

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

| | | |
|--|--|-------------------------|
| (22) Data de pedido: 2007.06.06 | (73) Titular(es): TIBOTEC PHARMACEUTICALS EASTGATE VILLAGE EASTGATE LITTLE ISLAND CO CORK | IE |
| (30) Prioridade(s): 2006.06.06 EP 06115029 | | |
| (43) Data de publicação do pedido: 2009.03.04 | | |
| (45) Data e BPI da concessão: 2011.08.31 224/2011 | (72) Inventor(es): FILIP RENE IRENE KIEKENS JODY FIRMIN MARCELINE VOORSPOELS LIEVEN ELVIRE COLETTE BAERT | BE BE BE |
| | (74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA | PT |

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA PREPARAR FORMULAÇÕES SECAS POR ATOMIZAÇÃO DE TMC125**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO RELACIONA-SE COM UM PROCESSO PARA PRODUZIR UM PÓ SECO POR ATOMIZAÇÃO COMPREENDENDO CELULOSE MICROCRISTALINA NUMA DISPERSÃO SÓLIDA DO COMPOSTO ANTI-HIV ETRAVIRINA (TMC125) NUM POLÍMERO SOLÚVEL EM ÁGUA.

RESUMO

"PROCESSO PARA PREPARAR FORMULAÇÕES SECAS POR ATOMIZAÇÃO DE TMC125"

Esta invenção relaciona-se com um processo para produzir um pó seco por atomização compreendendo celulose microcristalina numa dispersão sólida do composto anti-HIV etravirina (TMC125) num polímero solúvel em água.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA PREPARAR FORMULAÇÕES SECAS POR ATOMIZAÇÃO DE TMC125"

Esta invenção relaciona-se com um processo para produzir um pó seco por atomização compreendendo celulose microcristalina numa dispersão sólida do composto anti-HIV etravirina (TMC125) num polímero solúvel em água.

É bem conhecido que os agentes farmacêuticos que são fracamente solúveis em água sofrem do problema de possuir uma disponibilidade biológica baixa. Por "disponibilidade biológica" é entendido o grau ao qual e a velocidade à qual um agente farmacêutico é absorvido ou se torna disponível no sítio de atividade fisiológica após administração. Uma consequência de um agente farmacêutico possuir uma disponibilidade biológica baixa é que a quantidade (ou dose) do agente administrado a um paciente necessita ser superior. No entanto, o aumento da dose origina um aumento no tamanho e/ou no número de formas de dosagem (tais como pílulas, comprimidos, cápsulas etc.) requerido. O número ou o volume de formas de dosagem que necessita ser administrado é comumente referido como a "carga de medicamento".

Uma carga de medicamento elevada é indesejável por muitas razões, tais como o paciente não apenas ter que despender mais tempo a tomar cada dose mas também ter que guardar e/ou transportar um grande número ou volume de medicamentos. Uma carga elevada de medicamento também aumenta o risco de que os pacientes não tomem a sua dose completa, falhando conseqüentemente o compromisso de

obediência ao regime de dosagem prescrito. Para além de reduzir a eficácia do tratamento, isto poderá também conduzir a que o organismo causador da doença ou vírus se torne resistente ao agente farmacêutico. Os problemas associados a uma carga elevada de medicamento são multiplicados quando um paciente tem que tomar uma combinação de um número de tipos diferentes de agentes farmacêuticos. Um exemplo de um tal grupo de pacientes é aquele que é tratado para o vírus de imunodeficiência humano (HIV), que é o vírus causador da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). O tratamento anti-HIV envolve tipicamente a administração de uma combinação de um número de agentes farmacêuticos diferentes.

É conhecido que a disponibilidade biológica de agentes ativos fracamente solúveis pode ser melhorada através da sua conversão na forma amorfa. Tipicamente, quanto mais cristalino for o agente farmacêutico, mais baixa será a sua disponibilidade biológica ou vice-versa, a redução do grau de cristalinidade tem um efeito positivo na disponibilidade biológica.

Uma maneira de converter uma substância ativa numa forma amorfa é através da sua apresentação na forma de uma dispersão sólida num polímero solúvel em água. Existem tipos diferentes de dispersões sólidas. Um tipo de dispersão sólida é quando o agente farmacêutico está disperso molecularmente, substancialmente homogeneamente, ao longo do polímero. Isto é geralmente descrito como uma "solução sólida". Outro tipo de dispersão sólida é quando existem ilhas ou agregados de agente farmacêutico cristalino ou semi-cristalino disperso ao longo do polímero. Um tipo adicional de dispersão sólida é quando

existem ilhas ou agregados de agente farmacêutico na forma amorfa dispersos ao longo do polímero. Poderão também existir dispersões sólidas compreendendo misturas de dois ou mais dos tipos acima, por exemplo uma solução sólida com áreas em que o agente farmacêutico é cristalino ou semi-cristalino, ou quando existem ilhas ou agregados do agente na forma amorfa. Todos estes tipos serão comumente designados daqui em diante como "dispersões sólidas".

Existe um número de métodos para produzir dispersões sólidas de um agente farmacêutico. Um método consiste em dissolver o agente e o polímero solúvel em água num solvente em que ambos são solúveis e permitir que o solvente simplesmente evapore. A dispersão resultante pode ser processada adicionalmente, *e.g.* através de moagem e conversão do pó resultante, opcionalmente após adição de excipientes adicionais, nas formas de dosagem farmacêutica desejadas tais como por compressão em comprimidos ou enchimento de cápsulas.

Um método adicional é a extrusão de fundido envolvendo a incorporação do agente farmacêutico fracamente solúvel em água num polímero solúvel em água através da fusão ou plastificação do agente e do polímero e subsequentemente arrefecer o fundido resultante. O arrefecimento rápido do fundido resulta tipicamente na produção de uma solução sólida. Em WO 01/22938 e WO 01/23362 são descritos processos de extrusão de fundido.

O processo de revestimento de Würster envolve um remoinho de leitos de veículo numa câmara utilizando um fluxo de gás morno ou quente introduzido a partir do fundo de uma câmara de aspersão. A solução de polímero e de agente farmacêutico

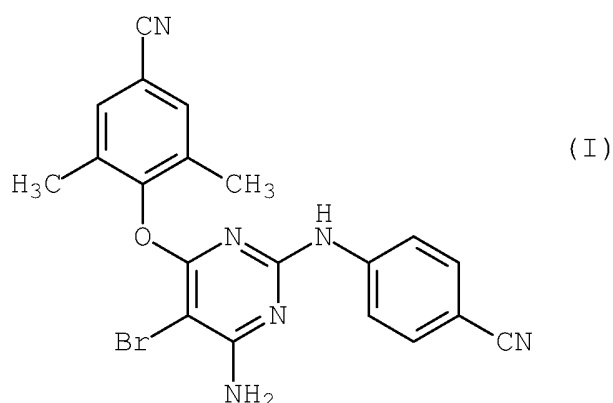
é em seguida pulverizada no interior da câmara, a partir do fundo. Deste modo, os leitos em remoinho são revestidos com uma camada de solução e, à medida que o solvente evapora, é formada uma dispersão sólida de agente farmacêutico no polímero como uma camada nos leitos de veículo. A natureza desta técnica significa que opera como um processo em *batch*, e portanto existe um tempo de inatividade considerável durante a produção enquanto os leitos revestidos são removidos e os leitos não revestidos são admitidos na câmara. O tamanho dos leitos de veículo e as condições de aspersão, tais como o fluxo de gás e temperatura, tempo de evaporação, tipo de câmara, pressão e humidade, taxa de aspersão influenciam a formação da dispersão sólida.

Outro método envolve um processo de secagem por atomização no qual o polímero solúvel em água e o agente farmacêutico fracamente solúvel em água são dissolvidos num solvente que é capaz de dissolver ambas as substâncias. A solução resultante é pulverizada em gotas, ou atomizada, numa câmara de secagem por atomização desde o topo, lado ou fundo (habitualmente desde o topo) da câmara numa corrente de gás quente. O solvente é evaporado a partir das gotas de solução e a dispersão sólida seca resultante na forma de pó é recolhida, *e.g.* num ciclone. A atomização e a secagem da solução pode ser levada a cabo por um número de maneiras, que determinam as propriedades da dispersão sólida produzida. Por exemplo, as condições na câmara poderão ser seleccionadas de modo que exista uma taxa de evaporação do solvente muito rápida, chamada "evaporação *flash*", que resulta no agente farmacêutico no pó possuindo um baixo grau de ou nenhuma cristalinidade, *i.e.* é altamente amorfo.

A secagem por atomização é atrativa porque é um processo contínuo (em oposição ao processo em *batch*) aplicável em larga escala.

Métodos típicos para preparar dispersões sólidas secas por atomização de agentes farmacêuticos são descritos em WO 01/22938.

Um composto que sofre de fraca solubilidade em água e concomitante disponibilidade biológica baixa é o NNRTI conhecido como "TMC125", que é o composto 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo, também referido como Etravirina ou R165335. O TMC125 pode ser representado pela fórmula (I):



Este composto, suas propriedades, um número de abordagens sintéticas para a sua preparação assim como as formulações farmacêuticas comuns foram descritas na WO 00/27825. O TMC125, correntemente no último estágio do desenvolvimento clínico, não apenas mostra atividade pronunciada contra o tipo de HIV selvagem, mas também contra quaisquer variantes obtidos por mutação.

A WO 2005/011702 revela um processo para preparar partículas compreendendo TMC125, no qual uma dispersão sólida compreendendo um co-precipitado de TMC125, um

tensioativo e um polímero hidrofílico (HPMC) é colocado em camada através de aspersão num veículo neutro (lactose).

A conversão de TMC125 numa dispersão sólida, tal como através de secagem por atomização, melhora a sua disponibilidade biológica. No entanto, o pó resultante a partir deste processo de secagem por atomização é "leve" uma vez que contém uma grande quantidade de gás. Como tal, o pó leve resultante possui uma densidade baixa, tipicamente na região de cerca de 0,1 g/mL. Isto significa que o pó é difícil de compactar, que é um problema durante a sua formulação subsequente nas formas de dosagem, tais como comprimidos, pílulas ou cápsulas. Por exemplo, de modo a formular o pó produzido por secagem por atomização na forma de comprimido, é habitualmente requerido um passo de pré-compactação, através do qual o pó é compactado com um rolo ou esmagado de modo a aumentar a sua densidade.

Portanto existe uma necessidade de um processo para produzir uma forma melhorada de uma dispersão sólida seca por atomização de TMC125 possuindo uma disponibilidade biológica melhorada. Existe adicionalmente necessidade de providenciar uma dispersão sólida de TMC125 que possa ser prontamente convertida numa formulação farmacêutica ou numa forma de dosagem farmacêutica, tal como um comprimido, pílula ou cápsula, com necessidade limitada de adição de excipiente adicional.

