



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 856**

51 Int. Cl.:
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07853136 .5**
96 Fecha de presentación : **20.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094308**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Formulación parenteral estable que contiene un inhibidor de VSR de una estructura de benzodiazepina.**

30 Prioridad: **21.11.2006 US 866646 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Buranachokpaisan, Thitiwan;**
Jiang, Wenlei y
Tong, Wei-Qin

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 359 856 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación parenteral estable que contiene un inhibidor del VSR de una estructura de benzodiazepina.

La presente invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas de los compuestos benzodiazepina que son activos contra el Virus Sincitial Respiratorio (VSR) adecuado para administración parenteral.

5 El VSR es la causa principal de enfermedad respiratoria en pacientes de todas las edades. En los adultos, tiende a originar síntomas de resfriado moderados. En los niños en edad escolar, esta puede originar un resfriado y tos bronquial. En los neonatos y párvulos este puede originar bronquiolitis (inflamación de las vías aéreas más pequeñas de los pulmones), neumonía, infecciones del oído medio (otitis media) o conduce al desarrollo del asma duramente la niñez. El VSR es el patógeno respiratorio más común en neonatos y jóvenes y numerosos neonatos necesitan ser hospitalizados debido a severas enfermedades VSR, y aproximadamente 1-2% de estos neonatos mueren. Los neonatos que nacen prematuramente, aquellos con enfermedad pulmonar crónica, aquellos quienes están inmunocomprometidos, y aquellos con ciertas formas de enfermedad cardíaca están en alto riesgo de enfermedad severa VSR.

15 La WO2004/026843 describe ciertos derivados benzodiazepina que son activos contra VSR. Con el fin de tratar apropiadamente las infecciones VSR es deseable una ruta de administración parenteral. De acuerdo con lo anterior, existe una necesidad de desarrollar formulaciones parenterales, y en particular formulaciones para administración intravenosa, para los compuestos de benzodiazepina inhibidores del VSR. Sin embargo, la solubilidad y estabilidad acuosa pobre de los compuestos de benzodiazepina inhibidores del VSR se describe en la WO2004/026843 y un requerimiento de dosis alta para la exposición significativa a un post tratamiento VSR efectivo para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas parenterales de los compuestos de benzodiazepina inhibidores del VSR.

Ahora se ha encontrado, de acuerdo con la presente invención, que hace estables las formulaciones farmacéuticas parenterales que comprenden un compuesto de benzodiazepina inhibidor del VSR y se puede obtener una beta-ciclodextrina, tal como hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

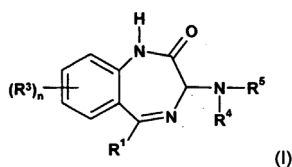
Resumen de la Invención

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para la administración parenteral que comprende un compuesto de benzodiazepina inhibidor del VSR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal besilato de (S)-1-(2-Fluoro-fenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-urea, y una beta-ciclodextrina tal como hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPbCD) de acuerdo con las reivindicaciones 1-3. La WO2005089769 describe composiciones farmacéuticas que comprenden a) un inhibidor de la proteína de fusión VSR y b) un derivado benzodiazepina capaz de inhibir la replicación del VSR. Las dispersiones líquidas para administración oral, se proponen suspensiones, emulsiones, soluciones para inyección con una lista generalizada de posibles excipientes. Adicionalmente se proporcionan usos para la fabricación de un medicamento para tratar una infección vírica tal como una infección VSR en un paciente en necesidad que comprende administrar parenteralmente una formulación farmacéutica como se describió anteriormente.

35 Descripción Detallada de la Invención

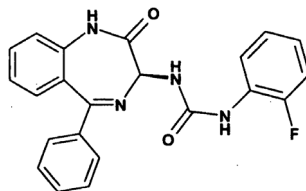
La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es adecuada para la administración parenteral a humanos, y en particular a neonatos y jóvenes, para el tratamiento de infecciones víricas.

