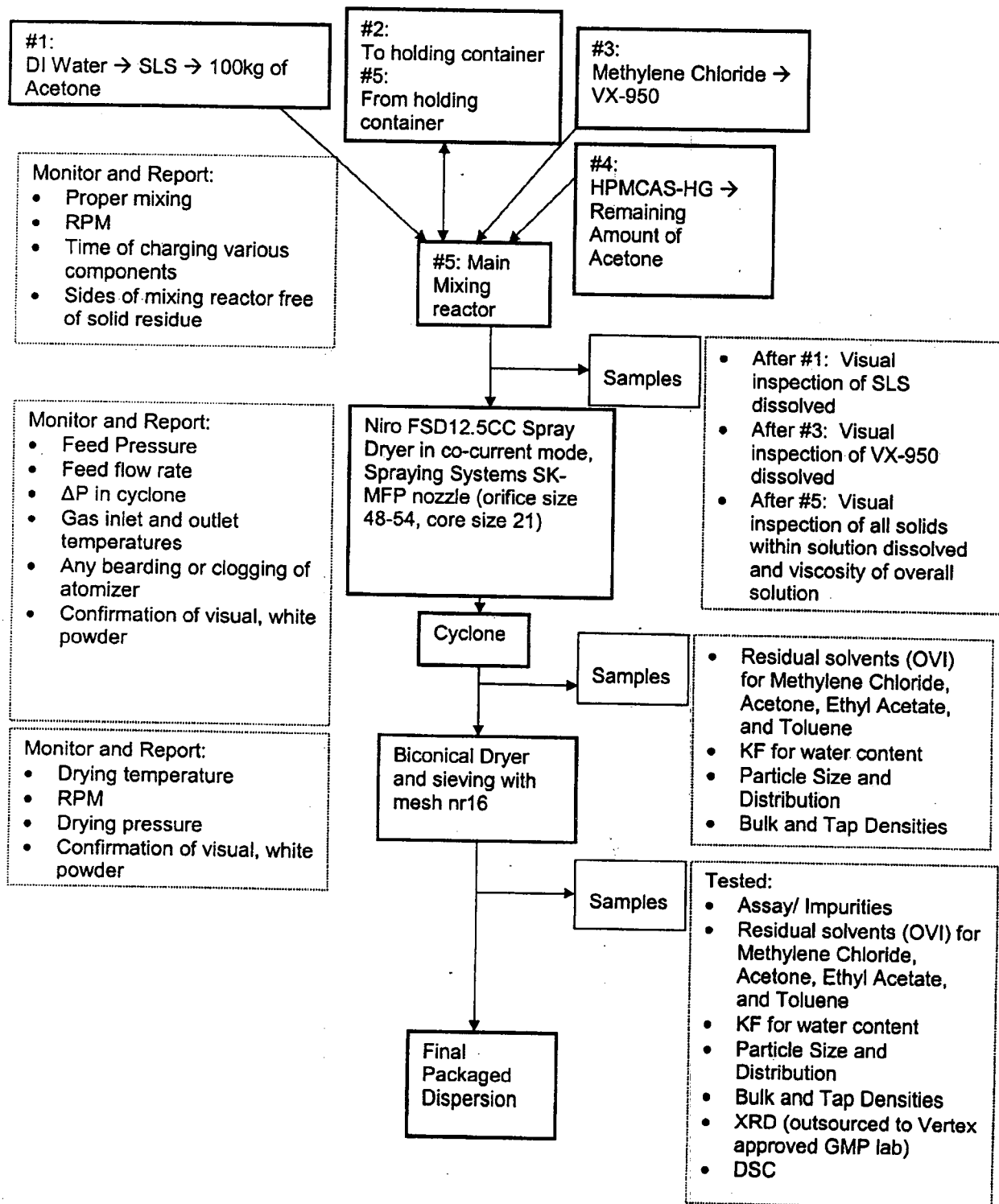
30 107. A product made by the process of claim 27.

108. A product made by the process of claim 66.

63014

- 109. A product made by the process of claim 103.
- 110. A product made by the process of claim 104.
- 111. A product made by the process of claim 105.