Foi agora descoberto que o perfil de dissolução de TMC 125 pode ser melhorado através da adição de celulose microcristalina, que é também referida como "MCC", à mistura que é seca por atomização. Em particular a velocidade de dissolução em meios aquosos da substância

ativa TMC125 a partir de uma dispersão sólida é aumentada, resultando em concentrações superiores do fármaco. Isto poderá resultar em níveis no plasma superiores e um início de reação da substância ativa TMC125 mais rápido.

A presente invenção providencia um processo para produzir uma dispersão sólida de TMC125 na forma de pó, ou alternativamente, a invenção providencia um processo para produzir um pó farmacêutico sólido, compreendendo os passos de:

(a) providenciar uma mistura de alimentação de celulose microcristalina e uma solução de um polímero solúvel em água e TMC125;

(b) secar por atomização a mistura de alimentação do passo (a) até formar uma dispersão sólida do agente farmacêutico e o polímero através da introdução da mistura de alimentação como gotas numa câmara de secagem por atomização através de dispositivos de atomização.

Numa concretização, as gotas que são introduzidas na câmara de secagem são expostas a um gás de secagem aquecido.

Num aspeto adicional, esta invenção providencia uma dispersão sólida de TMC125 numa forma de pó obténível através de um processo especificado acima ou daqui em diante.

Ainda noutro aspeto, é providenciada uma formulação farmacêutica compreendendo uma dispersão sólida de TMC125 na forma de pó, preparada ou obténível através de um processo especificado acima ou daqui em diante, e excipientes adicionais. A formulação farmacêutica é preferencialmente convertida numa forma de dosagem unitária

tal como um comprimido, cápsula, saqueta, pílula, pó pacote, supositório e semelhante. Conseqüentemente, a invenção providencia adicionalmente uma forma de dosagem sólida compreendendo uma dispersão sólida de TMC125 na forma de pó como especificado acima ou daqui em diante.

O processo desta invenção origina um sólido que possui uma densidade relativamente elevada comparada com a dos pós secos por atomização sem MCC. A densidade da dispersão sólida de TMC125 produzida pelo processo da invenção poderá estar na gama de cerca 0,05 g/mL até 1 g/mL, em particular de cerca de 0,1 até 0,7 g/mL.

Sem estar ligado à teoria, é assumido que a celulose microcristalina atua como um pequeno veículo interno, que é posicionado nas gotas da mistura de alimentação, a partir do qual se forma a dispersão sólida de polímero e do agente farmacêutico. Uma vantagem deste processo é que a dispersão sólida de TMC 125 produzida poderá ser mais prontamente formulada numa forma de dosagem, tal como um comprimido ou uma cápsula, que significa que seja necessária menor ou mesmo nenhuma pré-compactação num processo de formulação subsequente. A elevada densidade da dispersão sólida de TMC125 origina uma redução no tamanho da forma de dosagem resultante, reduzindo desde modo a carga de comprimidos.

O agente ativo TMC125 na dispersão sólida produzido pelo processo da invenção é preferencialmente altamente amorfo, isto é, possui um baixo nível de ou nenhuma cristalinidade. Por "amorfo" é entendido que o agente farmacêutico está no seu estado não cristalino. Uma vantagem disto é que a disponibilidade biológica do agente farmacêutico na dispersão sólida resultante e as formas de dosagem

derivadas dele é aumentada, que possui o efeito de reduzir a quantidade de agente ativo que necessita ser administrada, conseqüentemente reduzindo também a carga de medicamento.

Preferencialmente, o grau de cristalinidade do agente farmacêutico na dispersão sólida de TMC125, como pode ser caracterizado por difração de raios X (XRPD), é cerca de 10 % ou inferior, cerca de 9 % ou inferior, cerca de 8 % ou inferior, cerca de 7 % ou inferior, cerca de 6 % ou inferior, cerca de 5 % ou inferior, cerca de 4 % ou inferior, cerca de 3 % ou inferior, cerca de 2 % ou inferior, cerca de 1 % ou inferior, cerca de 0,5 % ou inferior, ou cerca de 0,1 % ou inferior.

A dispersão sólida produzida pelo processo da invenção compreende tipicamente partículas possuindo um tamanho de partícula efetivo médio na gama de desde cerca de 10 μm até cerca de 150 μm , ou cerca de 15 μm até cerca de 100 μm , particularmente cerca de 20 μm até cerca de 80 μm , ou 30 μm até cerca de 50 μm , preferencialmente cerca de 40 μm . Como utilizado aqui, o termo tamanho de partícula efetivo médio possui o seu significado convencional como conhecido de uma pessoa perita na técnica e pode ser medido por técnicas de medição de tamanho de partícula conhecidas na técnica tais como, por exemplo, fracionamento de caudal de campo de sedimentação, espectroscopia de correlação de fóton, difração de laser ou centrifugação de disco. Os tamanhos de partícula efetivos médios mencionados aqui poderão ser relacionados com distribuições de peso das partículas. Nesse caso, por "um tamanho de partícula efetivo médio de cerca de 150 μm " é entendido que pelo menos 50 % do peso das partículas consiste em partículas possuindo um tamanho

de partícula inferior à média efetiva de 50 μm , e o mesmo se aplica a outros tamanhos de partícula efetivos mencionados. De um modo semelhante, os tamanhos de partícula efetivos médios poderão ser relacionados com distribuições de volume das partículas mas habitualmente isto irá resultar no mesmo ou cerca do mesmo valor para o tamanho de partícula efetivo médio.

O chamado "desvio" das partículas produzidas pelo processo da invenção poderá ser inferior a cerca de 3, em particular inferior a cerca de 2,5, preferencialmente o desvio é cerca de 2. Habitualmente o desvio não será inferior a cerca de 1. Como utilizado aqui o termo "desvio" é definido pela fórmula $(D_{90} - D_{10})/D_{50}$ em que D_{90} é o diâmetro da partícula correspondente ao diâmetro de partículas que constituem 90 % do peso total de todas as partículas de diâmetro igual ou menor e em que D_{50} e D_{10} são os diâmetros para 50 e 10 % respetivamente do peso total de todas as partículas.

Como utilizado aqui, o termo "TMC25" pretende compreender a forma base assim como qualquer seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável. Os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis como mencionado aqui acima pretendem compreender as formas de sal de adição de ácido terapêuticamente ativas não tóxicas, que o composto de fórmula (I) é capaz de formar. O último pode ser convenientemente obtido através de tratamento da forma base com tais ácidos adequados como ácidos inorgânicos, por exemplo, halogenoácidos, e.g. clorídrico, bromídrico e semelhantes; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico e semelhantes; ou ácidos orgânicos, por exemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico,

fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, 4-metilbenzenossulfônico, ciclohexanossulfâmico, 2-hidroxibenzoico, 14-amino-2-hidroxibenzoico e os ácidos semelhantes. Reciprocamente a forma de sal pode ser convertida por tratamento com base na forma de base livre. O termo sal de adição também compreende os hidratos e as formas de adição de solvente que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos de tais formas são e.g. hidratos, alcoolatos e semelhantes.

A quantidade de TMC125 no produto seco por atomização poderá estar na gama de desde cerca de 10 % até cerca de 50 %, em particular cerca de 15 % até cerca de 40 %, ou cerca de 20 % até cerca de 30 % ou cerca de 20 % até cerca de 25 %, em peso relativo ao peso total do produto seco por atomização compreendendo TMC125, polímero solúvel em água, MCC e excipientes opcionais. A quantidade de TMC125 na mistura de alimentação pode ser calculada com base nestas percentagens e na quantidade de solvente utilizado.

A celulose microcristalina (MCC) que pode ser utilizada possui um tamanho de partícula médio, que é selecionado tal que quando misturada na solução de agente farmacêutico e polímero solúvel em água, a mistura de alimentação resultante seja capaz de passar através dos dispositivos de atomização no interior da câmara de secagem por atomização sem entupir ou bloquear o atomizador. Como tal, o tamanho da MCC é limitado pelo tamanho particular dos dispositivos de atomização providenciados na câmara de secagem por atomização. Por exemplo, quando o dispositivo de atomização é um injetor, o tamanho do furo do injetor irá afetar a

gama de tamanhos da MCC que poderá ser utilizada. O tamanho de partícula médio da MCC poderá estar no intervalo de desde 5 μm até 50 μm , em particular desde 10 μm até 30 μm , e.g. cerca de 20 μm .

A celulose microcristalina que pode ser utilizada compreende a série de produtos Avicel™ disponível a partir de FMC BioPolymer, em particular Avicel PH 105™ (20 μm), Avicel PH 101™ (50 μm), Avicel PH 301™ (50 μm); os produtos de celulose microcristalina disponíveis a partir de JRS Pharma, em particular Vivapur™ 105 (20 μm), Vivapur™ 101 (50 μm), Emcocel™ SP 15 (15 μm), Emcocel™ 50M 105 (50 μm), Prosolv™ SMCC 50 (50 μm); os produtos de celulose microcristalina disponíveis a partir de DMV, em particular Pharmacel™ 05 (20 μm), Pharmacel™101 (50 μm); os produtos de celulose microcristalina disponíveis a partir de Blanver, em particular Tabulose (Microcel)™ 101 (50 μm), Tabulose (Microcel)™ 103 (50 μm); os produtos de celulose microcristalina disponíveis a partir de Asahi Kasei Corporation, tais como Ceolus™ PH-F20JP (20 μm), Ceolus™ PH-101 (50 μm), Ceolus™ PH-301 (50 μm), Ceolus™ KG-802 (50 μm).

Uma celulose microcristalina particularmente preferida é Avicel PH 105® (20 μm).

A quantidade de MCC no produto seco por atomização poderá estar na gama de desde cerca de 5 % até cerca de 25 %, em particular cerca de 7,5 % até cerca de 20 %, ou cerca de 10 % até cerca de 15 % ou cerca de 10 % até cerca de 12,5 %, em peso relativamente ao peso total do produto seco por atomização compreendendo TMC125, polímero solúvel em água, MCC e excipientes opcionais. A razão em peso das

quantidades de MCC para TMC125 no produto seco por atomização pode ser calculada com base nestas percentagens e em particular poderá estar na gama de desde cerca de 2:1 até cerca de 1:5, em particular desde cerca de 1:1 até 1:7, preferencialmente cerca de 1:2. A quantidade de MCC na mistura de alimentação pode ser calculada com base nestas percentagens e na quantidade de solvente utilizada. Tendo em conta a conveniência de manter a concentração de agente farmacêutico na composição farmacêutica sólida resultante o mais elevada possível, a concentração de MCC é preferencialmente mantida o mais baixa possível.