La formulación parenteral de la presente invención comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto benzodiazepina, o una sal farmacéutica del mismo, que tiene la siguiente estructura (I):



40 en donde los sustituyentes se definen como se describe en la WO04/026843, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia. Los compuestos benzodiazepina activos contra el VSR que se describen en la WO04/026843 se denominan de aquí en adelante como "los compuestos de benzodiazepina inhibidores del VSR."

Un compuesto de benzodiazepina inhibidor del VSR de interés particular para la presente invención es (S)-1-(2-Fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-urea que también se puede describir por la Fórmula (Ia):



5 Otros compuestos de inhibidor del VSR preferidos incluyen (S)-4-Metanosulfonil-2-metoxi-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida o (S)-2-Cloro-4-morfolin-4-il-N-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-benzamida. En una realización preferida de la presente invención, el compuesto inhibidor del VSR está en la forma de la sal besilato. La sal besilato de un compuesto de la fórmula la puede estar en forma amorfa o en una forma cristalina como se describe en la solicitud de patente estadounidense no. 60/802836. Las rutas de síntesis para los compuestos de benzodiazepina inhibidores del VSR se describen por ejemplo en la
10 WO2004/026843, las sales de besilato y las formas cristalinas de (S)-1-(2-Fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-urea se pueden preparar como se describe en la solicitud de patente estadounidense no. 60/802836.

15 El término "cantidad farmacéuticamente efectiva" como se utiliza aquí indica una cantidad necesaria para administrar a un anfitrión para lograr un resultado terapéutico, especialmente una inhibición de una infección vírica tal como por ejemplo una infección VSR. Los términos "formulación galénica," "formulación farmacéutica" o "formulación" como se utiliza aquí se refiere a una composición farmacéutica que comprende el ingrediente activo y excipientes adicionales para hacerla adecuada para aplicar a un paciente y es usualmente un producto de fármaco final. El término "formulación" y "composición farmacéutica" se puede utilizar intercambiamente aquí dependiendo del contexto de
20 estos términos.

Ahora se ha encontrado de acuerdo con la presente invención que las formulaciones parenterales de los compuestos de benzodiazepina inhibidores del VSR que comprenden un compuesto beta-ciclodextrina tienen propiedades particularmente ventajosas con respecto a por ejemplo estabilidad y solubilidad. El término compuesto beta-ciclodextrina como se utiliza aquí incluye betaciclodextrina y en particular, derivados beta-ciclodextrina tal como
25 por ejemplo metil-beta-ciclodextrina, dimetil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, glicosil-beta-ciclodextrina, maltosil-beta-ciclodextrina, sulfonatado-beta-ciclodextrina, alquil éter sulfonatado-beta-ciclodextrina (por ejemplo alquilo C₁₋₄). Se ha encontrado que tales formulaciones también son adecuadas para la administración a neonatos y niños pequeños. De acuerdo con lo anterior, las formulaciones de la presente invención comprenden por lo menos un inhibidor benzodiazepina VSR y un compuesto beta-ciclodextrina que es preferiblemente
30 hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPbCD), sulfobutil éter beta-ciclodextrina (SBEbCD) o metil beta-ciclodextrina (MbCD), más preferiblemente HPbCD. Se puede preparar HPbCD por ejemplo como se describe en la US3'459'731 mediante la adición de óxido de propileno a beta-ciclodextrina. El HPbCD también está comercialmente disponible, por ejemplo, de Cargill™ Pharmaceutical Exipients como Cavitron 82003, Cavitron 82004 o Cavitron (www.cargillexipients.com). El SBEbCD y el MbCD están comercialmente disponibles de por ejemplo Shandong
35 Xinda Fine Chemical Co., Ltd. El compuesto beta-ciclodextrina puede estar presente en una cantidad, en peso, de una formulación parenteral acuosa de 10% a 60%, preferiblemente 25% a 50% o 15% a 30%. En otra realización preferida, el compuesto beta-ciclodextrina está presente en una cantidad, en peso de por lo menos 10%, por lo menos 15% o por lo menos 18% en la solución acuosa. En caso de que la formulación esté en la forma de una torta liofilizada, el compuesto beta-ciclodextrina está presente en una cantidad de 50% a 99.9%, preferiblemente 60% a
40 99.5%, más preferiblemente 70% a 99%. Más convenientemente la betaciclodextrina está presente en una cantidad de entre 90% a 99%, tal como por ejemplo ca. 98%.