FIG. 1



03016

FIG. 2

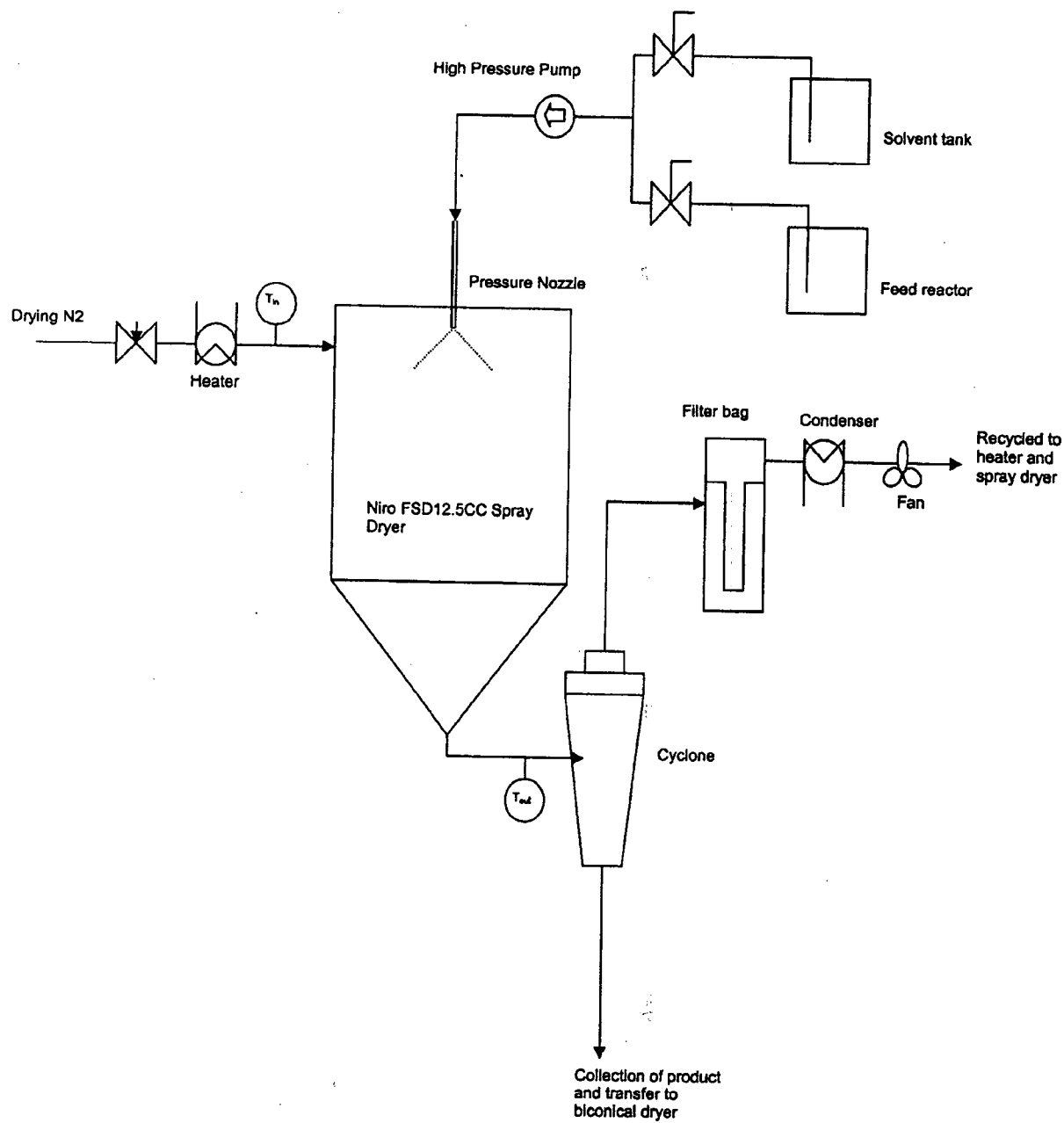


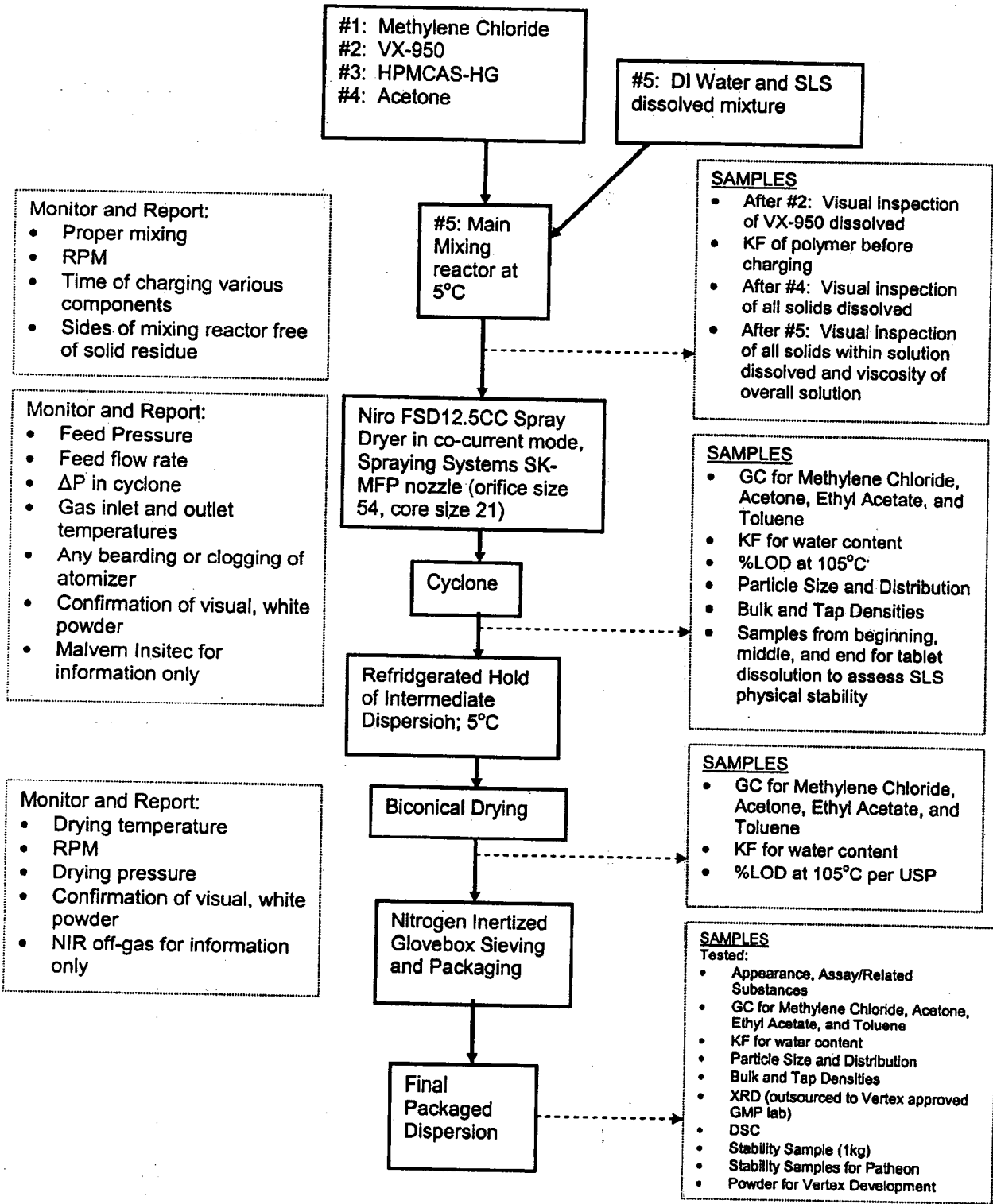
FIG. 3

°C	bar	cmH ₂ O	°C	SS Sk-MFP	wt%	microns	span	g/cc	g/cc	tap density	LOD	kg/hr	%w/w	ppm	ppm	Acetone
Outlet Temperature	Feed Pressure	Cyclone Pressure	Condenser Setpoint Temp	Nozzle	Solids Loading	PS		bulk density				Solution Feedrate	KF	DCM		
30	40	12	-3	50/21	17	106.2	1.52	0.4	0.5	10.03	183	0.63	108628	29701		
50	20	12	-3	50/21	17	80.88	1.98	0.23	0.27	7.02	130	1.36	59090	21140		
50	40	12	-3	54/21	17	58.96	1.96	0.22	0.28	6.28	142	0.63	49452	14469		
30	20	12	-3	54/21	17	93.84	1.87	0.35	0.45	10.27	103	1.04	45626	11640		
40	30	12	-3	54/21	17	75.5	1.86	0.31	0.38	8.1	124	0.67	60395	16483		
40	30	12	-3	54/21	17	78.75	1.72	0.3	0.38	8.68	124	0.63	68464	21373		
40	30	12	-3	54/21	12	66.71	1.74	0.33	0.43	7.26	124	0.74	55802	127		
40	30	12	-3	54/21	12	63.09	1.8	0.34	0.44	8.09	124	0.74	54704	14323		
50	20	12	-3	54/21	12	64.98	1.84	0.25	0.32	6.59	99	0.55	23645	7310		
30	40	12	-3	54/21	12	66.51	1.71	0.39	0.51	9.89	142	0.85	42078	9485		
30	20	12	-3	50/21	12	86.71	2.06	0.4	0.53	11.3	183	0.63	80579	19275		
50	40	12	-3	50/21	12	52.8	2.11	0.25	0.32	6.42	185	0.63	20805	6340		
30	30	12	-3	54/21	17	95.53	1.59	0.35	0.46	10.41	103		99084	28431		
30	40	12	-10	52/21	15	95.26	1.45	0.34	0.45	8.96	160	0.71	52975	24399		
40	30	12	-10	52/21	15	89.89	1.71	0.28	0.36	7.01	137	0.6	41192	21435		
30	30	12	-10	52/21	13	114.29	1.5	0.33	0.41	10.51	136	0.57	55576	31638		
40	40	12	-10	52/21	13	94.09	1.68	0.27	0.34	8.2	155	0.43	41051	26826		
30	50	12	-10	54/21	15	71.81	1.56	0.34	0.47	8.32	155		43413	13946		
30	30	12	-10	54/21	15	83.31	1.55	0.34	0.44	6.98	123		60819	21951		
26	50	12	-10	54/21	15	68.75	1.63	0.37		10.02	155		53482	16955		
26	30	12	-10	54/21	15	86.91	1.52	0.4	0.54	10.78	122		79148	27092		
28	40	12	-10	54/21	15	75.17	1.65	0.37	0.48	8.67	141		69673	21067		
40	25	10	-10	52/21	20	110.61	1.87	0.27	0.33	8.7	132					
40	50	10	-10	52/21	20	93.05	1.91	0.25	0.31	7.96	180					

03918

30	50	10	-10	52/21	20	102.8	1.74	0.33	0.42	7.43	184	.	.	.
30	25	10	-10	52/21	20	146.58	1.86	0.33	0.41	9.6	133	.	.	.
27	70	10	-10	56/21	20	78.18	1.69	0.35	0.46	8.6	150	.	80368	10511
40	25	10	-10	52/21	17	102.27	1.71	0.26	0.31	8.93	130	.	.	.
40	50	10	-10	52/21	17	85.48	1.75	0.27	0.35	9.22	184	.	.	.
30	50	10	-10	52/21	17	104.95	1.51	0.31	0.41	11.4	185	.	.	.
30	25	10	-10	52/21	17	111.22	1.71	0.31	0.4	10.38	131	.	.	.
27	60	10	-10	54/21	17	86.14	1.68	0.33	0.47	10.63	170	.	75835	31366
40	25	10	-10	52/21	15	79.57	1.77	0.26	0.33	9.41	130	.	.	.
40	50	10	-10	52/21	15	67.06	1.79	0.26	0.34	5.94	183	.	.	.
30	50	10	-10	52/21	15	84.18	1.56	0.31	0.43	10.36	183	.	.	.
30	25	10	-10	52/21	15	96.86	1.62	0.31	0.4	10.98	130	.	.	.
23	60	10	-10	54/21	15	110.61	1.87	0.27	0.48	8.7	132	.	69444	27689
23	65	10	-10	54/21	17	93.62	1.34	0.34	0.45	8.5	178	.	.	.
23	65	10	-3	54/21	17	93.42	1.4	0.4	0.5	10.38	178	.	.	.
22	65	10	-10	56/21	17	63.52	1.56	0.36	0.49	6.96	146	.	.	.
22	65	10	-3	56/21	17	50.81	1.85	0.39	0.54	8.81	146	.	.	.

FIG. 4



CORRECTED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MYERS, Louis
P.O. Box 1022
Minneapolis, MN 55440-1022
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
24 August 2007 (24.08.2007)Applicant's or agent's file reference
19079-007WO1International application No.
PCT/US2007/064294

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
19 March 2007 (19.03.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

VERTEX PHARMACEUTICALS, INCORPORATED
130 Waverly Street
Cambridge, MA 02139
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
130 Waverly Street
Cambridge, MA 02139
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Lee Sun

Facsimile No. +41 22 338 70 90

e-mail pt12.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 12

Form PCT/IB/306 (October 2005)

I/DC4DX4L20

03021

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MYERS, Louis
P.O. Box 1022
Minneapolis, MN 55440-1022
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
03 August 2007 (03.08.2007)Applicant's or agent's file reference
19079-007WO1International application No.
PCT/US2007/064294International filing date (day/month/year)
19 March 2007 (19.03.2007)**IMPORTANT NOTIFICATION**

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.
130 Waverly Street
Cambridge, MA 02139
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

VERTEX PHARMACEUTICALS, INCORPORATED
130 Waverly Street
Cambridge, MA 02139
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Lee Sun

e-mail pt12.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 12

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Form PCT/IB/306 (October 2005)

I/DCAEVFNNO

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 05 June 2007 (05.06.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 19079-007WO1	
International application No. PCT/US2007/064294	
International filing date (day/month/year) 19 March 2007 (19.03.2007)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 20 March 2006 (20.03.2006)
Applicant VERTEX PHARMACEUTICALS, INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
20 March 2006 (20.03.2006)	60784275	US	29 May 2007 (29.05.2007)
22 December 2006 (22.12.2006)	60871692	US	29 May 2007 (29.05.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Philippe Becamel
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 82 70 Telephone No. +41 22 338 74 12

VPI 06 115COMPOSICIONES 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 pobre
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
20 la forma del fármaco.

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 disolventes. Dichas dispersiones sólidas de fármacos a menudo muestran mejoramiento de la biodisponibilidad cuando se administran por vía oral respecto a composiciones orales que comprenden el fármaco no disperso.

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 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 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 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.

RESUMEN

Los inventores descubrieron que, al variar el disolvente, por ejemplo, que incluye un disolvente no volátil o de alto punto de ebullición, durante el secado por rociado de un fármaco (por ejemplo, VX-950) u 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 algunos casos, que incluyen un disolvente no volátil o de alto punto de ebullición como componente de una mezcla de disolventes 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 algunos casos 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

93028

sistema de disolvente sin un disolvente no volátil o de alto punto de ebullición. En algunos casos, que incluyen un disolvente no volátil o de alto punto de ebullición como componente de una mezcla de disolventes en el proceso de
5 secado 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
10 sólida se puede llevar a cabo, por ejemplo, en una solución homogénea, fundido o suspensión del fármaco y material de matriz seguido de solidificación de la mezcla por enfriamiento o eliminación del disolvente.

En un aspecto, el método incluye un método de secado
15 por rociado de un fármaco (por ejemplo, VX-950) u otro agente terapéutico, el método comprende formar una mezcla del fármaco en un disolvente apropiado o una combinación de disolventes en donde por lo menos un disolvente es un disolvente no volátil o de alto punto de ebullición para
20 formar una mezcla del fármaco y el disolvente y luego secar por rociado la mezcla 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 modalidades, 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 disolvente apropiado o una combinación de disolventes donde por lo menos un disolvente es un disolvente no volátil o de alto punto de ebullición para formar una mezcla del fármaco y disolvente y luego secar la mezcla por 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.

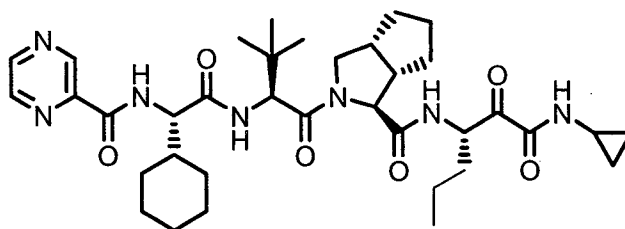
En algunas modalidades, el fármaco es un fármaco de moléculas pequeñas, por ejemplo, un fármaco que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 daltons, por ejemplo, menos de aproximadamente 750 daltons o menos de aproximadamente 500 daltons.

En algunas modalidades, el fármaco es un fármaco pobremente soluble.

El fármaco se puede seleccionar de una de las siguientes clasificaciones: analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensivos, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes mejoradores 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 del receptor de histamina, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiangina, inhibidores de Cox-2, inhibidores de leucotrienos, macrolidos, 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

nutritivos, agentes contra hipertrofia benigna de próstata, ácidos grasos esenciales o ácidos grasos no esenciales.

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



VX-950.

En algunas modalidades, el disolvente es una combinación de componentes disolventes que incluyen por lo menos un disolvente no volátil. Por ejemplo, el disolvente es una combinación de componentes que incluye tanto un disolvente volátil como un disolvente no volátil.

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

Ejemplos de disolventes volátiles incluyen cloruro de metileno, acetona, cloroformo, y THF. Ejemplos de

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

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

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

aproximadamente 3% a aproximadamente 12% de ácido acético glacial).

En algunas modalidades, el sistema de disolvente comprende ácido acético glacial.

5 En algunas modalidades, el sistema de disolvente comprende una combinación de ácido acético glacial con por lo menos un disolvente volátil tales como acetona y/o cloruro de metileno (por ejemplo, una mezcla de cloruro de metileno y acetona).

10 En algunas modalidades, 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 algunas modalidades preferidas, el sistema de
15 disolvente es una combinación de un disolvente volátil o una combinación de disolventes tales como cloruro de metileno y acetona con un disolvente no volátil tal como agua. Por ejemplo, el sistema de disolventes comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de
20 metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de agua (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente 70% de cloruro de metileno, de

aproximadamente 25% a aproximadamente 30% de acetona y de aproximadamente 1% a aproximadamente el 5% de agua).

En algunas modalidades, el sistema de disolvente comprende agua.

5 En algunas modalidades, el sistema de disolvente comprende una combinación de agua con por lo menos un disolvente volátil tales como acetona y/o cloruro de metileno (por ejemplo, una mezcla de cloruro de metileno y acetona).

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

15 En otro aspecto, el método de secado por rociado incluye formar una dispersión sólida de un fármaco (por ejemplo, VX-950) y uno o más polímeros que comprende formar o proveer una mezcla del fármaco y los polímeros en un disolvente apropiado o una combinación de disolventes donde por lo menos un disolvente es un disolvente no volátil o de

20 alto punto de ebullición para formar una mezcla del fármaco, polímeros y disolvente 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 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, 5 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. La mezcla puede ser una solución o una suspensión. En una modalidad preferida, el producto de dispersión sólida es 10 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 más polímeros hidrosolubles o polímeros 15 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; 20 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 modalidades preferidas, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tales como HMPC60SH50,
5 HPMC E50 o HPMCE15.

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

En otra modalidad, el polímero es un polímero insoluble de reticulado, por ejemplo, una polivinilpirrolidona (por ejemplo, Crospovidona).

En otra modalidad, el polímero es polivinilpirrolidona (PVP).

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

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

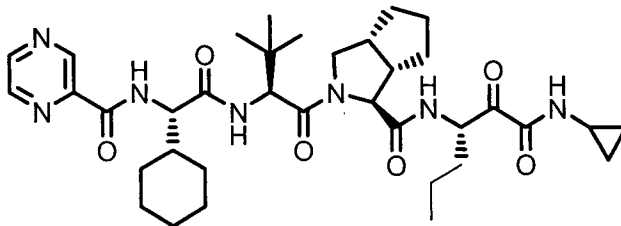
En algunas modalidades, el fármaco es un fármaco de
10 moléculas pequeñas, por ejemplo, un fármaco que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 daltons, por ejemplo, menos de aproximadamente 750 daltons o menos de aproximadamente 500 daltons.