Uma vantagem de se utilizar celulose microcristalina é que em adição a aumentar a densidade da composição farmacêutica sólida resultante, poderá também funcionar para aumentar as propriedades de fluidez, compressibilidade, desintegração e dissolução da dispersão sólida de TMC125 seca por atomização e de composições farmacêuticas dela derivadas.

Os polímeros solúveis em água adequados para utilizar no processo desta invenção são farmacêuticamente aceitáveis e substancialmente inertes com respeito ao agente farmacêutico. Os polímeros adequados incluem polímeros celulósicos, tais como metilcelulose, etilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxibutilcelulose, hidroxietilmetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (ou HPMC, e.g. HPMC 2910 15 mPa.s; HPMC 2910 5 mPa.s), e.g. HPMC 2910, carboximetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP), e.g. HP 50, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), trimelitato de acetato de celulose (CAT), ftalato de acetato de hidroxipropilcelulose (HPCAP), ftalato de

acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAP), ftalato de acetato de metilcelulose (MCAP) e suas misturas tal como a mistura de hidroxipropilcelulose e etilcelulose. Os polímeros adequados incluem também polivinilpirrolidona, copolividona (PVPCoVA, por vezes também referidos como PVP-VA), que é polivinilpirrolidona co-polimerizada com acetato de vinilo, e copolímeros metacrilato de aminoalquilo, tal como Eudragit E® 100 (Röhm GmbH, Alemanha).

Os polímeros solúveis em água de interesse incluem hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polivinilpirrolidona ou copolividona. Uma hidroxipropilmetilcelulose particularmente preferida é HPMC 2910 5 mPa.s. Uma polivinilpirrolidona particularmente preferida é PVP K12, PVP K29-32 tal como PVP K30, PVP K90 e uma copolividona particularmente preferida é PVP-co-VA64 (PVPCoVA, por vezes também referida como PVP-VA).

Numa concretização, o polímero tem um peso molecular no intervalo de 500D a 2 MD. O polímero poderá ter uma viscosidade aparente de 1 a 15 000 mPa.s quando numa solução aquosa a 2 % a 20 °C.

Os polímeros solúveis em água em dispersões de partículas sólidas são polímeros que têm uma viscosidade aparente, quando dissolvidos a 20 °C numa solução aquosa a 2 % (p/v), de 1 a 5000 mPa.s, em particular de 1 a 700 mPa.s, mais em particular de 1 a 100 mPa.s.

A referida HPMC contém grupos hidroxipropilo e metoxi suficientes para a tornar solúvel em água. As HPMC possuindo um grau de metoxi de substituição desde cerca de 0,8 até cerca de 2,5 e uma substituição molar de

hidroxipropilo desde cerca de 0,05 até cerca de 3,0 são geralmente solúveis em água. O grau metoxi de substituição refere-se ao número médio de grupos éter metílico presentes por unidade de anidroglicose da molécula de celulose. A substituição molar de hidroxipropilo refere-se ao número médio de moles de óxido de propileno que reagiram com cada unidade de anidroglicose da molécula de celulose. Uma HPMC preferida é a hipromelose 2910 15 mPa.s ou hipromelose 2910 5 mPa.s, especialmente hipromelose 2910 15 mPa.s. A hidroxipropilmetilcelulose é o nome adotado nos Estados Unidos para hipromelose (ver Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29^a edição, página 1435). No número de quatro dígitos "2910", os primeiros dois dígitos representam a percentagem aproximada de grupos metoxi e o terceiro e quarto dígitos a percentagem aproximada da composição dos grupos hidroxipropoxilo; 15 mPa.s ou 5 mPa.s é um valor indicativo da viscosidade aparente de uma solução aquosa a 2 % a 20 °C.

Os copolímeros de vinilpirrolidona e acetato de vinilo que poderão ser utilizados incluem aqueles copolímeros em que a razão molecular dos monómeros vinilpirrolidona para acetato de vinilo é cerca de 1,2 ou em que a razão de massas dos monómeros de vinilpirrolidona para acetato de vinilo é de cerca de 3:2. Tais copolímeros estão disponíveis comercialmente e são conhecidos como copovidona 50 ou copolividona, vendidos sob as marcas comerciais KolimaTM ou Kollidon VA 64TM. O peso molecular destes polímeros poderá estar no intervalo de cerca de 45 até cerca de 70 kD. O valor K, obtido a partir das medições da viscosidade poderá estar no intervalo de cerca de 25 até cerca de 35, em particular o valor K poderá ser cerca de 28.

Os polímeros de polivinilpirrolidino que poderão ser utilizados são conhecidos como povidona (PVP) e estão disponíveis comercialmente. Poderão ter um peso molecular que está no intervalo de cerca de 30 kD a cerca de 360 kD. São exemplos os produtos PVP vendidos pela BASF sob as marcas comerciais KolidonTM, e.g. PVP K25 (PM = 29,000), PVP K30 (PM = 40,000), e PVP K90 (PM = 360,000).

A quantidade de polímero solúvel em água no produto seco pulverizado poderá estar no intervalo desde cerca de 30 % até cerca de 75 %, em particular cerca de 40 % até cerca de 75 %, ou cerca de 50 % até cerca de 75 % ou cerca de 60 % até cerca de 70 %, em peso relativamente ao peso total do produto seco pulverizado compreendendo TMC125, polímero solúvel em água, MCC e excipientes opcionais. A quantidade de polímero solúvel em água na mistura de alimentação pode ser calculada com base nestas percentagens e na quantidade de solvente utilizado.

Tipicamente, a razão peso:peso do polímero solúvel em água para o TMC125 está no intervalo desde cerca de 10:1 a cerca de 1:10, em particular desde cerca de 10:1 a cerca de 1:1, mais em particular desde cerca de 5:1 a cerca de 1:1, preferencialmente desde cerca de 3:1 a cerca de 1:1, e.g. uma razão de cerca de 3:1. Acredita-se que a razão polímero solúvel em água para agente farmacêutico afeta o grau de cristalinidade do agente farmacêutico na composição farmacêutica resultante. Contudo, é também desejável reduzir a quantidade de polímero em relação ao agente farmacêutico de modo a maximizar a quantidade de agente farmacêutico na composição farmacêutica resultante.

O solvente utilizado no processo da invenção poderá ser qualquer solvente, que é inerte com respeito ao TMC125 e que é capaz de dissolver o TMC125 e o polímero solúvel em água, mas que não dissolve a MCC. Os solventes adequados incluem acetona, tetrahidrofurano (THF), diclorometano, etanol (anidro ou aquoso), metanol e suas combinações. Quando o polímero é a HPMC, o solvente é preferencialmente a mistura de diclorometano e etanol, mais preferencialmente a mistura de diclorometano e etanol, sendo o último em particular etanol anidro, numa razão de 9:1 em peso. Quando o polímero é polivinilpirrolidona ou copolividona, o solvente é preferencialmente acetona. A quantidade de solvente presente na mistura de alimentação será tal que o TMC125 e o polímero solúvel em água estão dissolvidos e a mistura de alimentação tem uma viscosidade suficiente baixa para ser pulverizada. Numa concretização a quantidade de solvente da mistura de alimentação será de pelo menos 80 %, em particular pelo menos 90 %, preferencialmente pelo menos 95 %, expressando as percentagens a quantidade de peso de solvente para o peso total da mistura de alimentação.

Exemplos de misturas de alimentação que podem ser utilizadas no processo da invenção são aquelas compreendendo:

(i) 200 mg de TMC125, 200 mg de HPMC 2910 5 mPa.s, 100 mg de celulose microcristalina (Avicel PH 105®) em 14,57 g de diclorometano extra puro e 1,619 g etanol a 96 % (v/v);

(ii) 200 mg de TMC125, 400 mg de HPMC 2910 5 mPa.s, 100 mg de celulose microcristalina (Avicel PH 105®) em 14,57 g de diclorometano extra puro e 1,619 g de etanol a 96 % (v/v);

(iii) 200 mg de TMC125, 600 mg de HPMC 2910 5 mPa.s, 100 mg de celulose microcristalina (Avicel PH 105®) em 14,57 g de diclorometano extra puro e 1,619 g etanol a 96 % (v/v);

(iv) 222 mg de TMC125, 667 mg de HPMC 2910 5 mPa.s, 111 mg de celulose microcristalina (Avicel PH 105®) em 16,19 g de diclorometano extra puro e 1,8 g de etanol absoluto.

As misturas de alimentação acima podem ser aumentadas pela multiplicação das quantidades mencionadas por um fator que está no intervalo de cerca de 1 até cerca de 105. A produção à escala laboratorial das quantidades poderá ser multiplicada por um fator no intervalo de cerca de 1 até cerca de 1000. Para a produção à média ou grande escala este fator poderá estar no intervalo de cerca de 500 até cerca de 10^5 , e.g. cerca de 10^3 , cerca de $2 \cdot 10^3$, cerca de $5 \cdot 10^3$ ou cerca de 10^4 .

O solvente é removido a partir de gotas de mistura de alimentação por um passo de secagem por atomização. Preferencialmente o solvente é volátil, com um ponto de ebulição de 150 °C ou inferior, preferencialmente 100 °C ou inferior. O solvente deve ser substancialmente completamente removido das gotas da mistura de alimentação durante o passo de secagem por atomização.

O gás de secagem poderá ser qualquer gás. Preferencialmente, o gás é ar ou um gás inerte tal como azoto, ar enriquecido com azoto ou árgon. A temperatura do gás de secagem na entrada do gás da câmara de secagem por atomização é tipicamente desde cerca de 60 °C até cerca de 300 °C.

Secadores por atomização adequados incluem modelos de secador por atomização farmacêutico Niro tais como Mobile Minor, PSD-1, PSD-2, PSD-3, PSD-4, e SD-12.5-N (Niro A/S, Soeburg, Dinamarca) ou Büchi P290 ou P190.

Um aparelho de secagem por atomização para utilização no processo desta invenção compreende uma câmara de secagem por atomização, dispositivos de atomização para a introdução da mistura de alimentação na câmara de secagem por atomização na forma de gotas, uma fonte de gás de secagem aquecido que flui na câmara de secagem por atomização através de uma entrada, e uma saída para o gás de secagem aquecido. O aparelho de secagem por atomização compreende também um dispositivo para a recolha do pó farmacêutico sólido que é produzido.

O aparelho de secagem por atomização poderá ter uma configuração de ciclo fechado ou aberto, em que o gás de secagem aquecido que deixa a saída é novamente alimentado, ou não é de novo alimentado na câmara, respetivamente. Alternativamente, o aparelho de secagem por atomização poderá também ter uma configuração de ciclo fechado, em que o solvente orgânico é reciclado. A configuração de ciclo fechado é preferível por aspetos económicos mas em particular por razões ambientais.