En una realización preferida, la formulación parenteral es adecuada para administración intravenosa. La respuesta inmediata de esta forma de administración es altamente deseable en situaciones de emergencia, y en particular para neonatos y niños pequeños con infección VSR. Adicionalmente, como proceso sin absorción se involucra, la dosis o concentración de sangre del agente activo se puede obtener con mayor exactitud y velocidad. El término "neonatos" como se utiliza aquí se refiere a niños y bebés de edades desde que nacen hasta aproximadamente 2 años de edad. El término "niño pequeño" como se utiliza aquí se refiere a niños con edad de aproximadamente 2 a 10 años, preferiblemente por debajo de 10, 8 o 6 años de edad.
45

Las formulaciones parenterales de la presente invención pueden estar por ejemplo en la forma de soluciones acuosas. Por "soluciones acuosas" significa una solución con el ingrediente activo, beta-ciclodextrina y se disuelven excipientes farmacéuticos opcionales utilizando agua como disolvente principal. El agua se puede amortiguar para estabilizar el pH con un amortiguador adecuado tal como por ejemplo un amortiguador de fosfato, amortiguador de
50

acetato, citrato, lactato o maleato. El amortiguador está presente preferiblemente en la cantidad adecuada para ajustar el PH al valor deseado, por ejemplo en una concentración de 10 mM a 100 mM. La "solución acuosa" puede contener adicionalmente un disolvente o disolventes orgánicos miscibles en agua. Cuando se emplea un codisolvente orgánico se prefiere que este se utilice en cantidades de hasta 10% en peso de la solución total, por ejemplo 0.5 a 10%. Los disolventes adecuados son aquellos disolventes miscibles en agua comúnmente utilizados en la técnica, por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, glicerol, tween 20, tween 80 y etanol.

Las formulaciones parenterales adecuadas para la administración intravenosa se formulan frecuentemente por tener aproximadamente la misma presión osmótica como fluido corporal tal como por ejemplo sangre. De acuerdo con lo anterior, una formulación parenteral de la invención puede comprender un agente isotónico que tiene el efecto de presentar la presión osmótica de la formulación igual como aquella del fluido corporal. En un aspecto de la presente invención se proporciona una formulación parenteral que comprende como agente activo un compuesto de benzodiazepina inhibidor del VSR, por ejemplo (S)-1-(2-Fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo [e][1,4]diazepin-3-il)-urea, una beta-ciclodextrina, por ejemplo, HPbC o SBEBbCD, en una solución con base acuosa o basada en agua, un amortiguador y un agente isotónico. El agente isotónico se puede seleccionar de cualquiera de aquellos comúnmente utilizados en la técnica, por ejemplo sacarosa, manitol, trehalosa, glicina, cloruro de sodio, dextrano y glucosa. Los agentes isotónicos se pueden utilizar en cantidades que se imparten a la formulación parenteral de la misma presión osmótica como fluido corporal. La cantidad precisa necesaria para lograr el efecto deseado puede depender de factores tal como la concentración del agente activo en la formulación parenteral, y es una materia de experimentación de rutina que puede determinar la persona experta sin ejercer ninguna invención a través y utilizar solo el conocimiento general común. La selección del agente isotónico se hace preferiblemente con respecto a las propiedades, por ejemplo estabilidad del agente activo.