En algunas modalidades, el fármaco es un fármaco
15 pobremente soluble.

El fármaco se puede seleccionar de una de las siguientes clasificaciones: analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos,
20 anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensivos, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes mejoradores de la disfunción

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

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



VX-950.

En algunas modalidades, el disolvente es una combinación de componentes disolventes que incluyen por lo menos un disolvente no volátil. Por ejemplo, el disolvente
5 es una combinación de componentes que incluye tanto un disolvente volátil como un disolvente no volátil.

Ejemplos de disolventes volátiles apropiados incluyen aquellos que disuelven o suspenden el fármaco solo o en combinación con otro codisolvente. En algunos ejemplos
10 preferidos, el disolvente o combinación de disolventes disuelve completamente el fármaco.

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

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

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

En algunas modalidades, 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 algunas modalidades preferidas, el sistema de disolventes es una combinación de un disolvente volátil o una combinación de disolventes tales como cloruro de metileno y acetona con un disolvente no volátil tal como agua. Por ejemplo, el sistema de disolventes comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de

metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de agua (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30% de acetona y de aproximadamente 1% a aproximadamente el 5% de agua).

En algunas modalidades, 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 pobremente soluble en agua (por ejemplo, VX-950), por lo menos un polímero y un sistema de disolventes que comprende por lo menos un disolvente no volátil; y

b) secar la mezcla por rociado para formar una dispersión sólida que comprende un fármaco pobremente 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 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.

5 En algunas modalidades, 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 menos de aproximadamente 500 daltons.

10 El fármaco se puede seleccionar de una de las siguientes clasificaciones: analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, 15 antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensivos, antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes mejoradores de la disfunción eréctil, inmunosupresores, agentes antiprotozoicos, agentes 20 antitiroideos, agentes ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, β -bloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, diuréticos, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina, queratolíticos,

5

10



VX-950.

20

Ejemplos de disolventes volátiles apropiados incluyen aquellos que disuelven o suspenden el fármaco solo o en combinación con otro codisolvente. En algunos ejemplos preferidos, el disolvente o combinación de disolventes
5 disuelve completamente el fármaco.

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

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

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

20 En algunas modalidades preferidas, el sistema de disolventes es una combinación de un disolvente volátil o una combinación de disolventes tales como cloruro de metileno y acetona con un disolvente no volátil tal como ácido acético glacial. Por ejemplo, el sistema de

disolventes comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de ácido acético
5 glacial (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30% de acetona y de aproximadamente 3% a aproximadamente 12% de ácido acético glacial).

10 En algunas modalidades preferidas, la mezcla de disolventes comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de agua (por
15 ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30% de acetona y de aproximadamente 1% a aproximadamente el 5% de agua).

En una modalidad preferida, la mezcla de disolventes
20 comprende una proporción en porcentaje en peso de cloruro de metileno a acetona a disolvente no volátil de aproximadamente 75:24:1.

En algunas modalidades, la mezcla también incluye un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato sódico (SLS) o

Vitamina E o uno de sus derivados (por ejemplo, Vitamina E TPGS).

Ejemplos de polímeros para la dispersión sólida incluyen uno o más polímeros hidrosolubles o polímeros
5 parcialmente hidrosolubles. Los polímeros hidrosolubles o los polímeros parcialmente hidrosolubles incluyen, pero sin limitación, derivados celulósicos (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC)) o etilcelulosa; polivinilpirrolidonas (PVP);
10 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).

15 En algunas modalidades preferidas, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tal como HPMC60SH50, HPMC E50 o HPMCE15.

En algunas modalidades, el polímero es un polímero entérico dependiente de pH. Estos polímeros entéricos
20 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), 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
5 polimetacrilatos (por ejemplo, Eudragit® S).

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

En otra modalidad, el polímero es un polímero
10 insoluble reticulado, por ejemplo, una polivinilpirrolidona
(por ejemplo, Crospovidona).

En otra modalidad, el polímero es polivinilpirrolidona
(PVP).

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

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

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

03050

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

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

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

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

Ejemplos de disolventes volátiles apropiados incluyen aquellos que disuelven o suspenden el fármaco solo o en

combinación con otro codisolvente. En algunos ejemplos preferidos, el disolvente o combinación de disolventes disuelve completamente el fármaco.

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

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

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

En algunas modalidades preferidas, el sistema de disolventes es una combinación de un disolvente volátil o una combinación de disolventes tales como cloruro de metileno y acetona con un disolvente no volátil tal como ácido acético glacial o agua. Por ejemplo, el sistema de disolventes comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de

aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de
aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de ácido acético
glacial (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a
aproximadamente 70% de cloruro de metileno, de
5 aproximadamente 25% a aproximadamente 30% de acetona y de
aproximadamente 3% a aproximadamente 12% de ácido acético
glacial). Por ejemplo, el sistema de disolventes comprende
de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de
metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de
10 acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de
agua (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a
aproximadamente 70% de cloruro de metileno, de
aproximadamente 25% a aproximadamente 30% de acetona y de
aproximadamente 1% a aproximadamente el 5% de agua).

15 En algunas modalidades, 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 algunas modalidades, el disolvente comprende una
20 mezcla de cloruro de metileno, acetona y ácido acético
glacial.

En algunas modalidades, el disolvente comprende una
mezcla de cloruro de metileno, acetona y agua.

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

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

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

La dispersión resultante puede tener, por ejemplo, una
10 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
15 aproximadamente 55, por ejemplo, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50, por ejemplo, de aproximadamente 43 o aproximadamente 47.

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

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

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

b) secar la mezcla por rociado para formar una
5 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
10 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.

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

En algunas modalidades, el disolvente también comprende un disolvente volátil o una combinación de
20 disolventes que disuelven o suspenden el fármaco y el polímero. En algunos ejemplos preferidos, el disolvente o combinación de disolventes disuelve completamente el fármaco y el polímero.

En algunas modalidades preferidas, el disolvente incluye una mezcla de cloruro de metileno y acetona.

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

En algunas modalidades, el disolvente comprende una
10 mezcla de cloruro de metileno, acetona y ácido acético glacial.

En algunas modalidades, el sistema de disolventes comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a
15 aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de ácido acético glacial (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30% de acetona y de aproximadamente 3% a aproximadamente 12% de
20 ácido acético glacial).

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

En algunas modalidades, el disolvente comprende una
10 mezcla de cloruro de metileno, acetona y agua.

En algunas modalidades, el sistema de disolvente comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a
15 aproximadamente 15% de agua (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30% de acetona y de aproximadamente 1% a aproximadamente el 5% de agua).

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

00053

En un aspecto, la descripción proporciona producto preparado por medio de un proceso descrito en la presente. Por ejemplo, una dispersión sólida de un fármaco (por ejemplo, VX-950), tal como una dispersión sólida amorfa de un fármaco (por ejemplo, VX-590). Por ejemplo, se proporciona una dispersión sólida amorfa que incluye un fármaco (por ejemplo, VX-950), por lo menos un polímero y opcionalmente uno o varios tensioactivos mejoradores de la solubilidad (por ejemplo, SLS o Vitamina E 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, por lo menos una porción del fármaco (por ejemplo, VX-950) en la dispersión sólida está en estado amorfo (por ejemplo, por lo menos aproximadamente el 50%, por lo menos aproximadamente el 55%, por lo menos aproximadamente el 60%, por lo menos aproximadamente el 65%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 75%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 98% o por lo menos aproximadamente 99%). En modalidades preferidas, la

00054

dispersión sólida es esencial o sustancialmente libre de fármaco cristalino (por ejemplo, VX-950).

En una modalidad preferida, la dispersión sólida hecha por medio de un proceso descrito en la presente incluye

5 aproximadamente 45% a aproximadamente 85% de VX-950, aproximadamente el 5% a aproximadamente 25% de un polímero de HPMC, tal como HPMC60SH50, aproximadamente el 5% a aproximadamente 30% de un polímero de HPMCAS, tal como HPMCAS-HG y aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de

10 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 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% o aproximadamente 100% del polímero total presente.

15 En una modalidad 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%,

20 aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99% de VX-950 amorfo cuando se almacena a 25° C en un recipiente cerrado hermético al agua, por

ejemplo, un frasco de vidrio color ámbar 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 modalidades, los procesos que implican el secado por rociado se pueden llevar a cabo en presencia de un fluido supercrítico que incluye dióxido de carbono o una mezcla de dióxido de carbono.

Un "fármaco pobremente 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 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 amortiguada. Esta definición incluye, pero sin limitación, fármacos que no tienen esencialmente una solubilidad acuosa (menos de 1,0 µg/ml).

Los detalles de una o varias modalidades 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

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 proporciona las propiedades de las dispersiones sólidas de VX-950 que se secaron por rociado en un sistema de disolventes que contenían agua.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Métodos de secado por rociado

Secado por rociado. Una modalidad de preferencia de la presente invención incluye una dispersión sólida amorfa obtenida por secado por rociado, en donde la mezcla de disolventes del material de inicio incluye por lo menos un disolvente no volátil (por ejemplo, ácido acético glacial o agua). Conforme a ello, en otra modalidad, la presente invención proporciona el secado del producto obtenido por secado por rociado a fin de extraer el disolvente.

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 disolvente apropiado. El secado por rociado es un método
5 que incluye la atomización de una mezcla líquida que contiene, por ejemplo, un sólido y un disolvente, y la extracción del disolvente. La atomización se puede hacer, por ejemplo, a través de una boquilla o en un disco rotatorio.

10 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 disolventes residuales a niveles
15 farmacéuticamente aceptables. En general, el secado por rociado incluye poner en contacto una suspensión o solución líquida altamente dispersa 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
20 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

disolvente 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 disolvente o alternativamente se envía el aire utilizado a un condensador para capturar y potencialmente reciclar el disolvente. 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 0,5% a aproximadamente 30%, (es decir, fármaco más excipientes) con preferencia por lo menos aproximadamente 10%. En algunas modalidades, 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.

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.

La extracción del disolvente 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 microondas, secado por tambor rotatorio o secado por vacío

bicónico (por ejemplo, de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100° C, por ejemplo, aproximadamente 60° C o inferior).

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

El proceso de secado por rocío fluido combina tecnologías de secado por rociado y de secado por lecho fluido. Los polvos aglomerados se obtienen sobre la base
15 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 siguientes etapas. Brevemente, una boquilla de presión, una boquilla de dos fluidos
20 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 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).

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

10 Si bien modalidades de la presente descripción se refiere al uso de disolventes 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 modalidades descritas en la presente.

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

Disolventes

20 En general, hay una relación directa entre densidad aparente/flujo y disolvente residual; cuanto mayor es densidad de masa/mejor flujo, mayor es el disolvente residual. En algunos casos, se pueden manipular el tamaño de partículas y la densidad al variar el tiempo requerido para que la partícula se solidifique y/o seque. Conforme a

ello, la inclusión de un disolvente 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 disolventes que comprende disolventes volátiles 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 modalidades, el sistema de disolventes proporciona partículas que solidifican tras por lo menos aproximadamente 5 segundos, por lo menos aproximadamente 7 segundos, por lo menos aproximadamente 10 segundos, por lo menos aproximadamente 12 segundos, por lo menos aproximadamente 15 segundos, por lo 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 disolvente residual. En una modalidad 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 modalidades para proporcionar efectos óptimos en ciertas dispersiones sólidas de VX-950.

5 En otras modalidades, por ejemplo, mediante HPMCAS como polímero en la dispersión sólida, el secado en lecho fluido a 45° C durante aproximadamente 4 horas fue efectivo para proporcionar niveles aceptables de disolvente residual en el producto final.

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

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

En otras modalidades donde VX-950 se seca por rociado o es sometido a secado por rocío fluido, los disolventes

preferidos incluyen una mezcla de cloruro de metileno, acetona y agua.