Os dispositivos de atomização compreendem preferencialmente um atomizador rotativo, um pulverizador pneumático ou um injetor de alta pressão, que é capaz de atomizar a mistura de alimentação na câmara de secagem por atomização de modo que gotas da mistura de alimentação são produzidas tendo uma gama de tamanhos de gotícula particular. O dispositivo

de atomização é preferencialmente um injetor de pressão elevada.

Os atomizadores rotativos adequados incluem aqueles que têm um acionamento de turbina de ar operando a partir de uma fonte de ar comprimido de pressão elevada, por exemplo uma fonte de ar comprimido de 6 bar, que fornece potência a uma roda de atomização para atomização da mistura de alimentação. A roda de atomização poderá ser de palhetas. Preferencialmente, o atomizador rotativo está localizado na parte superior da câmara de secagem por atomização, por exemplo no teto da câmara, de modo que as gotas produzidas secam e caem na parte inferior da câmara. Tipicamente, os atomizadores rotativos produzem gotas que têm um tamanho no intervalo de desde cerca de 20 a cerca de 225 μm , em particular desde cerca de 40 a cerca de 120 μm , sendo o tamanho da partícula dependente da velocidade periférica da roda.

Os injetores pneumáticos adequados (que incluem injetores de dois fluidos) compreendem aqueles que estão localizados na parte superior da câmara de secagem por atomização, por exemplo no teto da câmara, e operam no assim chamado "modo co-corrente". A atomização ocorre utilizando ar comprimido tal que a razão ar-líquido esteja no intervalo de cerca de 0,5 - 1,0:1 até cerca de 5:1, em particular desde cerca de 1:1 até cerca de 3:1. A mistura de alimentação e o gás de atomização são feitos passar separadamente na cabeça do injetor, onde a atomização ocorre. O tamanho das gotas produzidas por injetores pneumáticos depende dos parâmetros de operação e pode estar no intervalo de desde cerca de 5 a 125 μm , em particular desde cerca de 20 a 50 μm .

Os injetores de dois fluidos que operam no chamado "modo contra-corrente" poderão também ser utilizados no processo da presente invenção. Estes injetores operam de uma forma semelhante aos injetores de dois fluidos em modos co-corrente exceto que estão localizados na parte inferior da câmara de secagem e as gotas pulverizadas sobem. Tipicamente, os injetores de dois fluidos em modo de contra-corrente geram gotas que, quando secas, produzem partículas que têm um tamanho no intervalo de desde cerca de 15 até cerca de 80 μm . Os injetores de dois fluidos em modo de contra-corrente são particularmente úteis quando os componentes de um pó farmacêutico sólido não são sensíveis ao calor, desde que o tempo de residência das gotas/pó na câmara de secagem por atomização seja geralmente maior do que no modo de co-corrente.

Um tipo de atomizador preferido para utilização na invenção é um injetor de elevada pressão onde a alimentação líquida é bombada para o injetor sob pressão. A energia da pressão é convertida em energia cinética, e a alimentação sai do orifício do injetor com um filme de velocidade elevada que rapidamente se desintegra num aerossol enquanto o filme é instável. A alimentação é feita para rodar dentro do injetor utilizando uma inserção em remoinho ou câmara de turbulência resultando num tipo de atomização em forma de cone que emerge do orifício do injetor. A inserção em remoinho, câmara de turbulência, e as dimensões do orifício juntamente com a variação da pressão originam o controlo sobre a velocidade de alimentação e características de atomização. O tamanho das gotas produzidas pelo injetor a pressão elevada depende dos parâmetros de operacionalidade e pode estar no intervalo de desde cerca de 5 a 125 μm , em particular desde cerca de 20 a 50 μm .

Os dispositivos de atomização adequados para utilização no processo da invenção poderão ser selecionados dependendo do tamanho da gotícula desejado. O último depende de um número de fatores, tais como a viscosidade e a temperatura da mistura de alimentação, o caudal desejado e a pressão máxima aceitável para bombar a mistura de alimentação. Como tal, o meio de atomização, é selecionado de modo que o tamanho da gotícula médio desejado poderá ser obtido para uma mistura de alimentação possuindo uma viscosidade particular e que é admitida na câmara de secagem por atomização a um caudal adequado. Geralmente, se o injetor for demasiado grande originará um tamanho de gotícula demasiado grande quando operado a um caudal desejado, e este efeito é amplificado quanto maior for a viscosidade da mistura de alimentação. Um problema com gotas muito grandes é que o caudal da evaporação de solvente tende a ser mais lento, o que pode conduzir à formação do produto possuindo um agente farmacêutico mais altamente cristalino. Por outro lado, a utilização de um injetor que seja muito pequeno poderá requerer uma pressão elevada inaceitável para bombar a mistura de alimentação na câmara de secagem por atomização a um caudal aceitável.

Vários parâmetros de secagem por atomização, tais como a temperatura do gás de secagem aquecido, o caudal do gás de secagem, a humidade relativa do gás de secagem, a pressão de atomização, o tamanho do diâmetro de abertura do injetor, e o caudal de introdução da mistura de alimentação à câmara de secagem por atomização, poderão influenciar as propriedades tais como o rendimento do pó farmacêutico, a quantidade de solvente residual, bem como o tamanho da gotícula. Estes parâmetros podem ser otimizados dependendo da câmara de secagem por atomização particular a ser

utilizada de modo a se obter pós liofilizados possuindo as propriedades desejadas.

Opcionalmente, poderão ser incluídos na mistura de alimentação excipientes adicionais. Tais excipientes poderão ser incluídos de modo a melhorar as propriedades da mistura de alimentação ou a composição farmacêutica sólida resultante, tais como propriedades de manuseamento ou processamento. Independentemente de se ou não os excipientes são adicionados à mistura de alimentação, o que obviamente resulta em serem incorporados na dispersão sólida seca por atomização, os excipientes poderão também ser misturados com a dispersão sólida seca por atomização resultante durante a formulação numa forma de dosagem desejada. A dispersão sólida seca por atomização poderá ser sujeita a passos de processamento adicionais dependendo da natureza da forma de dosagem final, por exemplo, a composição farmacêutica poderá ser sujeita a um processo de pós-secagem, ou poderá sofrer fluidização agregativa ou compactação com cilindro antes da formação de comprimidos ou encapsulação.

A dispersão sólida seca por atomização produzida utilizando o processo da invenção poderá ser formulada numa formulação farmacêutica. A última compreende a dispersão sólida seca por atomização produzida pelo processo da invenção e um veículo, que poderá compreender um ou mais excipientes aceitáveis farmacêuticamente. Os últimos incluem tensioativos, solubilizantes, desintegrantes, pigmentos, aromatizantes, enchimentos, lubrificantes, deslizantes, conservantes, agentes de espessamento, agentes tampão e modificadores de pH. Os tensioativos típicos incluem laurilsulfato de sódio, Cremophor RH 40, Vitamina E TPGS e

polissorbatos, tais como Tween 20TM. Os modificadores de pH típicos são ácidos, tal como ácido cítrico ou ácido succínico, bases ou tampões.

As formulações farmacêuticas por sua vez poderão ser convertidas numa forma de dosagem adequada. Formas de dosagem típicas incluem formas de dosagem para administração oral, tais como comprimidos, cápsulas, suspensões e pastilhas, e formas de dosagem para administração retal ou vaginal, tal como géis, supositórios ou pastas. Dependendo de se a forma de dosagem é pretendida para libertação imediata ou para libertação controlada, poderão ser requeridos passos de processamento adicionais, tais como a incorporação de um desintegrante para produtos de libertação imediata ou o revestimento da forma de dosagem com uma camada entérica para produtos de libertação controlada. Os desintegrantes adequados incluem celulose microcristalina, amido, glicolato de amido de sódio, e carboximetil celulose de sódio reticulada, PVP reticulada.

Esta invenção também se relaciona com um pó farmacêutico sólido, ou, com um pó liofilizado, compreendendo celulose microcristalina numa dispersão sólida de etravirina composto anti-HIV (TMC125) num polímero solúvel em água. A invenção providencia adicionalmente uma formulação farmacêutica ou uma forma de dosagem farmacêutica contendo um pó farmacêutico sólido, ou, um pó liofilizado, compreendendo celulose microcristalina numa dispersão sólida do composto anti-HIV (TMC125) etravirina num polímero solúvel em água.

Como usado aqui, a palavra "substancialmente" não exclui "completamente" e.g. uma composição que seja

"substancialmente livre" de Y poderá ser completamente livre de Y. Quando necessário, a palavra "substancialmente" poderá ser omitida da definição da invenção. O termo "cerca de" em conexão com um valor numérico pretende ter o seu significado usual no contexto do valor numérico. Quando necessário a palavra "cerca de" poderá ser substituída pelo valor numérico $\pm 10 \%$, ou $\pm 5 \%$, ou $\pm 2 \%$, ou $\pm 1 \%$.

Exemplo

1) Fabrico de pós secos por atomização com e sem MCC

• TMC 125:HPMC (1:3)

A mistura de alimentação da formulação sem MCC continha 8,64 kg de TMC125, 25,0 kg de HPMC 29105 mPa.s, em 540 kg de diclorometano e 60 kg de etanol absoluto (99,9 %).

Esta mistura de alimentação foi seguidamente admitida a uma SD-12.5-N, câmara de secagem por atomização de ciclo fechado através de um injetor de elevada pressão em modo de co-corrente sob as condições mostradas na tabela abaixo.

| Parâmetros de secagem por atomização | |
|---|------------|
| Gás de secagem | Nitrogénio |
| Diâmetro do injetor (mm) | 1,4 SF |
| Pressão de atomização (bar) | 23 |
| Caudal de alimentação (kg/h) | 202 |
| Caudal de gás de secagem (kg/h) | 1250 |
| Temperatura de entrada do gás de secagem (°C) | 115 |
| Temperatura de saída do gás de secagem (°C) | 49 |
| Temperatura do condensador | -12 °C |

A composição farmacêutica sólida resultante foi recolhida a partir do ciclone, pós-seca sob vácuo a temperatura elevada para diminuir o nível de solvente residual. O pó seco foi peneirado e a fração de pó com um tamanho de partícula

entre 45 e 100 μm foi retido e subsequentemente sujeito a teste de dissolução.

- TMC 125:HPMC:MCC (1:3:0.5)

| | |
|---|------------------------|
| Parâmetros de secagem por atomização | |
| Gás de secagem | Nitrogénio |
| Diâmetro do injetor (mm) | 1,5 |
| Pressão de atomização (bar) | 40 |
| Caudal de alimentação (kg/h) | 190 - 210 |
| Caudal de gás de secagem (kg/h) | 1250 |
| Temperatura de entrada do gás de secagem ($^{\circ}\text{C}$) | 113 |
| Temperatura de saída do gás de secagem ($^{\circ}\text{C}$) | 50 |
| Temperatura do condensador | -11 $^{\circ}\text{C}$ |

As misturas de alimentação para as formulações secas por atomização foram preparadas através da dissolução de TMC125 e do polímero no solvente e adição de celulose microcristalina. O tipo de polímero, solvente e as quantidades dos componentes usados são listados sob a quarta alimentação preferida mencionada acima. A mistura de alimentação foi seguidamente admitida a uma SD-12.5-N, câmara de secagem por atomização de ciclo fechado através de um injetor de pressão elevada em modo de co-corrente sob as condições mostradas na tabela acima. A composição farmacêutica sólida resultante foi recolhida a partir do ciclone, pós-seca sob vácuo a temperatura elevada para diminuir o nível de solvente residual. O pó seco foi peneirado e a fração de pó com um tamanho de partícula entre 45 e 100 μm foi retido e subsequentemente sujeito ao teste de dissolução.