El pH de la formulación parenteral de la presente invención se mantiene típicamente en el rango de aproximadamente 4 a 9, o más preferiblemente en el rango de aproximadamente 6 a 8. En otra realización, el pH está en un rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 6.

Las formulaciones parenterales de acuerdo con la invención pueden contener otros excipientes comúnmente empleados en las formulaciones parenterales adecuadas para la administración intravenosa con el fin de proporcionar la estabilidad requerida y la eficacia terapéutica. Los excipientes puede incluir EDTA como agente quelante o antioxidantes tal como, por ejemplo, alfa-tocoferol, BHT, BHA y cualesquier otros excipientes comúnmente utilizados en la preparación de formulaciones parenterales para la administración intravenosa. Se pueden seleccionar antioxidantes de cualquiera de aquellos compuestos conocidos en la técnica. La cantidad de otros excipientes adecuados empleados se puede determinar utilizando solo la experimentación de rutina.

La formulación parenteral resultante se puede mantener bajo una atmósfera inerte y se transfiere a contenedores adecuados, por ejemplo mediante un sistema canular también bajo la atmósfera inerte. Los disolventes diferentes a agua, cuando se requiere, y otros reactivos se pueden seleccionar de los reactivos de grado médico y los disolventes bien conocidos en la técnica. Las formulaciones parenterales de acuerdo con la invención se pueden empacar en contenedores. Los contenedores se pueden seleccionar del material que se hacen. Se pueden utilizar contenedores de vidrio aunque se prefiere utilizar contenedores plásticos, por ejemplo las bolsas plásticas de infusión. En una realización de la presente invención, se proporciona una forma de dosificación unitaria adecuada para administración parenteral tal como por ejemplo administración intravenosa que comprende una cantidad efectiva del compuesto inhibidor benzodiazepina VSR y una beta-ciclodextrina tal como, por ejemplo, HPbCD, SBEBbCD o MbCD y, opcionalmente, los excipientes adicionales comúnmente utilizados de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, como se describió aquí anteriormente. La forma de dosificación única contiene por lo menos 0.5 mg/ml, preferiblemente por lo menos 1 mg/ml más preferiblemente por lo menos 2mg/ml del compuesto inhibidor benzodiazepina VSR. En una dosis única, convenientemente, 10mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg o 250mg se administran a un paciente en necesidad del mismo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para preparar una formulación parenteral de acuerdo con la presente invención. El proceso comprende la etapa de agregar o mezclar una solución acuosa, por ejemplo una solución isotónica, a un compuesto de benzodiazepina inhibidor del VSR y una beta-ciclodextrina y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables tal como por ejemplo un antioxidante en un recipiente adecuado de un material que no es reactivo o sustancialmente no reactivo con la formulación parenteral.

En un aspecto de la presente invención, la formulación galénica se liofiliza. La liofilización, o más comúnmente conocida como "secado por congelamiento", es un proceso que extrae agua de una solución para formar un sólido granular o polvo. El proceso se lleva a cabo mediante el congelamiento de la solución y extraer posteriormente cualquier agua o humedad mediante sublimación bajo vacío. La liofilización es particularmente útil para desarrollar los productos farmacéuticos de fármaco que se reconstituyen y se administran a un paciente mediante inyección, por ejemplo productos de fármaco parenterales. De acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto

inhibidor benzodiazepina VSR se liofiliza en la presencia de un agente formador de masa y/o el codisolvente no volátil para una torta farmacéuticamente aceptable.

Como se utiliza aquí, el término "agente formador de masa" se refiere a un ingrediente que proporciona masa a la composición farmacéutica. Ejemplos de agentes formadores de masa incluyen, sin limitación, manitol, trehalosa, lactosa, sacarosa, povidona, sacarosa, glicina, ciclodextrinas, dextrano, PEG sólidos y sus derivados y mezclas. Particularmente útil como agentes formadores de masa de acuerdo con la presente invención son beta-ciclodextrinas, por ejemplo, HPbCD, MbCD o SBEbCD.