En algunos casos, un disolvente puede reaccionar con un material (por ejemplo, un compuesto de interés, por ejemplo, fármaco o agente terapéutico) secado por rociado. En consecuencia, en algunas modalidades, un disolvente 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 pobremente soluble, por ejemplo, VX-950) para formar cetales. Conforme a ello, un disolvente que no reacciona con el compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente 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 disolvente no debe contener un grupo OH o un resto reactivo similar. Debido a la reactividad de ciertos compuestos (por ejemplo, VX-950), un disolvente preferido para el uso en el sistema de disolventes 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 grupos funcionales hidroxilo libres).

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

En algunos casos, el disolvente 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.

En otra modalidad de preferencia, el disolvente no volátil (por ejemplo, agua) tiene mayor densidad de masa.

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

En algunas modalidades preferidas, el disolvente de la mezcla es una combinación de un disolvente volátil o una combinación de disolventes tales como cloruro de metileno y acetona con un disolvente no volátil tal como agua o ácido acético glacial. Por ejemplo, el disolvente de la mezcla comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% de ácido acético glacial (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30% de acetona y de aproximadamente 3% a aproximadamente 12% de ácido acético glacial). Como otro ejemplo, el disolvente de la mezcla comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% de agua (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente 70% de cloruro de metileno, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30% de acetona y de aproximadamente 1% a aproximadamente el 5% de agua). Un ejemplo de relación de porcentaje en peso de cloruro de metileno con acetona y disolvente no volátil (por ejemplo, agua) es 75:24:1.

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

El disolvente, 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 disolvente. 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 disolvente.

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).

Otros parámetros que se pueden variar y optimizar (por ejemplo, en forma análoga) para el proceso de secado por rociado incluyen: elección de disolvente no volátil, porcentaje de disolvente no volátil utilizado, elección de disolventes volátiles, porcentaje de disolventes volátiles usados (por ejemplo, porcentaje total y/o proporción de cada disolvente volátil respecto del otro, si se usa más de un disolvente 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 disolvente para optimizar el tamaño de partícula y la densidad. Por ejemplo, al aumentar la cantidad de un componente de disolvente de alta ebullición (o no volátil) en el disolvente 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 disolvente de alta ebullición (o no volátil) disolvente. También se puede modificar la naturaleza del disolvente de alta ebullición o no volátil según las propiedades deseadas de las partículas dispersas y/o las propiedades del fármaco. Por ejemplo, los disolventes deseables de alta ebullición o no volátiles mejoran la solubilidad del fármaco u otros 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 disolvente ácido orgánico no sería adecuado para un fármaco sensible a ácidos o que tiene un grupo funcional lábil ácido. Los métodos de la presente proveen un tamaño de partícula óptimo y una temperatura de secado
5 óptima.

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

Los ejemplos de disolventes no volátiles incluyen
15 ácidos orgánicos tales como tolueno, ácido acético glacial, DMSO, DMF y agua. La selección de disolventes puede depender, por lo menos en parte, de la solubilidad de la composición (por ejemplo, fármaco u otro agente terapéutico) en un disolvente y/o la reactividad de la
20 composición (por ejemplo, grupo funcional) con un disolvente particular. Tal como se usa en la presente, el término "solvente no volátil" se refiere a un líquido que tiene un punto de ebullición superior a 80° C a 1 atm.

Para evaluar si un disolvente es adecuado, se puede cambiar el disolvente mientras que mantienen todos los demás parámetros del proceso. Las propiedades (por ejemplo, densidades) de la dispersión obtenida por secado por rociado mediante este disolvente cambiado se comparan con las propiedades de una dispersión preparada de acuerdo con esta descripción, mediante un disolvente descrito en la presente (por ejemplo, agua como disolvente no volátil) y se puede evaluar si el cambio de disolvente fue ventajoso (por ejemplo, si el cambio condujo a un 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 disolvente (por ejemplo, agua como disolvente no volátil) también se pueden evaluar, por ejemplo, al comparar el producto obtenido con un producto producido con un disolvente descrito en la presente en una cantidad descrita en la presente, por ejemplo, 1% de agua como disolvente no volátil.

20

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 dispersiones sólidas (por ejemplo, dispersiones sólidas

amorfos) que incluyen un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente soluble, por ejemplo, VX-950) pueden incluir un polímero o una pluralidad de polímeros (o portadores en estado sólido).

5 Los métodos de secado por rociado y FSD que utilizan un disolvente 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
10 pobremente soluble, por ejemplo, VX-950). Además, la mezcla que contiene los disolventes (por ejemplo, disolventes 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
15 estado sólido).

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
20 ejemplo, que se secará por FSD) con un compuesto de interés (por ejemplo, fármaco). 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 por lo menos aproximadamente 10%, en por lo menos aproximadamente 20%, en por lo menos aproximadamente 30%, en por lo menos aproximadamente 40%, en por lo menos aproximadamente el 50%, en por lo menos aproximadamente el 60%, en por lo menos aproximadamente 70%, en por lo menos aproximadamente 80%, en por lo menos aproximadamente 90%, en por lo menos aproximadamente 95% o en por lo menos aproximadamente 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 pobremente 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 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 pobremente 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 pobremente 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 pobremente soluble, por ejemplo, VX-950) respecto de la estabilidad de la composición cuando no se usa polímero en por lo menos aproximadamente 10% (por ejemplo, en por lo menos aproximadamente 20%, en por lo menos aproximadamente 30%, en por lo menos aproximadamente 40%, en por lo menos aproximadamente el 50%, en por lo menos aproximadamente el 60%, en por lo menos aproximadamente 70%, en por lo menos

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

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

aproximadamente el 50%, en por lo menos aproximadamente el 60%, en por lo menos aproximadamente 70%, en por lo menos aproximadamente 80%, en por lo menos aproximadamente 90%, en por lo menos aproximadamente 95% o en por lo menos aproximadamente 99% en comparación con la cantidad de cristalización en presencia de un polímero. Por ejemplo, una pluralidad de polímeros puede proteger a un 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 HMPC y HPMCAS, puede ofrecer una mayor protección a una dispersión de 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 y/o absorción de un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente 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, 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 pobremente soluble, por ejemplo, VX-950) respecto de la estabilidad de la composición cuando no se
5 usa un polímero en por lo menos aproximadamente 10% (por ejemplo, en por lo menos aproximadamente 20%, en por lo menos aproximadamente 30%, en por lo menos aproximadamente 40%, en por lo menos aproximadamente el 50%, en por lo menos aproximadamente el 60%, en por lo menos
10 aproximadamente 70%, en por lo menos aproximadamente 80% o en por lo menos aproximadamente 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 por lo menos aproximadamente 10%
15 (por ejemplo, en por lo menos aproximadamente 20%, en por lo menos aproximadamente 30%, en por lo menos aproximadamente 40%, en por lo menos aproximadamente el 50%, en por lo menos aproximadamente el 60%, en por lo menos aproximadamente 70%, en por lo menos aproximadamente
20 80% o en por lo menos aproximadamente 90%) en comparación 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 más polímeros celulósicos) se puede usar

para proporcionar una forma de un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente 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 pobremente 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.

10 En una modalidad, 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
15 últimos incluyen uno o más 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
20 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 por lo menos
5 igual o mayor que la temperatura de transición vítrea del fármaco (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente soluble, por ejemplo, VX-950). Otros polímeros preferidos tienen una temperatura de transición vítrea que está dentro de aproximadamente 10 a aproximadamente 15° C
10 del fármaco (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente soluble, por ejemplo, VX-950). Ejemplos de temperaturas de transición vítrea apropiadas de los polímeros incluyen por lo menos aproximadamente 55° C, por lo menos aproximadamente 60° C, por lo menos
15 aproximadamente 65° C, por lo menos aproximadamente 70° C, por lo menos aproximadamente 75° C, por lo menos aproximadamente 80° C, por lo menos aproximadamente 85° C, por lo menos aproximadamente 90° C, por lo menos aproximadamente 95° C, por lo menos aproximadamente 100° C,
20 por lo menos aproximadamente 105° C, por lo menos aproximadamente 110° C, por lo menos aproximadamente 115° C, por lo menos aproximadamente 120° C, por lo menos aproximadamente 125° C, por lo menos aproximadamente 130° C, por lo menos aproximadamente 135° C, por lo menos

aproximadamente 140° C, por lo menos aproximadamente 145° C, por lo menos aproximadamente 150° C, por lo menos aproximadamente 155° C, por lo menos aproximadamente 160° C, por lo menos aproximadamente 165° C, por lo menos aproximadamente 170° C o por lo menos aproximadamente 175° C (cuando se miden en condiciones de sequedad). Sin estar ligados a la teoría, se considera 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 modalidades preferidas, los polímeros tienen menos de aproximadamente 10% de absorción de agua, por ejemplo, menos de aproximadamente 9%, menos de aproximadamente 8%, menos de aproximadamente 7%, menos de aproximadamente el 6%, menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3% o menos de aproximadamente 2%

de absorción de agua. Los polímeros celulósicos tienen en general aproximadamente 3% de absorción de agua, mientras que el PVP tiene en general aproximadamente 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 modalidad, un polímero o pluralidad de polímeros o uno o varios de los polímeros en una pluralidad de polímeros es uno o más 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 -ciclodextrina) y copolímeros y sus derivados, que incluyen por ejemplo, PVP-VA (polivinilpirrolidona-acetato de vinilo). En algunas

modalidades preferidas, el polímero o uno de la pluralidad de polímeros es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tales como HPMC E50 (por ejemplo, de Dow), HPMCE15 o HPMC 60SH 50cP (por ejemplo, Shin-Etsu Metolose, HPMC60SH50). El HPMC
5 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 preferencia para usar en la dispersión por secado es HPMC 60SH.

10 En algunas modalidades, 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,
15 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
20 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 modalidades 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
5 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,
10 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
15 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
20 aproximadamente 0,6 o menos o el grado de sustitución de grupos acetilo (DOS_{Ac}) en el polímero es de por lo menos aproximadamente 0,15. En otras modalidades, se pueden usar los polímeros de HPMCA que tienen un parámetro de solubilidad de aproximadamente 24,0 (J/cm) o menos.

En otra modalidad más, el polímero o uno o varios de los polímeros en una pluralidad de polímeros es un polímero insoluble reticulado, por ejemplo, una polivinilpirrolidona (por ejemplo, Crospovidona).

5 En algunos casos, un polímero puede reaccionar con un compuesto de interés. En consecuencia, en algunas modalidades, 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
10 alcoholes pueden reaccionar con el compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente 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
15 ejemplo, un fármaco pobremente 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 contener un grupo OH o un resto reactivo similar. Debido a la
20 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 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 modalidades, donde el compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente 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 por lo menos aproximadamente el 5% (por ejemplo, aproximadamente 4% o 6%), por lo menos aproximadamente 10% (por ejemplo, 9% o 11%), por lo menos aproximadamente 15% (por ejemplo, 14% o 16%), por lo menos aproximadamente 20% (por ejemplo, 19% o 21%) y con preferencia por lo menos aproximadamente 30% (por ejemplo, aproximadamente 29% o 31%), por ejemplo, por lo menos aproximadamente 35% (por ejemplo, aproximadamente 34% o 36%), por lo menos aproximadamente 40% (por ejemplo, aproximadamente 39% o 41%), por lo menos aproximadamente 45% (por ejemplo, aproximadamente 44% o 46%) o por lo menos aproximadamente el 50% (por ejemplo, aproximadamente 49% o 51%). La cantidad es típicamente de aproximadamente 99% o menos y de preferencia de aproximadamente 80% o menos, por ejemplo, aproximadamente 75% o menos, aproximadamente 70% o

menos, aproximadamente el 65% o menos, aproximadamente el 60% o menos o aproximadamente el 55% o menos. En una modalidad, el polímero está en una cantidad de hasta aproximadamente 30% del peso total de la dispersión (e incluso con mayor especificidad, entre aproximadamente 28% y 32%, como de aproximadamente 29%). En una modalidad, el polímero está en una cantidad de hasta aproximadamente 35% del peso total de la dispersión (e incluso con mayor especificidad, entre aproximadamente 33% y 37%, como de aproximadamente 34%). En una modalidad, el polímero está en una cantidad de hasta aproximadamente 40% del peso total de la dispersión (e incluso con mayor especificidad, entre aproximadamente 38% y 42%, como de aproximadamente 39%). En una modalidad, el polímero está en una cantidad de hasta aproximadamente 45% del peso total de la dispersión (e incluso con mayor especificidad, entre aproximadamente 43% y 47%, como de aproximadamente 44%).