2) Descrição do teste de dissolução + análise por HPLC

2.1) Teste de dissolução

- Peso de amostra tomado: 200 mg

- Meio de dissolução: 750 mL de FeSSIF + 250 mL de HCl 0,01 M
- Método de dissolução: 100 RPM, amostra recolhida cada 5 min, tempo do ensaio 180 min
- Temperatura: 37 °C

Preparação do Fluido Intestinal Simulado de Estado de Jejum (FaSSIF)

O FaSSIF, contendo 3 mmol/L de taurocolato de sódio (NaTC) e 0,75 mmol/L de Lecitina, com um pH de 6,50 e uma osmolalidade de 270 mosmol/kg, foi preparado como se segue:

Preparação do Branco de FaSSIF:

Dissolver 1,74 g de NaOH (pastilhas), 19,77 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (ou 17,19 g de NaH_2PO_4 anidro) e 30,93 g de NaCl em 5 L de água desionizada. Ajustar o pH a exatamente 6,5 utilizando NaOH 1 N ou HCl 1 N.

Preparação de FaSSIF:

1. Dissolver 3,3 g* de taurocolato de sódio (NaTC) em 500 mL de branco de FaSSIF.
2. Dissolver 1,18 g* de Lecitina em aproximadamente 12 mL* de cloreto de metileno.
3. A solução de Lecitina foi adicionada a uma solução de taurocolato de sódio, formando uma emulsão.
4. O cloreto de metileno foi removido sob vácuo a 40 °C (e.g. utilizando um evaporador rotativo). É tomado cuidado para evitar a saída de espuma do balão do evaporador rotativo através do aumento gradual do vácuo. Isto resultou numa solução micelar quase branca, não tendo odor perceptível de cloreto de metilo.

5. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o volume foi ajustado até 2 L com o branco de FaSSIF.

* Para a preparação de volumes superiores de FaSSIF (até 6 L), é possível multiplicar a quantidade de NaTC e ainda dissolvê-lo em 500 mL de branco de FaSSIF. As quantidades de lecitina e cloreto de metileno são ajustadas adequadamente.

2.2) Análise por HPLC

Coluna: 50*3 mm id, Xterra MS-C18, tamanho da partícula 5 Mm

Modo de eluição: Isocrático

Caudal: 0,5 mL/min

Fase móvel: 35 % de A e 65 % de B

A: ácido fosfórico 0,5 %

B: acetonitrilo

Deteção: UV a 260 nm

Volume da injeção: 100 µL.

Tempo do ensaio: 3 min

Temperatura da coluna: 35 °C

0,1 mL da amostra filtrada foram recolhidos a partir do meio de dissolução e diluídos em 0,9 mL de ácido fosfórico (0,5 %)/acetonitrilo 35/65. A amostra foi seguidamente diretamente injetada e analisada. Todas as amostras foram analisadas em duplicado para verificar a reprodutibilidade. Para cada análise, foram feitos dois padrões na gama de concentração entre 20 µL e 25 µL e analisados em duplicado. Os dados de AUC a partir de HPLC foram recolhidos e calculados e representados em Microsoft Excel.

3) Resultados de Dissolução

Os resultados de dissolução na Fig. 1 foram obtidos a partir de um teste de dissolução com pó seco por atomização imediatamente após a preparação (sem armazenagem).

"TMG" na Fig. 1 refere-se a TMC25.

Dos perfis de dissolução mostrados na figura 1, pode ser visto que a velocidade global de dissolução é significativamente mais rápida com a formulação contendo MCC, comparada com aquela que não contém MCC. Isto também é acompanhado por um aumento na % de libertação_{max}.

4) Estabilidade dos pós secos por atomização com e sem MCC

Aproximadamente 300 mg de cada formulação (TMC 125:HPMC (1:3) e TMC 125:HPMC:MCC (1:3:0,5) foram carregados numa ampola de 10 mL e carregados num exsiccador contendo uma solução saturada de sal a 25 °C de modo a providenciar as seguintes atmosferas de humidade relativa:

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

Antes da carga, os exsiccadores foram deixados durante 48 horas para permitir o equilíbrio. Nos respetivos pontos de tempo, as amostras individuais foram removidas dos exsiccadores e examinadas utilizando difração de raios-X de pós (para determinar a natureza cristalina) bem como o teste de dissolução para examinar as cinéticas de libertação do ativo a partir da matriz de polímero.

Embora para ambas as amostras formuladas armazenadas a uma HR elevada, fosse observada uma diminuição significativa na % de libertação_{máx} após 2 semanas de armazenagem, o perfil de dissolução da formulação contendo MCC foi sempre mais elevado do que o perfil da formulação que não continha MCC. Isto indica que o efeito positivo da MCC estava ainda presente durante as condições de estabilidade de tensão.

Figura 1: As cinéticas de libertação de dissolução resultantes de duas amostras de tamanho fracionado, nomeadamente TMC 125:HPMC (1:3) tamanho de partícula fracionado ($45 < x < 100 \mu\text{m}$) e TMC 125:HPMC:MCC (1:3:0,5) tamanho de partícula fracionado ($45 < x < 100 \mu\text{m}$).

Figuras 2-9: Perfis de dissolução obtidos para amostras de TMC125:HPMC (1:3) e TMC125:HPMC:MCC (1:3:0,5) (secos) após armazenagem de estabilidade a várias humidades relativas durante 2 semanas e durante 4 semanas.

Lisboa, 7 de Novembro de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Um processo para produzir um pó farmacêutico sólido, compreendendo os passos de:
 - a) providenciar uma mistura de alimentação de celulose microcristalina e uma solução de um polímero solúvel em água e TMC125;
 - (b) secar por atomização a mistura de alimentação a partir do passo (a) para formar uma dispersão sólida de TMC125 e do polímero por introdução da mistura de alimentação como gotas no interior de uma câmara de secagem por atomização através de um dispositivo de atomização.

2. O processo da reivindicação 1, em que a celulose microcristalina possui um tamanho de partícula médio de 5 -50 μm .

3. O processo da reivindicação 1, em que a celulose microcristalina possui um tamanho de partícula médio de 10 - 30 μm .

4. O processo da reivindicação 1 em que a celulose microcristalina possui um tamanho de partícula médio de 20 μm .

5. O processo de qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o polímero solúvel em água é selecionado a partir de hidroxipropilmetilcelulose, polivinilpirrolidona, e copolividona.

6. O processo da reivindicação 5, em que o polímero é hidroxipropilmetilcelulose.
7. O processo de qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a razão em peso do polímero para TMC125 está na gama de desde 10:1 até 1:1.
8. O processo da reivindicação 7, em que a razão em peso do polímero para TMC 125 está na gama de desde 5:1 até 1:1.
9. O processo da reivindicação 8, em que a razão em peso do polímero para TMC 125 é 3:1.
10. O processo da reivindicação 7, em que a razão em peso de celulose microcristalina para TMC125 está na gama de desde 1: 1 até 1:3.
11. O processo da reivindicação 10, em que a razão em peso de celulose microcristalina para TMC125 é 1:2.
12. O processo de qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a solução de um polímero solúvel em água e TMC125 é preparada num solvente que é selecionado a partir de acetona, diclorometano, etanol, metanol e suas combinações.
13. O processo de qualquer uma das reivindicações precedentes, em que os dispositivos de atomização compreendem um injetor de pressão elevada.

- 14.** Uma dispersão sólida de TMC125 na forma de pó obténível pelo processo de qualquer uma das reivindicações 1 a 13.
- 15.** Uma formulação farmacêutica compreendendo um pó como definido na reivindicação 14 e excipientes adicionais.
- 16.** Uma forma de dosagem sólida compreendendo um pó como definido na reivindicação 14 e excipientes adicionais.