Como se apreciará por la persona experta, algunos componentes de la formulación pueden servir más de una función. Se puede utilizar manitol por ejemplo como agente isotónico, pero también puede actuar como agente formador de masa para liofilización.

Como se utiliza aquí, un codisolvente no volátil se refiere a una sustancia que tiene presión de vapor menor de 0.50 mm Hg a 25°C. El propósito del codisolvente no volátil es facilitar la disolución de un compuesto terapéutico pobremente soluble en agua con el fin de formar una solución. Ejemplos de un codisolvente no volátil incluyen, sin limitación, alquilenglicoles tal como, PEG MW200-800 líquido, propilenglicol, alcoholes polihídricos, por ejemplo, manitol, sorbitol y xilitol; polioxietileno; polioles lineales, por ejemplo, etilenglicol, 1,6-hexanediol, neopentiglicol y metoxipolietilenglicol; y mezclas de los mismos.

Los tensoactivos también se pueden utilizar opcionalmente en la composición farmacéutica. Ejemplos de tensoactivos incluyen ácido graso y alquil sulfonatos; cloruro de benzetanio, por ejemplo, HYAMINE 1622 de Lonza, Inc. (Fairlawn, NJ); ésteres de ácido grado de polioxietileno sorbitán, por ejemplo, la serie TWEEN de Uniqema (Wilmington, DE); y tensoactivos naturales, tal como -ácido taurocólico de sodio, 1-palmitoil-2-Sn-glicero-3-fosfolcolina, lecitina y otros fosfolípidos. Tales tensoactivos, por ejemplo, minimizan la agregación de las partículas liofilizadas durante la reconstitución del producto. Estos tensoactivos pueden comprender de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 5% p/v.

Con el fin de preparar una torta farmacéuticamente aceptable liofilizada adecuada de los compuestos de benzodiazepina inhibidores del VSR, una cantidad apropiada, por ejemplo, convenientemente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto inhibidor del VSR benzodiazepina se mezcla con agua o un disolvente de base acuosa, un codisolvente no volátil (opcional) y un agente formador de masa para formar una solución. La solución contiene, por ejemplo, una concentración del agente formador de masa de aproximadamente 1% a aproximadamente 60% (p/v), por ejemplo, 20% a aproximadamente 50% o 30 a 50%, por ejemplo 40%. Un agente formador de masa preferido de acuerdo con la presente invención es una beta-ciclodextrina, tal como por ejemplo HPbCD, SBEbCD o MbCD. Adicionalmente, la solución contiene opcionalmente, por ejemplo, una concentración del codisolvente no volátil de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 30% (p/v), por ejemplo, aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, por ejemplo, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%. Opcionalmente, también se puede agregar un tensoactivo. La solución resultante es típicamente homogénea y ópticamente clara. La solución no comprende ningún disolvente que tenga presión de vapor relativamente alta, por ejemplo alcoholes inferiores, tal como etanol, isopropanol o terc-butanol. La concentración del compuesto inhibidor del VSR benzodiazepina en la solución es preferiblemente por lo menos 0.1 mg/ml, preferiblemente por lo menos 0.5 mg/ml, más preferiblemente por lo menos 1 mg/ml. Típicamente, la concentración del compuesto inhibidor del VSR benzodiazepina está entre 1 mg/ml y 50 mg/ml, por ejemplo entre 2 mg/ml y 8 mg/ml. En otra realización preferida, la solución antes de liofilización contiene 1 mg/ml a 10 mg/ml tal como, por ejemplo, 4 mg/ml a 7 mg/ml del compuesto inhibidor del VSR benzodiazepina (equivalente de base libre) en 10% a 60% tal como, por ejemplo, 30% a 50% de beta-ciclodextrina. Pueden existir excipientes adicionales tal como por ejemplo el codisolvente no volátil o un tensoactivo presente, en una realización preferida, la solución no contiene excipientes adicionales.