Las dispersiones sólidas (por ejemplo, productos aglomerados) que contienen un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente soluble, por ejemplo, VX-950) pueden contener una pluralidad de polímeros. Por ejemplo, se pueden usar dos polímeros en la dispersión. En algunas modalidades, la pluralidad de polímeros 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 modalidades, la dispersión sólida incluye una mezcla de HPMC y HPMCAS. La cantidad de cada polímero usado en la dispersión puede variar y la relación de los polímeros entre sí también puede variar. Por ejemplo, la dispersión puede incluir de aproximadamente 0% a aproximadamente 100% en peso de un primer polímero (por ejemplo, HPMC) y de aproximadamente 0% a aproximadamente 100% en peso de un 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 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 segundo polímero está presente en una cantidad de aproximadamente 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 37% de la

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 una cantidad de aproximadamente 100% y el segundo polímero está presente en una cantidad de aproximadamente 0% de la cantidad total de polímero añadido.

10 En una de las varias modalidades más específicas de esta descripción, uno de los polímeros es polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo, PVP29/32). El PVP puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 35%, hasta aproximadamente 40%, hasta 15 aproximadamente 45% o hasta aproximadamente el 50%. Una dispersión que comprende aproximadamente el 50% (por ejemplo, aproximadamente 49,5%) PVP K29/32 está incluida dentro de esta descripción.

20 En otra modalidad, la descripción incluye una dispersión sólida (por ejemplo, producto aglomerado) de un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente soluble, por ejemplo, VX-950) y un polímero celulósico, por ejemplo, un HPMC o un polímero de HPMCAS. En algunas modalidades preferidas, el compuesto (es

decir, VX-950) está presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente el 50% de la dispersión, por ejemplo, por lo menos aproximadamente el 55%, por lo menos aproximadamente el 60%, por lo menos aproximadamente el 65%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 75%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90% o aún superior. En algunas modalidades preferidas, el fármaco está presente en una cantidad entre aproximadamente el 55% y aproximadamente 90%, como de aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80% o aproximadamente 85%. La cantidad de polímeros está presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente el 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15% y con preferencia por lo menos aproximadamente 20%, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40% o por lo menos aproximadamente 45%. En algunas modalidades, la cantidad es típicamente de aproximadamente el 55% o menos y de preferencia de aproximadamente el 50% o menos, por ejemplo, aproximadamente 45% o menos, aproximadamente 40% o menos, aproximadamente 35% o menos,

aproximadamente 30% o menos, aproximadamente 25% o menos, aproximadamente 20% o menos, aproximadamente 15% o menos o aproximadamente 10% o menos.

En otra modalidad, la descripción incluye una
5 dispersión sólida (por ejemplo, producto aglomerado) de un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente soluble, por ejemplo, VX-950) y por lo menos dos polímeros celulósicos, por ejemplo, un HPMC y/o un polímero de HPMCAS. En algunas modalidades
10 preferidas, el compuesto (es decir, VX-950) está presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente el 50% de la dispersión, por ejemplo, por lo menos aproximadamente el 55%, por lo menos aproximadamente el 60%, por lo menos aproximadamente el 65%, por lo menos aproximadamente 70%,
15 por lo menos aproximadamente 75%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85%, por lo menos aproximadamente 90% o aún superior. En algunas modalidades preferidas, el fármaco está presente en una cantidad entre aproximadamente el 55% y aproximadamente
20 70%, como de aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65% o aproximadamente 70%. Tal como se describió con anterioridad, la cantidad total de polímeros está presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 15% y con preferencia por lo menos

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

En algunas modalidades preferidas, la dispersión
también incluye otros ingredientes menores, tal como un
tensioactivo (por ejemplo, SLS o Vitamina E TPGS). En
15 algunas modalidades preferidas, el tensioactivo está
presente en menos de aproximadamente 10% en peso de la
dispersión, por ejemplo, menos de aproximadamente 9% en
peso, menos de aproximadamente 8% en peso, menos de
aproximadamente 7% en peso, menos de aproximadamente el 6%
20 en peso, menos de aproximadamente el 5% en peso, menos de
aproximadamente 4% en peso, menos de aproximadamente 3% en
peso, menos de aproximadamente 2% en peso o aproximadamente
1% en peso.

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

El polímero o pluralidad de polímeros deberá estar
5 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 pobremente soluble, por ejemplo, VX-950). Esta
10 estabilización inhibirá la conversión del compuesto de la forma amorfa a cristalina. Por ejemplo, los polímeros prevendrían por lo menos una porción (por ejemplo, aproximadamente el 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%,
15 aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75% o superior) del compuesto de pasar de
20 una forma amorfa a una forma cristalina.

Por ejemplo, con un pH bajo (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 pobremente

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 pobremente 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 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 por lo menos 50° C mayor que la temperatura del producto farmacológico en almacenamiento deseada. Por ejemplo, por lo menos aproximadamente 100° C, por lo menos aproximadamente 105° C, por lo menos aproximadamente 105° C, por lo menos aproximadamente 110° C, por lo menos aproximadamente 120° C, por lo menos aproximadamente 130° C, por lo menos aproximadamente 140° C, por lo menos aproximadamente 150° C, por lo menos aproximadamente 160° C, por lo menos aproximadamente 160° C o más.

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 10% de agua, por ejemplo, menos de aproximadamente 9%, menos de aproximadamente 8%, menos de aproximadamente 7%, menos de aproximadamente el 6% o menos de aproximadamente el 5%, menos de aproximadamente 4% o menos de aproximadamente 3% de agua. Con preferencia el polímero o polímeros estarán 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 disolventes apropiados para procesos de secado por rociado respecto de

la del compuesto. En modalidades preferidas, el polímero o polímeros se disolverán en uno o varios de los mismos disolventes o sistemas de disolventes que el compuesto. Se prefiere que el polímero o polímeros sean solubles en por lo menos un disolvente 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.

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.

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
5 interactuar desfavorablemente con otros componentes 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
10 formar una composición que contiene un compuesto amorfo. La 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
15 presente, por ejemplo, que contiene un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente soluble, por ejemplo, VX-950). Por ejemplo, una preparación de aproximadamente 83% de VX-950 amorfo, aproximadamente 17% de HPMCAS o de VX-950 cristalino. A
20 modo de ejemplo, una composición candidata se ensayará para determinar si inhibe el tiempo de inicio de la cristalización mediada por disolvente, o el porcentaje de conversión en un tiempo dado en condiciones controladas, en por lo menos el 50%, 75%, 100% o 110%, así como la

preparación de referencia, o una composición candidata se podrá ensayar para determinar si tiene una mayor biodisponibilidad o solubilidad respecto del VX-950 cristalino.

5

Tensioactivos

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

10 dispersiones sólidas (por ejemplo, dispersiones sólidas amorfas) que incluyen un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente soluble, por ejemplo, VX-950) y, opcionalmente, un polímero o pluralidad de polímeros (o portadores en estado sólido), pueden

15 incluir un tensioactivo. Un tensioactivo o mezcla de tensioactivos en general reducirá la tensión interfacial entre la dispersión sólida y un medio acuoso. Un tensioactivo o mezcla de tensioactivos apropiados también puede mejorar la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad

20 de VX-950 a partir de un compuesto de interés (por ejemplo, un fármaco, por ejemplo, un fármaco pobremente 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, TWEENS®), laurilsulfato sódico (SLS; también conocido como SDS o Dodecilsulfato de sódico), dodecilbencensulfonato sódico (SDBS), dioctilsulfosuccinato sódico (Docusate), sal sódica de ácido dioxicolico (DOSS), monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, bromuro de hexadeciltrimetilamonio (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 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 monohidratado, labrasol, PEG 8 glicéridos caprílico/cáprico, transcutol, dietilenglicolmonoetiléter, Solutol HS-15, polietilenglicol/hidroxiestearato, ácido taurocólico, Pluronic F68, Pluronic F108 y Pluronic F127 (o cualquier otro copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (PLURONICS®) o 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, laurilsulfato sódico (SLS), Vitamina E TPGS, pluronic 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 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.

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

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

Composiciones/empaque/uso

En una modalidad, la dispersión sólida se puede formular en una composición farmacéutica, por ejemplo, un comprimido. De acuerdo con una modalidad preferida, la dispersión sólida está presente en una cantidad efectiva para tener un efecto terapéutico en un paciente. De 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
5 individuales, composiciones combinadas o en una composición individual.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, comprimidos, que comprende la dispersión sólida típicamente contienen un portador farmacéuticamente aceptable,
10 aglutinante/diluyente, tensioactivo, desintegrante, agente de 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 modalidades, la
15 dispersión se mezcla con uno o varios excipientes antes de la compresión. Como un ejemplo, se proporciona 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
20 DE DOSIFICACIÓN DIRECTAMENTE COMPRIMIDAS], expediente de abogado N° 19079-017P01.

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° 2004/0030151 y/o solicitud internacional WO 99/02542)). Un 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 coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno y polioxipropileno, polietilenglicol 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 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 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 liberación del fármaco contenido en el comprimido una vez ingerido y/o para enmascarar el sabor de la formulación comprimida. En

00105

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 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 modalidad 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 proporciona paquetes y kits farmacéuticos que comprenden una formulación comprimida de VX-950 amorfo o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades 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 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 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 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 modalidad alternativa de esta descripción, el 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 paquete que comprende por lo 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 proporciona kits para la administración simultánea o secuencial de una dispersión 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 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, comprimido.

En otra modalidad, se proporciona 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

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 modalidades 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 modalidades, 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 modalidades, la dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado) o composición farmacéutica que la comprende se administra usando una formulación de liberación controlada. En algunas modalidades, esto puede ayudar para proporcionar niveles en sangre relativamente

estables de la dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado).

En algunas modalidades, la dosis de la dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado) puede ser una
5 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
10 aproximadamente 2,5 g por día. La dosis se puede administrar, por ejemplo, en 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
15 que se puede combinar con los materiales de soporte para producir 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 95% de compuesto activo (p/p). Con
20 preferencia, estas preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 30% a aproximadamente el 60% de compuesto activo.

Cuando las composiciones o los métodos de esta descripción incluyen una combinación de la dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado) y uno o varios agentes terapéuticos o preventivos adicionales, tanto la
5 dispersión sólida (por ejemplo, secada por rociado) como el agente adicional deberán estar presentes en niveles de dosis de entre aproximadamente 10 al 100% y con mayor preferencia entre aproximadamente 10 al 80% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de
10 monoterapia.

Al mejorar la condición patológica de un paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, una composición o una combinación de esta descripción, de ser necesario. Ulteriormente, la
15 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, hasta un nivel en el que la condición mejorada se retiene, cuando los síntomas se
20 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.

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, 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 antivírico adicional en la composición.

15 EJEMPLOS

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 disolventes con una concentración de sólidos de 10, donde el sistema de disolventes 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.

Ejemplo 2

5 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 disolventes con una concentración de sólidos de 10, donde el sistema de
10 disolventes 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

15 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
20 sódico, Fisher). Se realizó secado por rociado y posterior secado en un secador bicónico. Se fabricó la dispersión seca con bajos niveles residuales de disolvente 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.

<i>Función del componente</i>	<i>Componente</i>	<i>kg</i>
API	VX-950	116,25
Polímero/ dispersante	acetato-succinato de hipromelosa, NF/JPE (HPMCAS-HG)	116,25
Agente tensioactivo	Laurilsulfato sodico, NF (SLS)	2,348
Disolvente del proceso	Cloruro de metileno, NF (para dispersión)	1178,8
Disolvente del proceso	Acetona, NF (para dispersión)	377,2
Disolvente del proceso	Agua DÍ	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.

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 disolvente de equilibrio.

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 disolventes 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).