Lisboa, 7 de Novembro de 2011

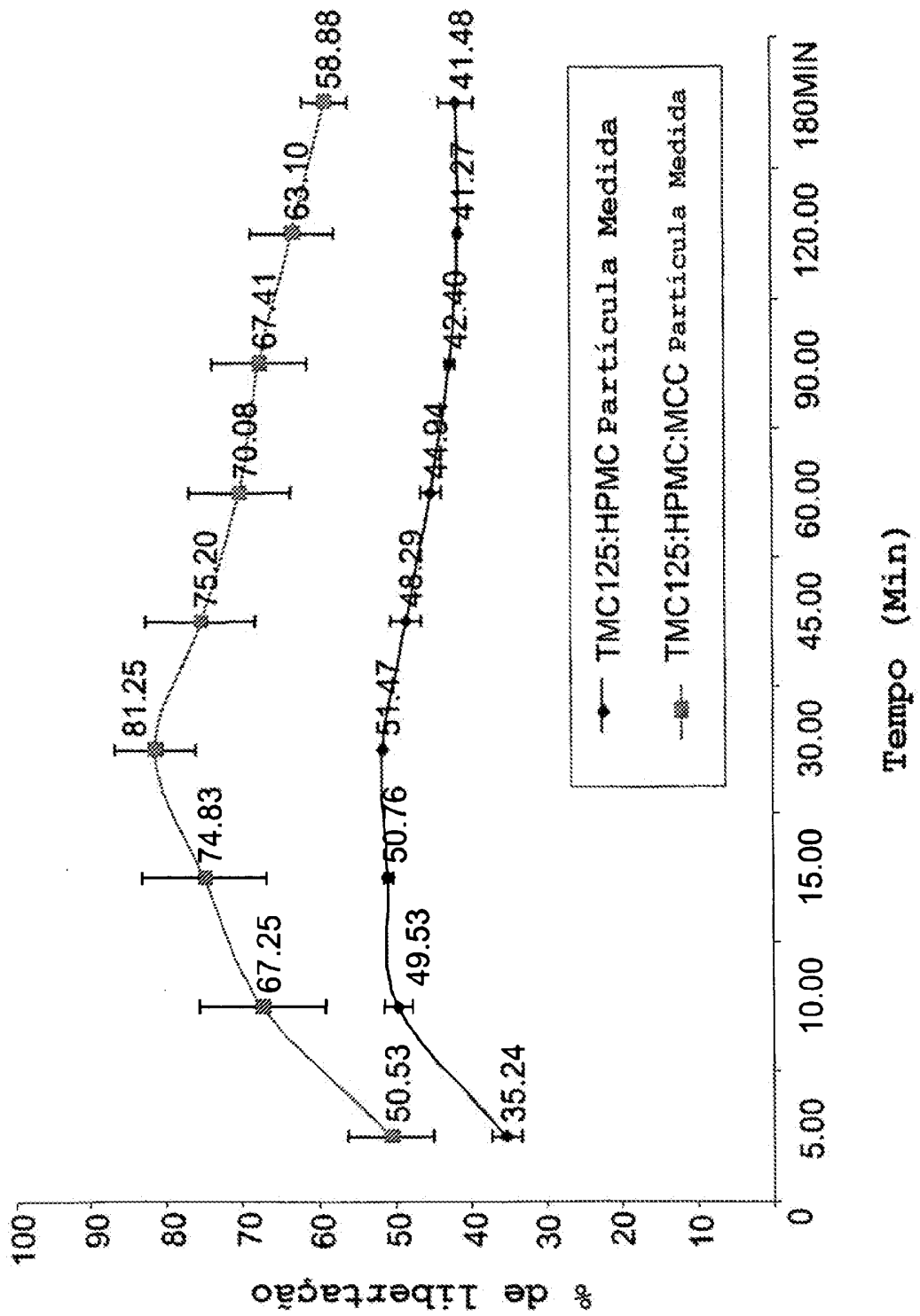


Figura 1

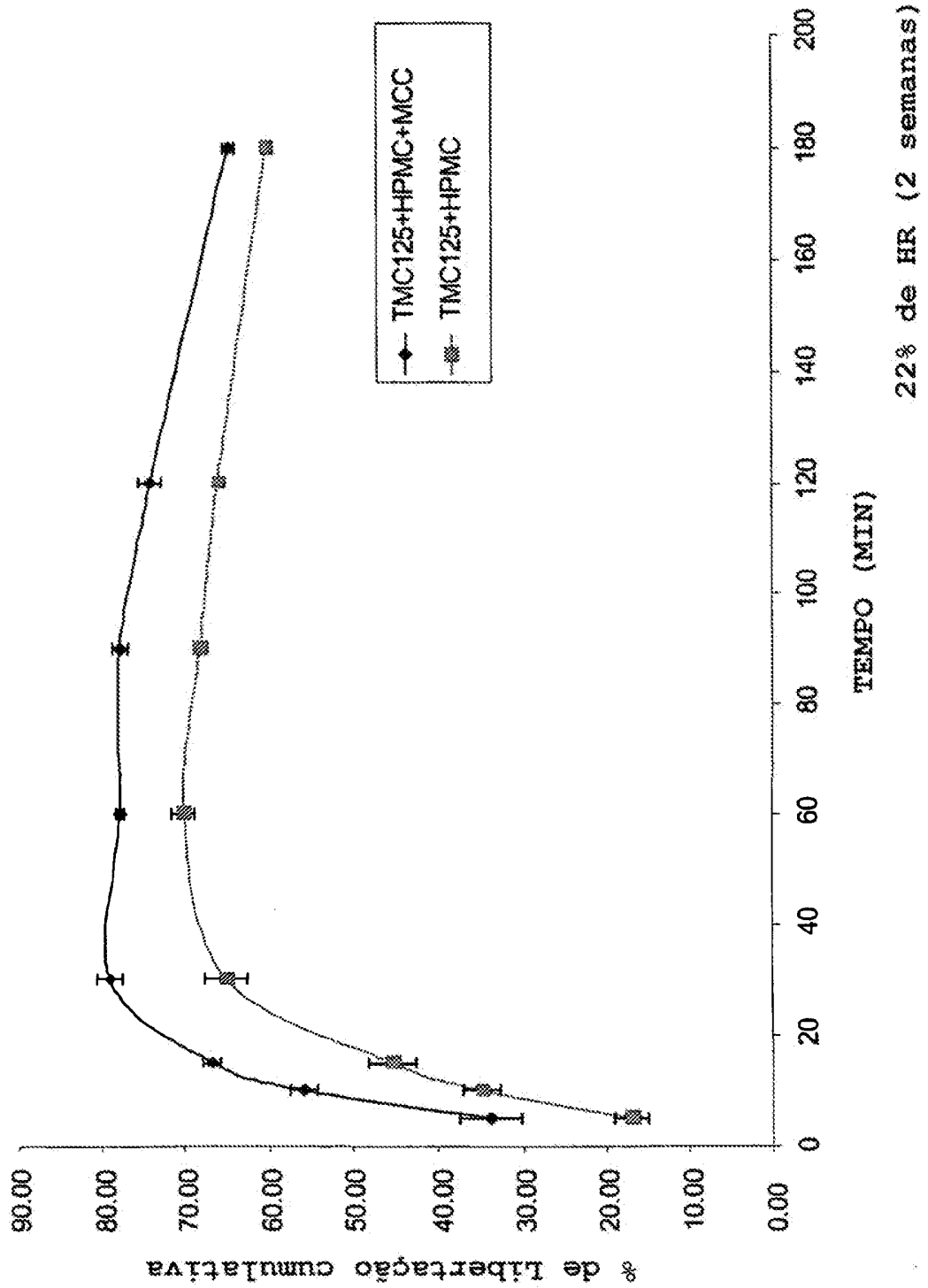


Figura 2

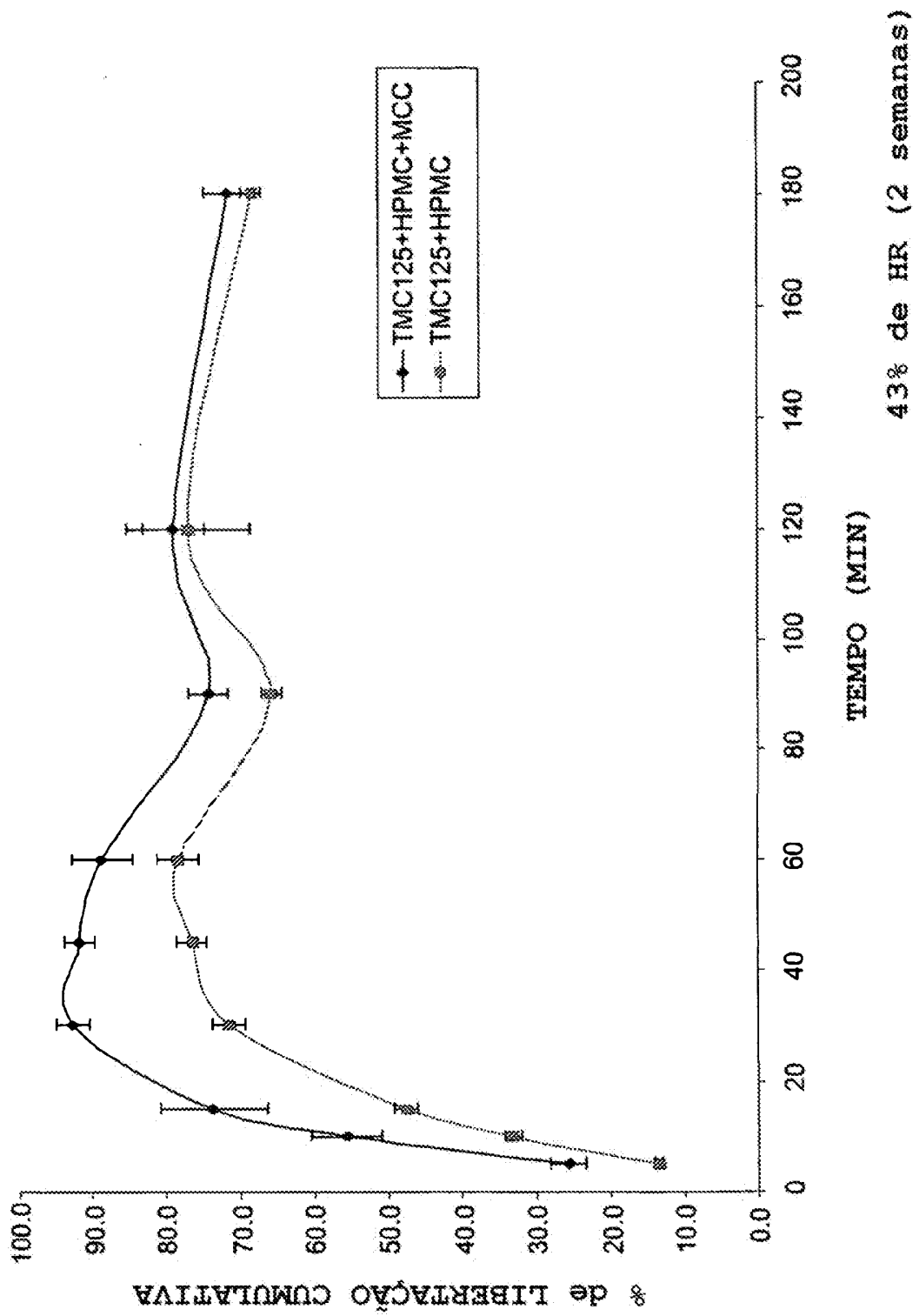


Figura 3

43% de HR (2 semanas)