Una vez mezclada, la solución se llena en un contenedor que es adecuado para liofilización, por ejemplo, un frasco de vidrio. El ciclo de liofilización incluye típicamente las siguientes etapas: una etapa de congelamiento, una etapa de secado primario y una etapa de secado secundario. En la etapa de congelamiento, se enfría la solución. La temperatura y duración de la etapa de congelamiento se selecciona de tal manera que todos los ingredientes en la composición se congelan completamente. Por ejemplo, una temperatura de congelamiento adecuada es aproximadamente -40°C. El agua en la formulación llega a ser hielo cristalino. El balance de la formulación en el estado congelado puede ser cristalino, amorfo o una combinación de los mismos. En la etapa de secado primario, el hielo formado durante el congelamiento se remueve mediante sublimación a temperaturas sub-ambiente (aunque mayor de la temperatura de congelamiento) bajo vacío. Por ejemplo, la presión de la cámara utilizada para sublimación puede ser de aproximadamente 40 milli Torr a 400 milli Torr y la temperatura está entre -30°C a -5°C. Durante la etapa de secado primario, la formulación se debe mantener en el estado sólido por debajo de la temperatura de colapso ("T_c") de la formulación. El T_c es la temperatura por encima de la cual la torta de secado por congelamiento pierde estructura macroscópica y colapsa durante el secado por congelamiento. Para los productos amorfos la temperatura de transición del vidrio ("T_g") o para los productos cristalinos la temperatura eutéctica ("T_e") son aproximadamente iguales como T_c. Adicionalmente, el T_g para la solución concentrada máximamente congelada

("T_g") es importante para el desarrollo de los ciclos de liofilización debido a que este representa la temperatura mayor que es segura para la composición para el secado primario. Después del secado primario, cualesquier cantidades residuales del líquido que no se pueden remover mediante sublimación se remueve mediante secado secundario, es decir, desorción. La temperatura durante el secado secundario es casi o más de temperatura ambiente. Después de la liofilización, la composición farmacéutica llega a ser una torta. Tal una torta puede ser farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza aquí, una "torta farmacéuticamente aceptable" se refiere a un producto de fármaco sólido no colapsado que permanece después de la liofilización que tiene ciertas características deseables, por ejemplo estabilizada a largo plazo, farmacéuticamente aceptable, un tiempo corto de reconstitución, una apariencia elegante y mantenimiento de las características de la solución original luego de reconstitución. La torta farmacéuticamente aceptable puede ser material sólido, polvo o granular. La torta farmacéuticamente aceptable también puede contener hasta cinco por ciento de agua en peso de la torta.

Durante el proceso de liofilización, ni el codisolvente no volátil ni el agente formador de masa será sublimado a partir de la composición farmacéutica. En la torta farmacéuticamente aceptable final, la torta, por ejemplo comprende de aproximadamente 0% a aproximadamente 90% (p/p) de codisolvente no volátil; por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% (p/p); por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%; por ejemplo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% (p/p). Adicionalmente, la torta, por ejemplo, comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 99% (p/p) del agente formador de masa; por ejemplo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 70% (p/p); por ejemplo, de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% (p/p). En donde el agente formador de masa es una beta-ciclodextrina, la torta convenientemente comprende la beta-ciclodextrina de aproximadamente 50% a aproximadamente 99.5% (p/p), por ejemplo, de aproximadamente 80% a aproximadamente 99.5% (p/p), por ejemplo, de aproximadamente 95% a aproximadamente 99% (p/p). La composición farmacéutica o la torta farmacéuticamente aceptable contendrá de manera adecuada entre 0.1 mg y 100 mg del compuesto terapéutico por dosis unitaria, por ejemplo, 0.1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg o 100 mg por dosis unitaria. Como se utiliza aquí, una "torta farmacéuticamente aceptable" se refiere a un producto de fármaco sólido no colapsado que permanece después de la liofilización que tiene ciertas características deseables, por ejemplo; estabilizada a largo plazo farmacéuticamente aceptable, un tiempo corto de reconstitución, una apariencia elegante y mantenimiento de las características de la solución original luego de reconstitución. La torta farmacéuticamente aceptable puede ser de material sólido, polvo o granular. La torta farmacéuticamente aceptable también puede contener hasta cinco por ciento de agua en peso de la torta.