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

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

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

B) Encendido del secador por rociado

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

15 2) Se rociaron los disolventes de equilibrio hasta que todos los parámetros estaban equilibrados y constantes.

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 disolventes del proceso.

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

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.

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 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.

2) Se registró cualquier cambio de los parámetros de procesamiento.

5 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 disolvente de equilibrio y se siguieron los procedimientos normales de
10 cierre.

D) Proceso posterior al secado

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

Equipo

20 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 co-corriente. 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 rendimiento con juntas
5 compatibles/resistentes a disolvente 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 disolvente. Una bolsa de filtrado luego recogió las
10 partículas finas no separadas por el ciclón. El gas obtenido se condensó para extraer el disolvente 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
15 rociado.

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

Controles y parámetros clave del proceso

Fueron necesarios controles y parámetros clave del
20 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.

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
- 5 • Presión de alimentación
- Temperatura de entrada
- Punto establecido de temperatura del condensador (aproximadamente -10 a -15°C)

10 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
- Temperatura de salida
- 15 • Diferencial de presión del ciclón y velocidad de flujo de gas de secado

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

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

5 **Tabla 3 Materiales**

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

Variaciones de fabricación

La fabricación 2 usó un proceso optimizado para la dispersión. Más notablemente, esta dispersión tenía mayor
10 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
5 variaciones para ajustar el proceso y evitar posibles desviaciones.

Ejemplo 4

Se prepararon dispersiones secadas por rociado de VX-
10 950 mediante un sistema de disolventes que contenía agua, tal como se describió. El sistema de disolventes 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 1% de SLS (p/p/p). Tal como se indica en la
15 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 por rociado. Tal como se indica en la
20 FIG. 3, la variación de estos parámetros varió las propiedades (tamaño de partículas (PS)), alcance, densidad de masa, densidad de muestra y niveles de disolventes residuales) de las dispersiones obtenidas.

Ejemplo 5:

Objetivos y criterios de éxito

Se fabricaron dispersiones secas con bajos niveles de disolvente residual y propiedades de polvo objetivo. Los
5 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
10 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.

15 **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,	100,0

	NF/JPE (HPMCAS-HG)	
Agente tensioactivo	Laurilsulfato sódico, NF (SLS)	2,02
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 disolvente de equilibrio.

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 disolventes cargados.

5 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.

10 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.

15 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 disolvente de equilibrio.

20

B) Encendido del secador por rociado

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

2) Se rociaron los disolventes de equilibrio hasta que todos los parámetros estaban equilibrados y constantes.

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

10 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 disolventes del proceso.

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

15 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.

20 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

02129

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
5 la muestra estaba dentro de las especificaciones se comenzó el proceso con los parámetros actuales.

C) Proceso posterior al secado

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

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

15

D) Pruebas, despacho

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

20

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 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
5 de serie, orificio 54, núcleo 21). Una bomba de presión de
alto rendimiento con juntas compatibles/resistentes a
disolvente 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
10 del proceso y los vapores de disolvente. Una bolsa de
filtrado luego recogió las partículas finas no separadas
por el ciclón. El gas obtenido se condensó para extraer el
disolvente del proceso y se devolvió por reciclado a la
caldera y el secador por rociado (ciclo cerrado).

15

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

El producto obtenido se transfirió a un secador por
20 vacío biconico (S901) para secar los disolventes
residuales. El 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 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:

10 • Atomizador/boquilla instalada

• Presión de alimentación

• Temperatura de entrada

• Punto establecido de temperatura del condensador

15 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

• Temperatura de salida

20 • 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.

5 **Tabla 5** Variables, condiciones y objetivos del secado por rociado

Variable	Configuración/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		

Materiales

5 Todos los excipientes y disolventes 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 disolventes del proceso fueron adquiridos de proveedores aprobados. Se aceptan certificados de análisis del fabricante y se analizan los materiales recibidos.

10

Tabla 6 Materiales

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

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 modalidades 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 modalidades se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para secar por rociado un fármaco, el método comprende formar o proveer una mezcla del fármaco en un sistema de disolvente que comprende un disolvente o una
5 combinación de componentes, en donde por lo menos un disolvente es un disolvente no volátil para formar una mezcla del fármaco y el disolvente y secar la mezcla por rociado para obtener un producto farmacológico amorfo, con la condición de que el fármaco sea diferente de N-[2,4-
10 bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida.

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
15 fármaco es un fármaco de moléculas pequeñas, por ejemplo un fármaco que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 daltons.

4. El método de la reivindicación 1, en donde el fármaco es un fármaco pobremente soluble.

20 5. El método de la reivindicación 1, en donde el fármaco se selecciona de una de las siguientes clasificaciones: analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, anticoagulantes,

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

6. El método de la reivindicación 1, en donde el
fármaco comprende un agente antivírico.

7. El método de la reivindicación 6, en donde el
agente antivírico se usa para tratar Hepatitis C (HepC).

8. El método de la reivindicación 7, en donde el agente antivírico comprende un inhibidor de proteasa de HepC.

9. El método de la reivindicación 8, en donde el
5 inhibidor de proteasa de HepC comprende VX-950.

10. El método de la reivindicación 1, en donde el sistema de disolvente comprende una combinación de componentes que comprende por lo menos un disolvente no volátil.

10 11. El método de la reivindicación 10, en donde la combinación de componentes comprende un disolvente volátil y un disolvente no volátil.

12. El método de la reivindicación 11, en donde el disolvente volátil comprende cloruro de metileno, acetona,
15 cloroformo o THF.

13. El método de la reivindicación 11, en donde el disolvente no volátil comprende ácido acético glacial, DMSO, DMF o agua.

14. El método de la reivindicación 11, en donde el
20 disolvente no volátil está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% en peso.

15. El método de la reivindicación 11, en donde el sistema de disolvente comprende una combinación de disolventes volátiles con un disolvente no volátil.

16. El método de la reivindicación 15, en donde los disolventes volátiles comprenden cloruro de metileno y acetona.

17. El método de la reivindicación 15, en donde el
5 disolvente no volátil comprende ácido acético glacial.

18. El método de la reivindicación 15, en donde el sistema de disolvente comprende cloruro de metileno, acetona y ácido acético glacial.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el
10 sistema de disolvente comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de ácido acético glacial.

15 20. El método de la reivindicación 15, en donde el disolvente no volátil comprende agua.

21. El método de la reivindicación 15, en donde el sistema de disolvente comprende cloruro de metileno, acetona y agua.

20 22. El método de la reivindicación 21, en donde el sistema de disolvente comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de agua.

23. El método de la reivindicación 1, en donde el sistema de disolvente comprende ácido acético glacial.

24. El método de la reivindicación 1, en donde el sistema de disolvente comprende agua.

5 25. El método de la reivindicación 1, en donde la mezcla comprende un tensioactivo.

26. El método de la reivindicación 25, en donde el tensioactivo comprende laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados.

10 27. Un método para formar una dispersión sólida que comprende un fármaco y uno o más polímeros, el método comprende formar o proveer una mezcla del fármaco y uno o más polímeros en un disolvente o combinación de disolventes, en donde por lo menos un disolvente es un
15 disolvente no volátil para formar una mezcla del fármaco, uno o más polímeros y disolvente; y secar la mezcla por rociado para obtener una dispersión sólida.

28. El método de la reivindicación 27, en donde la mezcla es una solución o una suspensión.

20 29. El método de la reivindicación 27, en donde la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa.

30. El método de la reivindicación 27, en donde la mezcla comprende uno o más polímeros hidrosolubles o parcialmente hidrosolubles.

31. El método de la reivindicación 30, en donde el polímero hidrosoluble o parcialmente hidrosoluble es un derivado de celulosa; etilcelulosa; polivinilpirrolidonas (PVP); un polietilenglicol (PEG); un alcohol polivinílico (PVA); un acrilato; o una ciclodextrina o copolímero y
5 derivados de estos.

32. El método de la reivindicación 30, en donde el polímero hidrosoluble o parcialmente hidrosoluble es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

10 33. El método de la reivindicación 27, en donde la mezcla comprende un polímero entérico dependiente del pH.

34. El método de la reivindicación 32, en donde el polímero entérico dependiente del pH es un derivado de celulosa; un ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP);
15 acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS); carboximetilcelulosa (CMC) o una de sus sales; acetato-trimelitato de celulosa (CAT); acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPCAP); acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP); acetato-ftalato de
20 metilcelulosa (MCAP); o un polimetacrilato.

35. El método de la reivindicación 33, en donde el polímero es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

PATENTE DE

INVENCIÓN

08-99603

2/2.

36. El método de la reivindicación 27, en donde la mezcla comprende un polímero insoluble con reticulado.

37. El método de la reivindicación 27, en donde la mezcla comprende una polivinilpirrolidona (PVP).

5 38. El método de la reivindicación 27, en donde la mezcla comprende una mezcla de dos o más polímeros.

39. El método de la reivindicación 38, en donde la mezcla de dos o más polímeros comprende dos polímeros celulósicos.

10 40. El método de la reivindicación 39, en donde la mezcla de dos o más polímeros comprende HPMC y HPMCAS.

41. El método de la reivindicación 27, en donde uno o más polímeros están presentes en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso en la dispersión sólida.
15

42. El método de la reivindicación 27, en donde el fármaco es un fármaco de moléculas pequeñas, por ejemplo, un fármaco que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 daltons.

20 43. El método de la reivindicación 27, en donde el fármaco es un fármaco pobremente soluble.

44. El método de la reivindicación 27, en donde el fármaco está seleccionado de una de las siguientes clasificaciones: analgésicos, agentes antiinflamatorios,

antihelmínticos, agentes antiarritmicos, agentes antibacterianos, agentes antiviricos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, agentes antihipertensivos, 5 antipalúdicos, agentes antimigrañosos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, agentes mejoradores de la disfunción eréctil, inmunosupresores, agentes antiprotozoicos, agentes antitiroideos, agentes ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, β - 10 bloqueantes, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, diuréticos, agentes antiparkinsonianos, agentes gastrointestinales, antagonistas del receptor de histamina, queratolíticos, agentes reguladores de lípidos, agentes antiangina, inhibidores de Cox-2, inhibidores de 15 leucotrienos, macrolidos, miorrelajantes, agentes nutricionales, analgésicos opioides, inhibidores de proteasa, hormonas sexuales, estimulantes, miorrelajantes, agentes antiosteoporosis, agentes antiobesidad, mejoradores de la cognición, agentes contra incontinencia urinaria, 20 aceites nutritivos, agentes contra hipertrofia benigna de próstata, ácidos grasos esenciales o ácidos grasos no esenciales.

45. El método de la reivindicación 27, en donde el fármaco comprende un agente antivirico.

46. El método de la reivindicación 45, en donde el agente antivírico se usa para tratar Hepatitis C (HepC).

47. El método de la reivindicación 46, en donde el agente antivírico comprende un inhibidor de proteasa de
5 HepC.

48. El método de la reivindicación 47, en donde el inhibidor de proteasa de HepC comprende VX-950.

49. El método de la reivindicación 27, en donde el disolvente o combinación de disolventes comprende una
10 combinación de componentes que comprende por lo menos un disolvente no volátil.

50. El método de la reivindicación 49, en donde la combinación de componentes comprende un disolvente volátil y un disolvente no volátil.

15 51. El método de la reivindicación 50, en donde el disolvente volátil comprende cloruro de metileno, acetona, cloroformo, o THF.

52. El método de la reivindicación 50, en donde el disolvente no volátil comprende ácido acético glacial,
20 DMSO, DMF, o agua.

53. El método de la reivindicación 50, en donde el disolvente no volátil está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% en peso.

54. El método de la reivindicación 50, en donde el sistema de disolvente comprende una combinación de disolventes volátiles con un disolvente no volátil.

55. El método de la reivindicación 54, en donde los
5 disolventes volátiles comprenden cloruro de metileno y acetona.

56. El método de la reivindicación 54, en donde el disolvente no volátil comprende ácido acético glacial.

57. El método de la reivindicación 54, en donde el
10 disolvente o una combinación de disolventes comprende cloruro de metileno, acetona, y ácido acético glacial.

58. El método de la reivindicación 57, en donde el disolvente o una combinación de disolventes comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de
15 metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de ácido acético glacial.