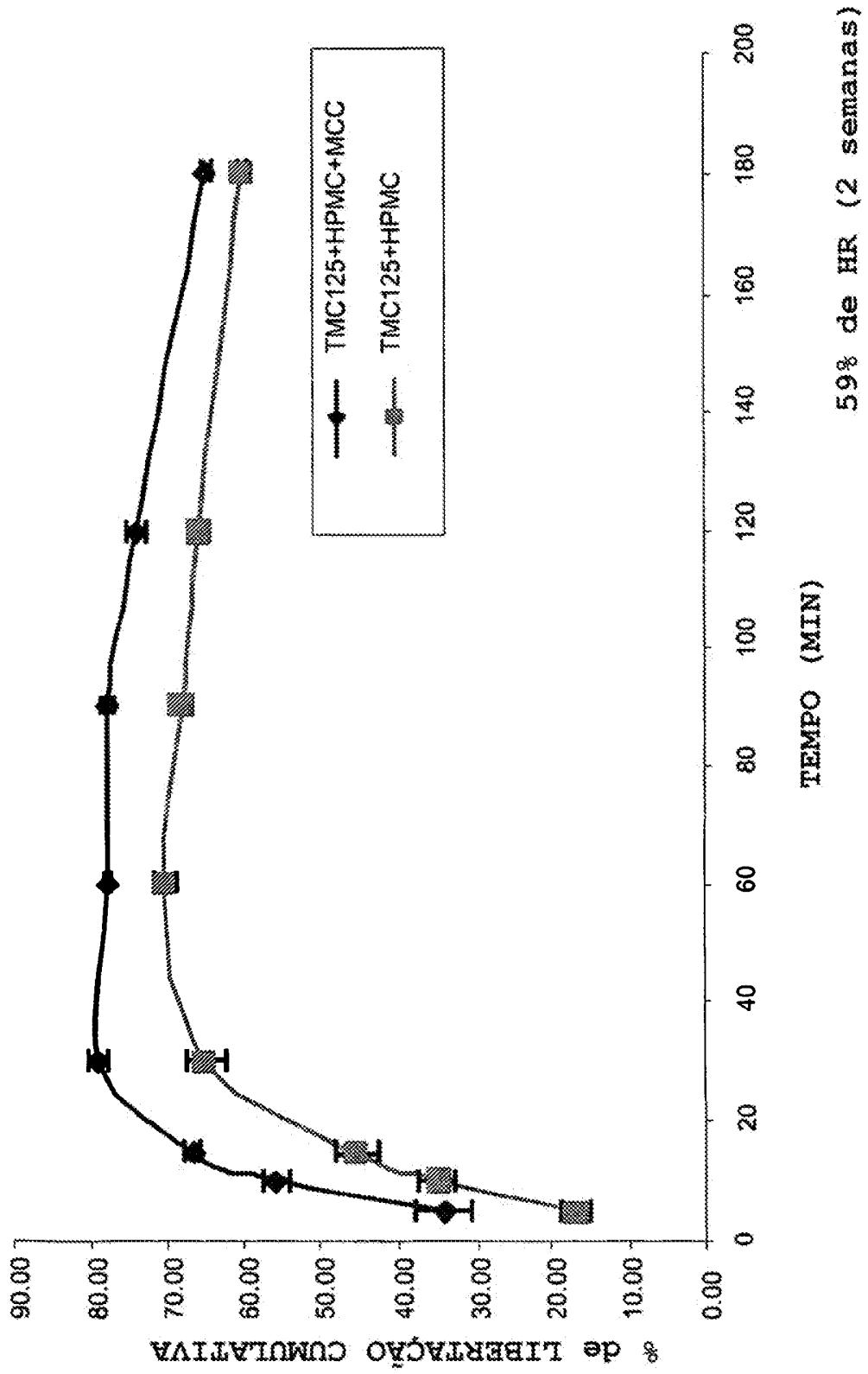


Figura 4

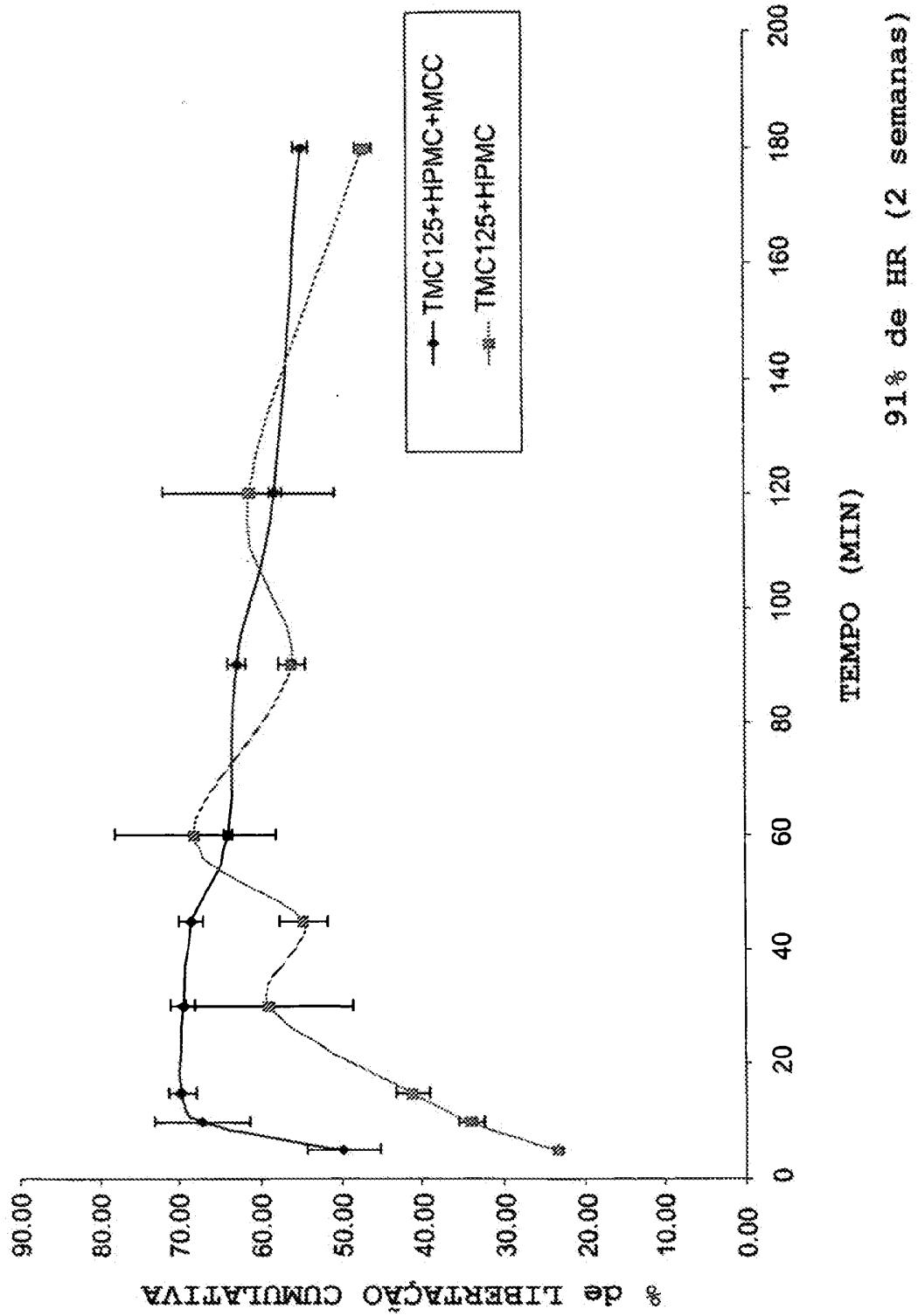


Figura 5

91% de HR (2 semanas)