La torta farmacéuticamente aceptable se puede reconstituir, por ejemplo, para uso instantáneo. Si todos los componentes requeridos (por ejemplo, amortiguador, agente isotónico) están presentes en la torta, se puede utilizar agua desionizada estéril para la reconstitución. Alternativamente, una solución isotónica tal como por ejemplo Plasma-Lyte A ® de Baxter o Solución de Acetato de Ringer de Baxter se puede utilizar para reconstitución. La solución reconstituida contiene típicamente aproximadamente 0.5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml tal como, por ejemplo, 1 mg/ml a 4 mg/ml del compuesto inhibidor del VSR benzodiazepina (equivalente de base libre). Preferiblemente, la solución reconstituida contiene por lo menos 0.5 mg/ml, por lo menos 1 mg/ml o por lo menos 2 mg/ml del compuesto inhibidor del VSR benzodiazepina. La solución reconstituida contiene típicamente 5% a 50%, por ejemplo, 10% a 40%, por ejemplo, 20% a 30% de una beta-ciclodextrina, tal como por ejemplo HPbCD, MbCD o SBEBbCD. El pH de la solución reconstituida es preferiblemente entre 4 a 8, por ejemplo, 4.5 a 7, por ejemplo aproximadamente 5.

Las formulaciones de la presente invención son útiles para tratar infecciones víricas. En una realización preferida la infección es infección vírica descrita en la WO2004/026843, en particular un VSR o un virus de la influenza, un metaneumovirus, sarampión, parainfluenza o virus paperas. De acuerdo con lo anterior la presente invención proporciona un método para tratar una infección vírica, en particular una infección VSR, en un paciente en necesidad, y en particular en un infante o niño pequeño que tiene una infección VSR, que comprende administrar parenteralmente (por ejemplo intravenosamente) una formulación que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de benzodiazepina inhibidor del VSR en una solución reconstituida que comprende 5 a 50%, preferiblemente 10 a 40% o 20% a 30% de una beta-ciclodextrina (por ejemplo HPbCD o SBEBbCD).

En otra realización, se proporciona el uso de una composición farmacéutica adecuada para la administración parenteral que comprende un compuesto de benzodiazepina inhibidor del VSR y una beta-ciclodextrina, preferiblemente HPbCD, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección vírica y en particular una infección VSR. En una realización preferida, la presente invención proporciona un medicamento pediátrico, es decir un medicamento útil para el tratamiento de neonatos o niños pequeños que tienen por ejemplo una infección VSR.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no se construyen como limitantes de la misma.

Ejemplo 1

Se disuelve 6 mg/ml de (S)-1-(2-Fluoro-fenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-urea (equivalente de base libre) en 40% de HPβCD como sigue:

- a. En un recipiente de formación de compuestos limpio, se carga WFI a 90% de la cantidad calculada necesaria.
- 5 b. se carga lentamente ciclodextrina en a), mezclado con un agitador propulsor hasta que se disuelve toda la ciclodextrina.
- c. Se carga lentamente monohidrato bencenosulfonato de (S)-1-(2-Fluoro-fenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-urea en b), mezclado con un agitador propulsor durante por lo menos 1 hora o hasta que se obtiene una solución clara.
- 10 d. El tamaño de la tanda Qs con el resto de WFI.
- e. Se filtra la solución utilizando filtro de 0.22 micras
- f. Se llena la solución en frasco de 6R a 2.2 ml.
- g. Se insertan parcialmente los tapones de lio caucho dentro de los frascos.
- h. Se cargan los frascos dentro de un liofilizador.
- 15 i. Se inicia el ciclo liofilizado en las siguientes etapas en la Tabla 1.
- j. Al final del ciclo, el colapso del anaquel cierra completamente los tapones
- k. Se descargan los frascos para taparlos.