59. El método de la reivindicación 54, en donde el disolvente no volátil comprende agua.

60. El método de la reivindicación 54, en donde el
20 disolvente o una combinación de disolventes comprende cloruro de metileno, acetona, y agua.

61. El método de la reivindicación 60, en donde el disolvente o una combinación de disolventes comprende de

aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de agua.

5 62. El método de la reivindicación 27, en donde el disolvente o una combinación de disolventes comprende ácido acético glacial.

63. El método de la reivindicación 27, en donde el disolvente o una combinación de disolventes comprende agua.

10 64. El método de la reivindicación 27, en donde la mezcla comprende un tensioactivo.

65. El método de la reivindicación 64, en donde el tensioactivo comprende laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados.

15 66. Un proceso que comprende

a) formar o proveer una mezcla de un fármaco pobremente soluble en agua, uno o más polímeros y un sistema de disolvente que comprende por lo menos un disolvente no volátil; y

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

67. El método de la reivindicación 66, en donde el uno o más polímeros comprende uno o más polímeros hidrosolubles o polímeros parcialmente hidrosolubles.

68. El método de la reivindicación 67, en donde el
5 polímero hidrosoluble o parcialmente hidrosoluble es un derivado de celulosa; etilcelulosa; polivinilpirrolidonas (PVP); un polietilenglicol (PEG); un alcohol polivinílico (PVA); un acrilato; o una ciclodextrina o copolímero y uno de sus derivados.

10 69. El método de la reivindicación 67, en donde el polímero hidrosoluble o parcialmente hidrosoluble es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

70. El método de la reivindicación 66, en donde la mezcla comprende un polímero entérico dependiente del pH.

15 71. El método de la reivindicación 70, en donde el polímero entérico dependiente del pH es un derivado de celulosa; un ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS); carboximetilcelulosa (CMC) o una de sus sales; acetato-
20 trimelitato de celulosa (CAT); acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPCAP); acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAP); acetato-ftalato de metilcelulosa (MCAP); o un polimetacrilato.

72. El método de la reivindicación 71, en donde el polímero es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS).

73. El método de la reivindicación 66, en donde la
5 mezcla comprende un polímero insoluble reticulado.

74. El método de la reivindicación 66, en donde uno o más polímeros una polivinilpirrolidona (PVP).

75. El método de la reivindicación 66, en donde la mezcla comprende una mezcla de dos o más polímeros.

10 76. El método de la reivindicación 75, en donde la mezcla de dos o más polímeros comprende dos polímeros celulósicos.

77. El método de la reivindicación 76, en donde la mezcla de dos o más polímeros comprende HPMC y HPMCAS.

15 78. El método de la reivindicación 66, en donde uno o más polímeros están presentes en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 90% en peso en la dispersión sólida.

79. El método de la reivindicación 66, en donde el
20 fármaco es un fármaco de moléculas pequeñas, por ejemplo, un fármaco que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 1000 daltons.

80. El método de la reivindicación 66, en donde el fármaco está seleccionado de una de las siguientes

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

00149

81. El método de la reivindicación 66, en donde el fármaco comprende un agente antivírico.

82. El método de la reivindicación 81, en donde el agente antivírico se usa para tratar Hepatitis C (HepC).

5 83. El método de la reivindicación 82, en donde el agente antivírico comprende un inhibidor de proteasa de HepC.

84. El método de la reivindicación 83, en donde el inhibidor de proteasa de HepC comprende VX-950.

10 85. El método de la reivindicación 66, en donde el sistema de disolvente comprende una combinación de componentes que comprende por lo menos un disolvente no volátil.

15 86. El método de la reivindicación 85, en donde el sistema de disolventes comprende un disolvente volátil y un disolvente no volátil.

87. El método de la reivindicación 86, en donde un disolvente volátil comprende cloruro de metileno, acetona, cloroformo, o THF.

20 88. El método de la reivindicación 86, en donde el disolvente no volátil comprende ácido acético glacial, DMSO, DMF, o agua.

89. El método de la reivindicación 86, en donde el disolvente no volátil está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% en peso.

90. El método de la reivindicación 869, en donde el sistema de disolvente comprende una combinación de disolventes volátiles con un disolvente no volátil.

91. El método de la reivindicación 90, en donde los disolventes volátiles comprenden cloruro de metileno y acetona.

92. El método de la reivindicación 91, en donde el sistema de disolventes comprende una proporción en porcentaje en peso de cloruro de metileno a acetona a disolvente no volátil de aproximadamente 75:24:1.

93. El método de la reivindicación 90, en donde el disolvente no volátil comprende ácido acético glacial.

94. El método de la reivindicación 90, en donde el sistema de disolvente comprende cloruro de metileno, acetona, y ácido acético glacial.

95. El método de la reivindicación 94, en donde el sistema de disolvente comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de ácido acético glacial.

96. El método de la reivindicación 90, en donde el disolvente no volátil comprende agua.

97. El método de la reivindicación 90, en donde el disolvente o una combinación de disolventes comprende
5 cloruro de metileno, acetona y agua.

98. El método de la reivindicación 97, en donde el disolvente o una combinación de disolventes comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de cloruro de metileno, de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de
10 acetona y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% de agua.

99. El método de la reivindicación 66, en donde el disolvente o una combinación de disolventes comprende ácido acético glacial.

15 100. El método de la reivindicación 66, en donde el disolvente o una combinación de disolventes comprende agua.

101. El método de la reivindicación 66, en donde la mezcla comprende un tensioactivo.

102. El método de la reivindicación 101, en donde el
20 tensioactivo comprende laurilsulfato sódico (SLS) o Vitamina E o uno de sus derivados.

103. Un proceso para preparar una dispersión sólida de VX-950, el proceso comprende:

a) formar o proveer una solución de VX-950, un polímero celulósico y un disolvente, en donde el disolvente comprende por lo menos un componente de disolvente no volátil;

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

104. Un proceso para preparar una dispersión sólida de VX-950, el proceso comprende

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

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

15 105. Un proceso para preparar una dispersión sólida de VX-950, el proceso comprende

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

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

106. Un producto hecho por el proceso de la reivindicación 1.

107. Un producto hecho por el proceso de la reivindicación 27.

108. Un producto hecho por el proceso de la reivindicación 66.

5 109. Un producto hecho por el proceso de la reivindicación 103.

110. Un producto hecho por el proceso de la reivindicación 104.

10 111. Un producto hecho por el proceso de la reivindicación 105.

RESUMEN

Se describen métodos de secado por rociado.