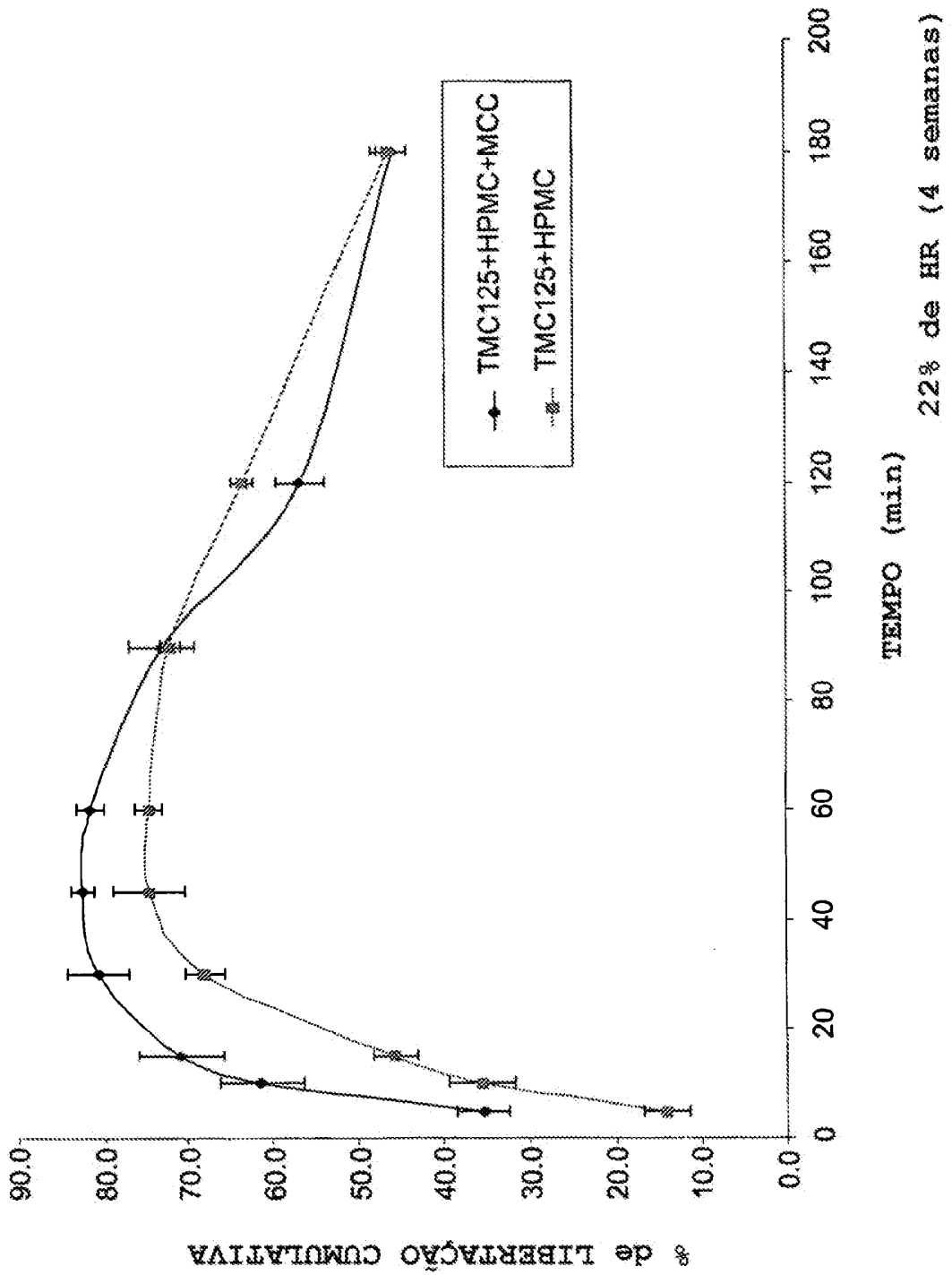


Figura 6

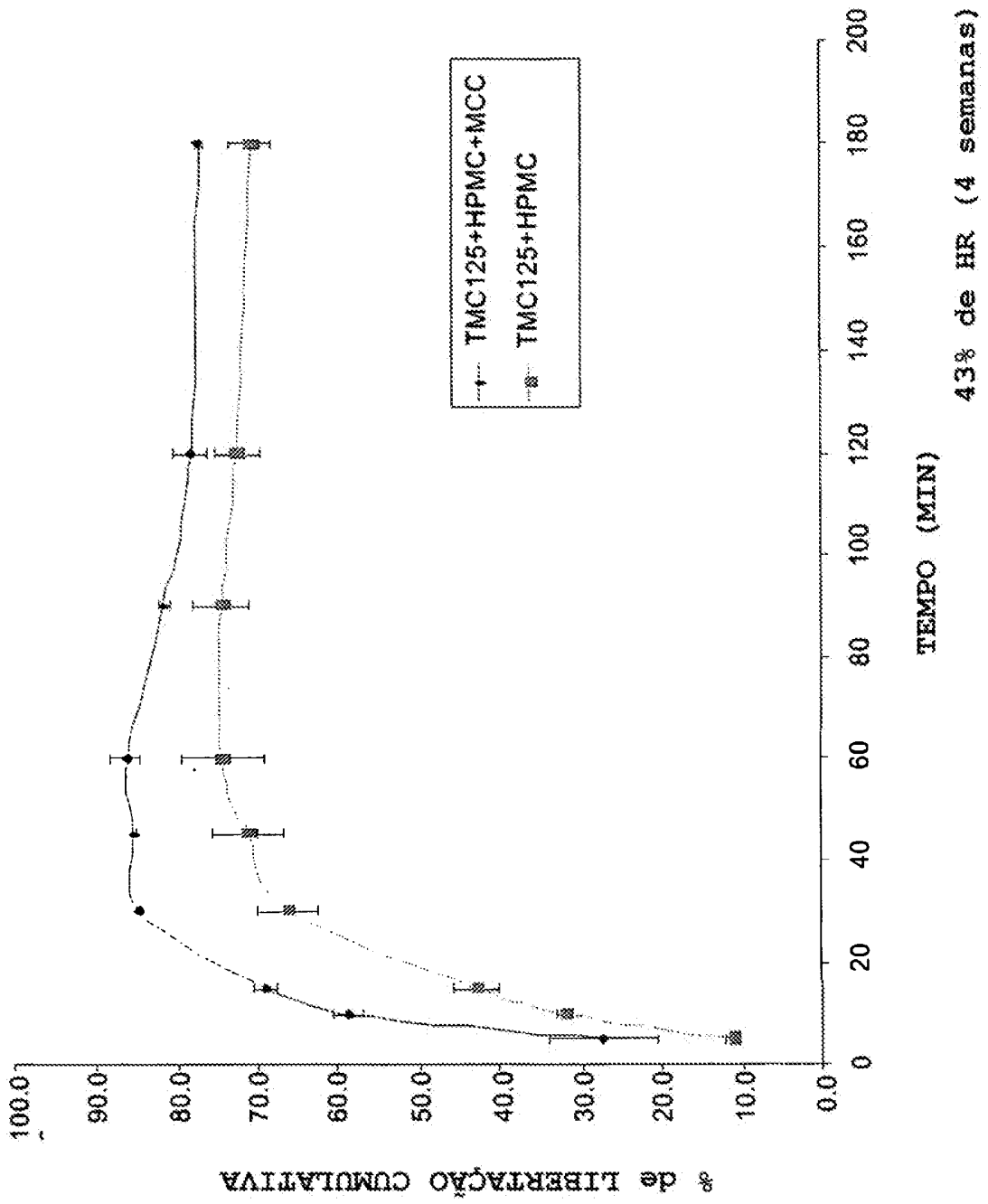


Figura 7

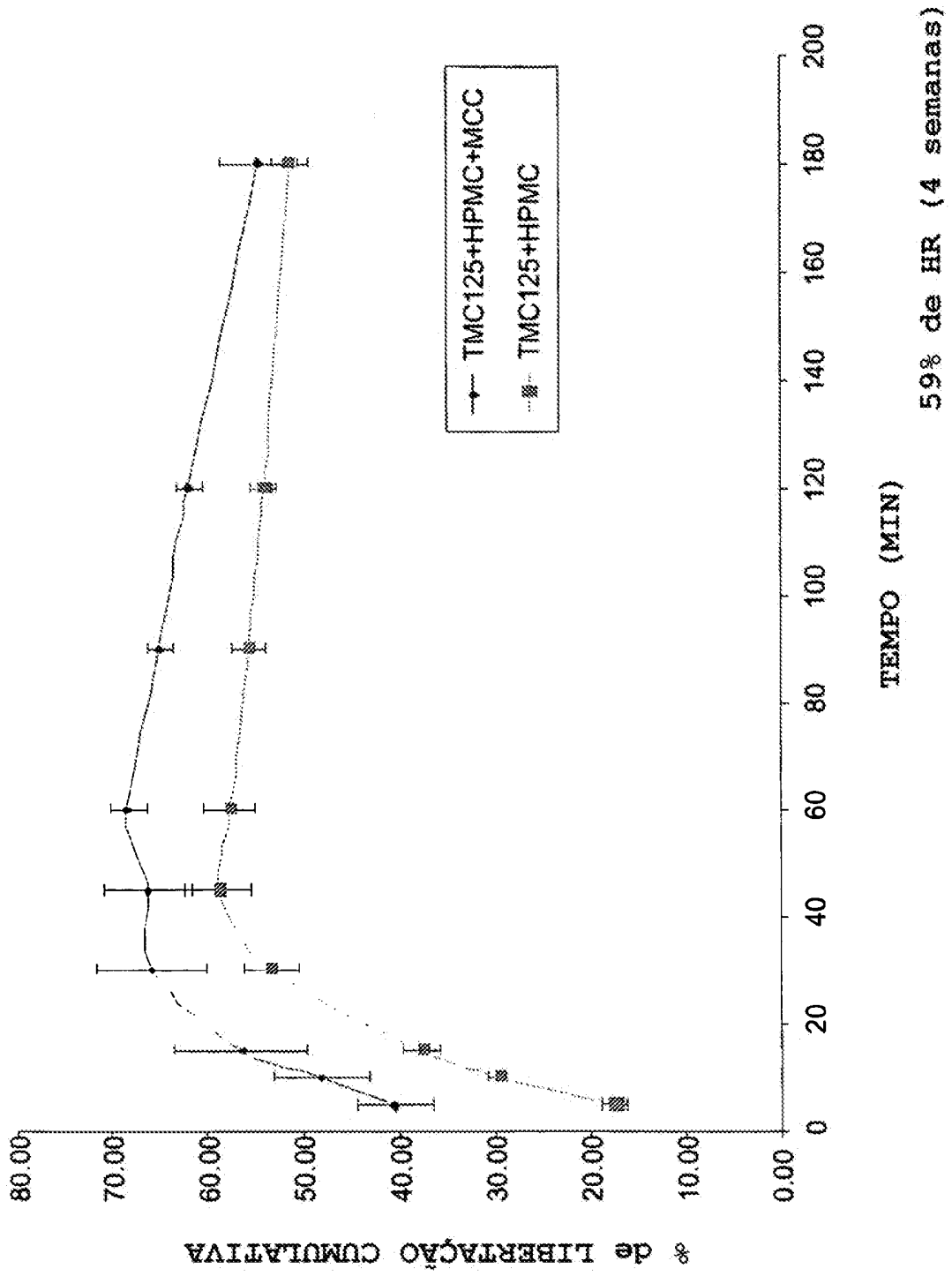


Figura 8

59% de HR (4 semanas)

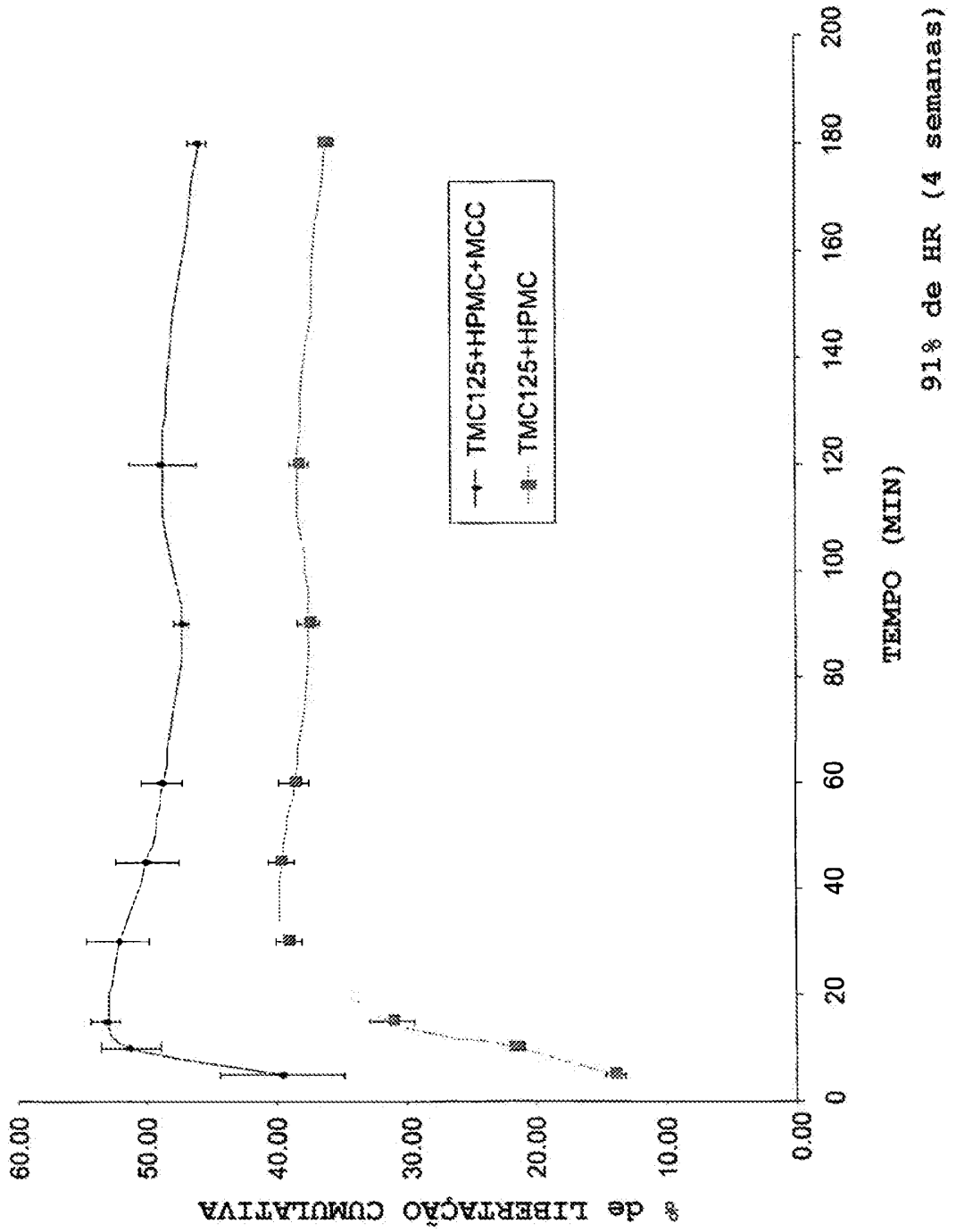


Figura 9