Con una sobrecarga de 2.2 ml cada frasco contiene un objetivo de 19.19 mg de monohidrato bencenosulfonato de (S)-1-(2-Fluoro-fenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-urea.

Tabla 1: Ciclo liofilizado

Etapa	Operación	Tiempo / [hh:mm]	Temperatura anaquel	de	Presión de cámara
1	frasco cargado	Cuando requiera	se	20°C	Ambiente
2	Bajo enfriamiento	00:15		20° C a 5°C	Ambiente
3	Mantenido a 5° C	01:00		5°C	Ambiente
4	Rampa congelada	00:10		5° C a -5°C	Ambiente
5	Mantenido en congelamiento	01:00		-5°C	Ambiente
6	Rampa congelada	00:45		-5° C a -50°C	Ambiente
7	Mantenido en congelamiento	Min. 03:00 Max. 70:00		-50°C	Ambiente
8	Vacío de la cámara	00:10		-50°C	0.145 mbar ^a
9	Rampa de secado primario	06:40		-50°C a -10°C	0.145 mbar ^a
10	Mantenimiento de secado primario	25:00		-10°C	0.145 mbar ^a
11	Rampa de secado secundario	07:30		-10°C a 35°C	0.145 mbar ^a
12	Mantenimiento de secado secundario	04:00		35°C	0.145 mbar ^a

^a La presión de la cámara se controla utilizando nitrógeno filtrado estéril. La presión se determina mediante manómetros de capacitancia.

Se obtienen gránulos o una torta de liofilizado ligeramente amarilla o blanda.

Ejemplo 2:

5 La torta liofilizada de Ejemplo 1 se reconstituye con 3.8 ml de solución de Acetato de Ringer o solución de Plasma-Lyte A ® (pH 6-8, disponible comercialmente de Baxter) para obtener 4.4 ml de 3 mg/ml de (S)-1-(2-Fluoro-fenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-urea en 20% de HPbCD. Bajo técnica aséptica, retirar 3.8 ml de la solución reconstituida (utilizando jeringa) y se introduce dentro del frasco que contiene la torta liofilizada. Se centrifuga o se agita el frasco hasta que se disuelve todo el sólido. La solución reconstituida es clara, incolora a ligeramente amarillenta. La solución reconstituida es infusión intravenosa. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente 5.

Ejemplo 3:

15 Se disuelve 6 mg/ml (S)-1-(2-Fluoro-fenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-urea (equivalente de base libre) en 40% de HPbCD, con la adición de 15 mM de amortiguador de fosfato, pH 7. La torta liofilizada de esta solución se reconstituye con 3.8 ml de 5% de solución de dextrosa para obtener 4.4 ml de 3 mg/ml de (S)-1-(2-Fluoro-fenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-urea en 20% de HPbCD.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación parenteral que comprende un compuesto de benzodiazepina inhibidor del VSR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una beta-ciclodextrina en una solución acuosa, en donde el compuesto inhibidor del VSR es sal besilato de (S)-1-(2-Fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)-urea y la beta-ciclodextrina es HPbCD (hidroxipropil-beta-ciclodextrina), y en donde la formulación comprende entre 10% a 50% HPbCD y por lo menos 0.5 mg/ml del compuesto inhibidor del VSR.
2. La formulación como se reivindica en la reivindicación 1, para el tratamiento de una Infección por Virus Sincitial Respiratorio.
- 10 3. Uso de una formulación como se reivindica en la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una Infección por Virus Sincitial Respiratorio.