FIG. 1

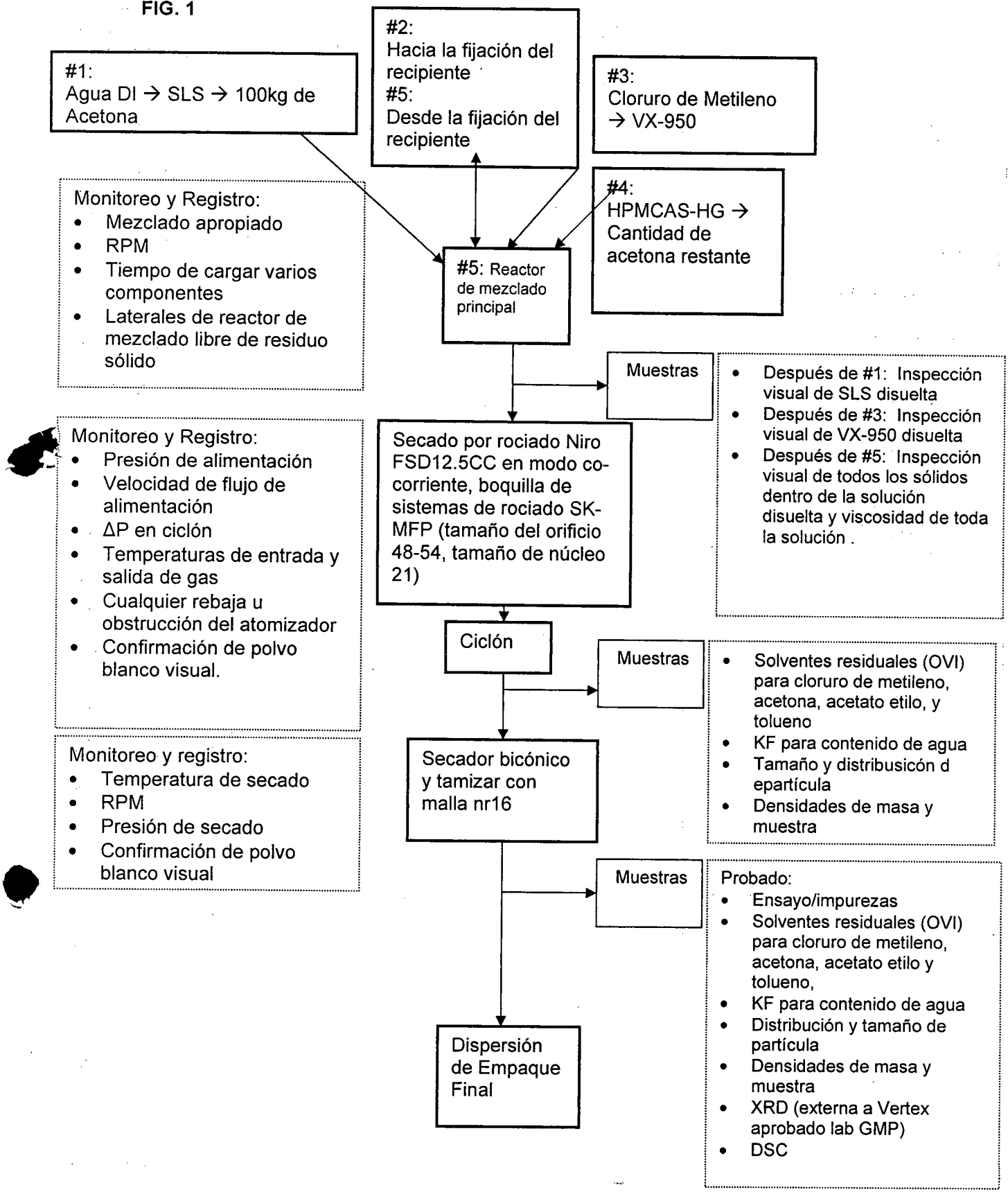


FIG. 2

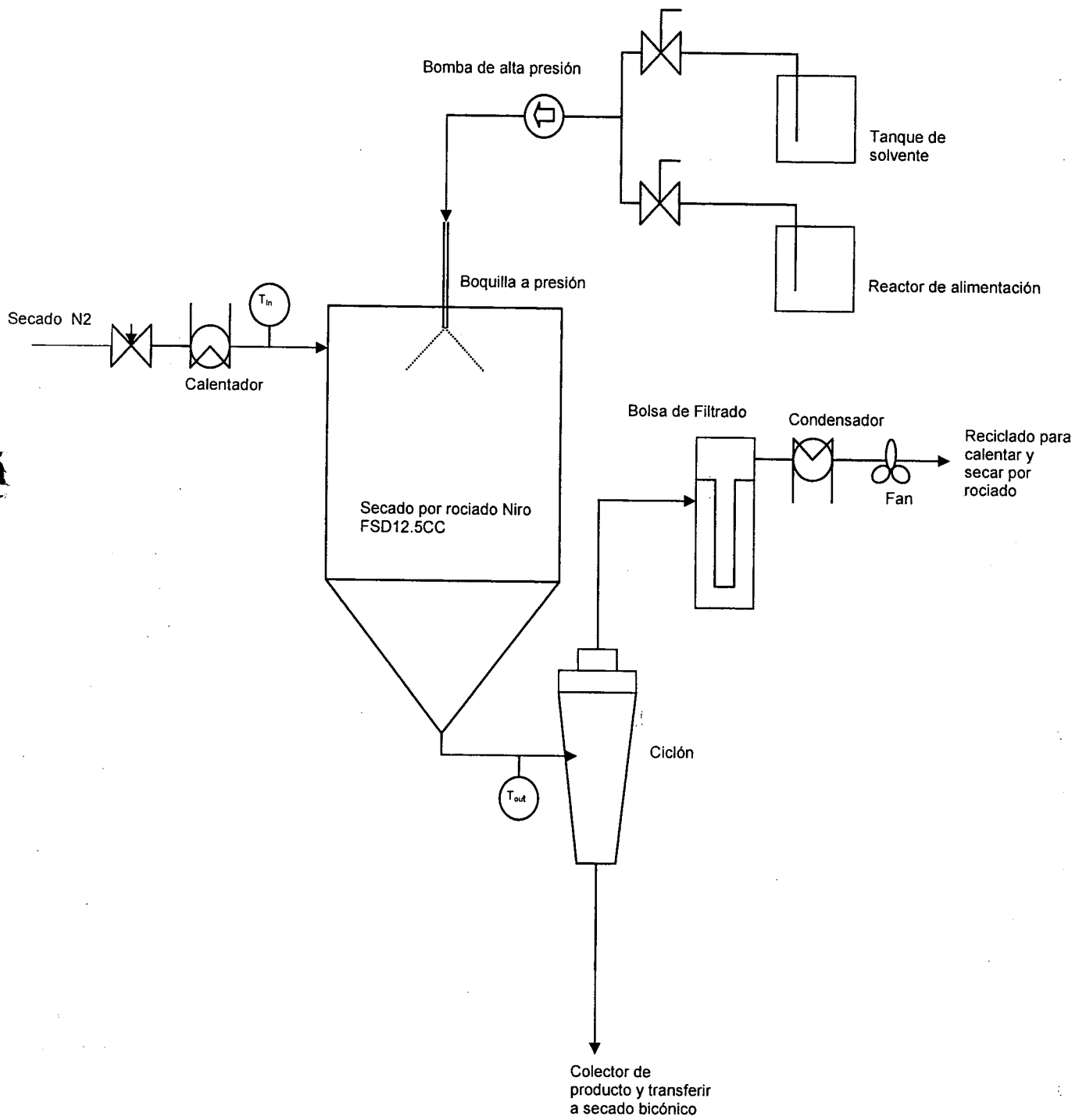
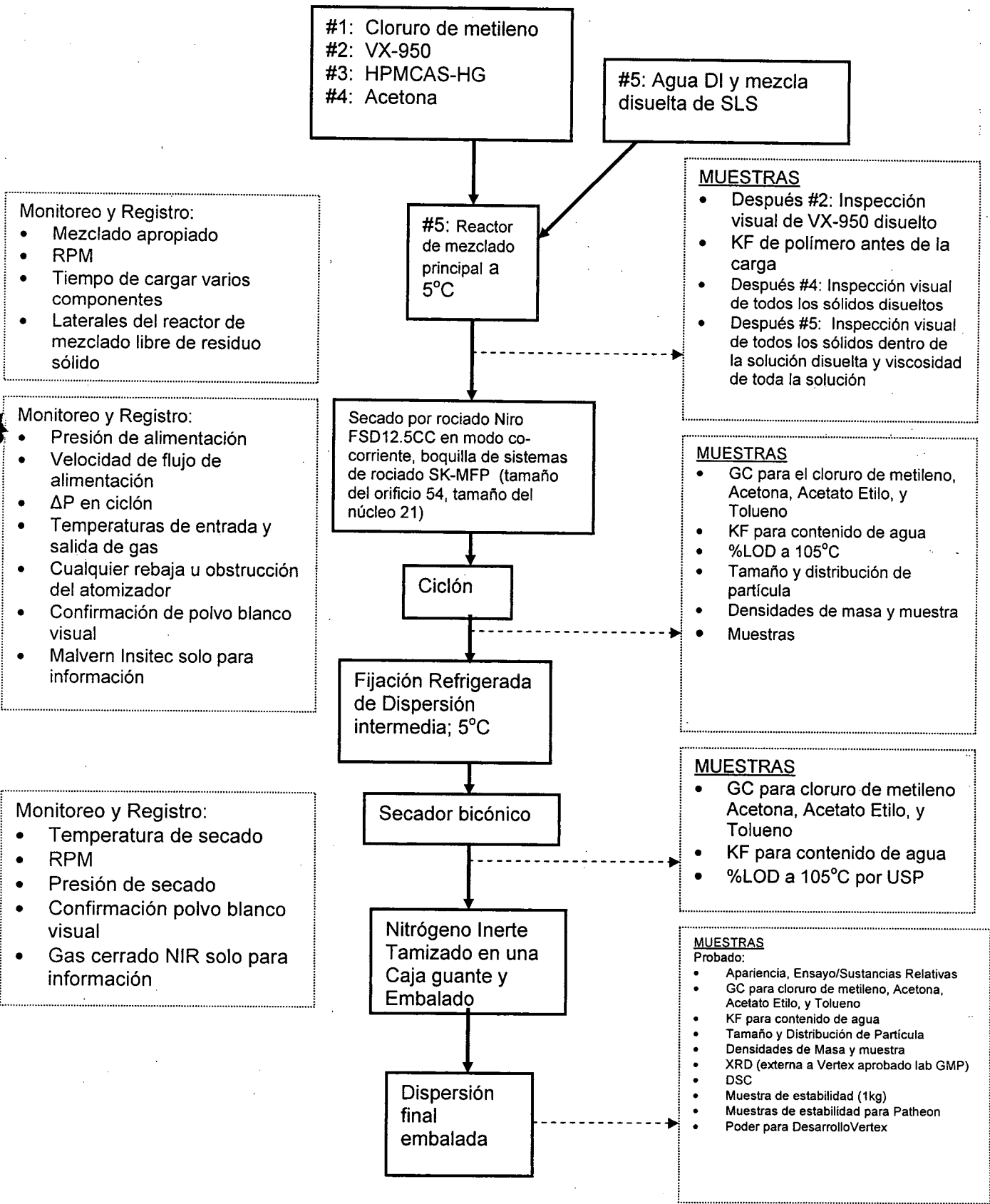


FIG. 3

°C	bar	cmH ₂ O	°C	SS SK-MFP	peso%	Micro- nes	Alcan- ce	g/cc	Densi- dad de mues- tra	%	kg/hr	%w/w	ppm	ppm
Tempe- ratura de salida	Presión de Alimen- tación	Presión de ciclón	Temp. de ajuste del con- densa- dor	Boqui- lla	Carga de sólidos	Tamaño Particu- la		Densi- dad de masa		LOD	Veloci- dad de solución de alimen- tación	KF	DCM	Aceton a
30	40	12	-3	50/21	17	106.2	1.52	0.4	0.5	10.03	183	0.63	108628	29701
50	20	12	-3	50/21	17	80.88	1.98	0.23	0.27	7.02	130	1.36	59090	21140
50	40	12	-3	54/21	17	58.96	1.96	0.22	0.28	6.28	142	0.63	49452	14469
30	20	12	-3	54/21	17	93.84	1.87	0.35	0.45	10.27	103	1.04	45626	11640
40	30	12	-3	54/21	17	75.5	1.86	0.31	0.38	8.1	124	0.67	60395	16483
40	30	12	-3	54/21	17	78.75	1.72	0.3	0.38	8.68	124	0.63	68464	21373
40	30	12	-3	54/21	12	66.71	1.74	0.33	0.43	7.26	124	0.74	55802	127
40	30	12	-3	54/21	12	63.09	1.8	0.34	0.44	8.09	124	0.74	54704	14323
50	20	12	-3	54/21	12	64.98	1.84	0.25	0.32	6.59	99	0.55	23645	7310
30	40	12	-3	54/21	12	66.51	1.71	0.39	0.51	9.89	142	0.85	42078	9485
30	20	12	-3	50/21	12	86.71	2.06	0.4	0.53	11.3	183	0.63	80579	19275
50	40	12	-3	50/21	12	52.8	2.11	0.25	0.32	6.42	185	0.63	20805	6340
30	30	12	-3	54/21	17	95.53	1.59	0.35	0.46	10.41	103		99084	28431
30	40	12	-10	52/21	15	95.26	1.45	0.34	0.45	8.96	160	0.71	52975	24399
40	30	12	-10	52/21	15	89.89	1.71	0.28	0.36	7.01	137	0.6	41192	21435
30	30	12	-10	52/21	13	114.29	1.5	0.33	0.41	10.51	136	0.57	55576	31638
40	40	12	-10	52/21	13	94.09	1.68	0.27	0.34	8.2	155	0.43	41051	26826
30	50	12	-10	54/21	15	71.81	1.56	0.34	0.47	8.32	155		43413	13946
30	30	12	-10	54/21	15	83.31	1.55	0.34	0.44	6.98	123		60819	21951
26	50	12	-10	54/21	15	68.75	1.63	0.37		10.02	155		53482	16955
26	30	12	-10	54/21	15	86.91	1.52	0.4	0.54	10.78	122		79148	27092
28	40	12	-10	54/21	15	75.17	1.65	0.37	0.48	8.67	141		69673	21067
40	25	10	-10	52/21	20	110.61	1.87	0.27	0.33	8.7	132			

40	50	10	-10	52/21	20	93.05	1.91	0.25	0.31	7.96	180	.	.	.
30	50	10	-10	52/21	20	102.8	1.74	0.33	0.42	7.43	184	.	.	.
30	25	10	-10	52/21	20	146.58	1.86	0.33	0.41	9.6	133	.	.	.
27	70	10	-10	56/21	20	78.18	1.69	0.35	0.46	8.6	150	.	80368	10511
40	25	10	-10	52/21	17	102.27	1.71	0.26	0.31	8.93	130	.	.	.
40	50	10	-10	52/21	17	85.48	1.75	0.27	0.35	9.22	184	.	.	.
30	50	10	-10	52/21	17	104.95	1.51	0.31	0.41	11.4	185	.	.	.
30	25	10	-10	52/21	17	111.22	1.71	0.31	0.4	10.38	131	.	.	.
27	60	10	-10	54/21	17	86.14	1.68	0.33	0.47	10.63	170	.	75835	31366
40	25	10	-10	52/21	15	79.57	1.77	0.26	0.33	9.41	130	.	.	.
40	50	10	-10	52/21	15	67.06	1.79	0.26	0.34	5.94	183	.	.	.
30	50	10	-10	52/21	15	84.18	1.56	0.31	0.43	10.36	183	.	.	.
30	25	10	-10	52/21	15	96.86	1.62	0.31	0.4	10.98	130	.	.	.
23	60	10	-10	54/21	15	110.61	1.87	0.27	0.48	8.7	132	.	69444	27689
23	65	10	-10	54/21	17	93.62	1.34	0.34	0.45	8.5	178	.	.	.
23	65	10	-3	54/21	17	93.42	1.4	0.4	0.5	10.38	178	.	.	.
22	65	10	-10	56/21	17	63.52	1.56	0.36	0.49	6.96	146	.	.	.
22	65	10	-3	56/21	17	50.81	1.85	0.39	0.54	8.81	146	.	.	.

FIG. 4





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

161

PATENTE DE INVENCION **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** **DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: A61K 38/05

(71) Solicitante(s)

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

(72) Inventor(es) BITTORF, Kevin, KATSTRA, Jeffrey, P. y GASPAR, Filipe;

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad** (32)

Fecha

(33) **País**

60/784,275

20/03/06

US

60/871,692

22/12/06

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 20/10/08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 27/09/07

Fecha de presentación de la solicitud: 19/03/07

N° publicación: WO/2007/109605

No. de solicitud PCT/US2007/064294

(54) Título:

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 38/05

(71) Solicitante(s)

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

(72) Inventor(es) BITTORF, Kevin, KATSTRA, Jeffrey, P. y GASPAR, Filipe;

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*

(32)

Fecha

(33) *País*

60/784,275

20/03/06

US

60/871,692

22/12/06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20/10/08

(87) Publicación internacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha: 27/09/07

Fecha de presentación de la solicitud: 19/03/07

No. Publicación : WO/2007/109605

No. de solicitud **PCT/US2007/064294**

(54) Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**

(57) Resumen: Se describen métodos de secado por rociado.



No. 08-099603- -00000-0000

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	()
-Descripción de la invención.	(X)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	()
COMPLETA (X) INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()	()	()
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Eduar Noguera

Fecha:

SEPTIEMBRE 19, 2008