

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 442**

51 Int. Cl.:
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05108086 .9**
96 Fecha de presentación: **02.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1632232**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

54 Título: **SAL DE 4-[[4-[[4-(2-CIANOETENIL)-2,6-DIMETILFENIL]AMINO]-2-PIRIMIDINIL]AMINO]BENZONITRILLO.**

30 Prioridad:
02.09.2004 MY 0403578
03.09.2004 WO PCT/EP2004/052028
25.02.2005 EP 05101467

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.01.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
Stevens, Paul, Theodoor, Agnes;
Peeters, Jozef;
Vandecruys, Roger, Petrus, Gerebern;
Stappers, Alfred, Elisabeth y
Copmans, Alex, Herman

74 Agente: **de Justo Bailey, Mario**

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).

ES 2 371 442 T3

DESCRIPCIÓN

Sal de 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende la sal clorhidrato de 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y a su preparación.

WO 03/16306 describe derivados de pirimidina que inhiben la replicación del VIH entre los cuales se encuentra 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables. WO 04/0162581 describe procesos para preparar 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

10 El 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, en particular el isómero E, tiene una actividad inhibidora de la replicación del VIH excelente contra el VIH natural así como contra cepas del VIH resistentes y multirresistentes a fármacos (es decir, cepas que se han vuelto resistentes a fármaco(s) conocido(s) en la técnica). Por lo tanto, el compuesto tiene potencial como candidato para el desarrollo un medicamento para tratar la infección por VIH.

15 Sin embargo, una actividad farmacológica elevada, un buen perfil farmacológico, no es el único factor que determina la posibilidad de emplear un compuesto como fármaco.

20 Un fármaco candidato bueno preferentemente también debería ser tanto química como físicamente estable, debería tener un perfil de toxicidad aceptable y debería tener una biodisponibilidad aceptable.

25 La biodisponibilidad del compuesto afecta a la dosis del compuesto requerida para la administración para alcanzar una concentración terapéuticamente eficaz de compuesto en el paciente. Los compuestos con una biodisponibilidad baja necesitan administrarse en dosis mayores que los compuestos con una biodisponibilidad mayor. Las posibles consecuencias de requerir dosis mayores pueden comprender: un mayor riesgo de padecer efectos adversos; un aumento en el tamaño de la forma farmacéutica; un aumento en la frecuencia de administración. Estos factores pueden influir en la adherencia a la terapia antirretroviral.

30 La adherencia a la terapia es uno de los factores más importantes que afectan a la eficacia del tratamiento del VIH. Un aumento de la frecuencia de dosificación y un aumento del tamaño de las pastillas pueden hacer que disminuya la adherencia a la terapia y, por lo tanto, a que la terapia sea menos eficaz.

35 Por consiguiente, cuando se diseña un medicamento para el tratamiento del VIH es preferible tener un compuesto activo con una biodisponibilidad aceptable.

40 La biodisponibilidad de un compuesto destinado a la administración oral depende de la solubilidad del compuesto en agua así como también de la permeabilidad del compuesto (su capacidad para ser absorbido a través de la membrana intestinal).

Una infraestructura científica para clasificar sustancias farmacéuticas en función de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal es el sistema de clasificación de biofármacos o BCS (por sus siglas en inglés). De acuerdo con el BCS, las sustancias farmacéuticas se clasifican como se indica a continuación:

45 Clase 1: solubilidad alta – permeabilidad alta

Clase 2: solubilidad baja – permeabilidad alta

Clase 3: solubilidad alta – permeabilidad baja

Clase 4: solubilidad baja – permeabilidad baja

50 Los compuestos con una solubilidad baja o una permeabilidad baja (clase 2 a 4) pueden presentar una baja biodisponibilidad cuando se administran por vía oral.

55 El 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo como base libre se puede clasificar como un compuesto de la clase 2 de BCS y, por lo tanto, tiene una baja solubilidad en agua. El 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo no solo exhibe una baja solubilidad en agua, sino que también en un entorno ácido. Por consiguiente, cuando se administra por vía oral en una forma farmacéutica sólida convencional, cabe esperar que tenga una baja biodisponibilidad.

A la hora de hacer frente a un compuesto de clase 2 del BCS destinado a la administración oral, un experto en la tecnología farmacéutica optaría por explorar las posibilidades para mejorar la solubilidad del compuesto, por ejemplo, preparando una sal adecuada.

Para el 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo también se siguió esta ruta. Las sales preparadas parecían presentar únicamente una solubilidad ligeramente mejorada en agua y en HCl. Las sales preparadas seguían perteneciendo a la clase 2 del BCS. Por lo tanto, también cabría esperar que las sales preparadas tuvieran una baja biodisponibilidad.

Inesperadamente, se ha descubierto que la sal clorhidrato de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, en particular su isómero E, tiene una biodisponibilidad *in vivo* significativamente mejorada en comparación con la base libre. De hecho, la presente sal administrada como una forma farmacéutica sólida tiene una biodisponibilidad *in vivo* que es comparable con la biodisponibilidad de la base libre administrada como una solución oral de PEG 400.

Debido a su mayor biodisponibilidad *in vivo*, la sal clorhidrato se puede formular sin necesidad de emplear técnicas de formulación complejas.

También se descubrió que la sal clorhidrato de la presente invención no era higroscópica, y era química y físicamente estable en condiciones de humedad y temperatura diferentes.

Descripción de las figuras

La Figura 1 es un espectro IR de la Forma polimórfica A de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.HCl

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimórfica A de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.HCl.

La Figura 3 es un espectro IR del estado seco de la Forma polimórfica B de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.HCl.

La Figura 4 es un patrón de difracción de rayos X en polvo del estado seco de la Forma polimórfica B de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.HCl.

La Figura 5 es un espectro IR de la Forma polimórfica C de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.HCl.

La Figura 6 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimórfica C de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo. HCl.

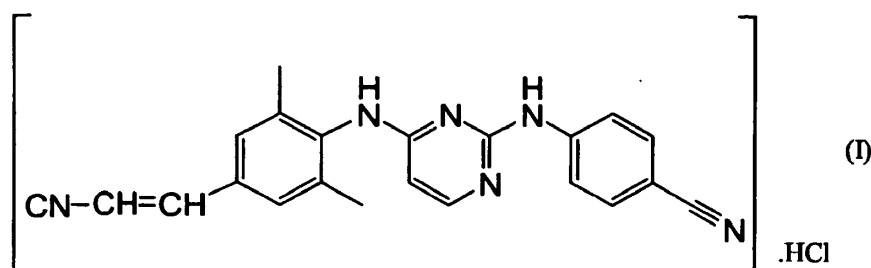
La Figura 7 es un espectro IR de la Forma pseudopolimórfica D de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo. HCl

La Figura 8 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma pseudopolimórfica D de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.HCl.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la sal clorhidrato (HCl) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, un N-óxido o una forma esterequímicamente isomérica de esta.

Por lo tanto, la presente invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I)



un *N*-óxido o una forma estereoquímicamente isomérica de este.

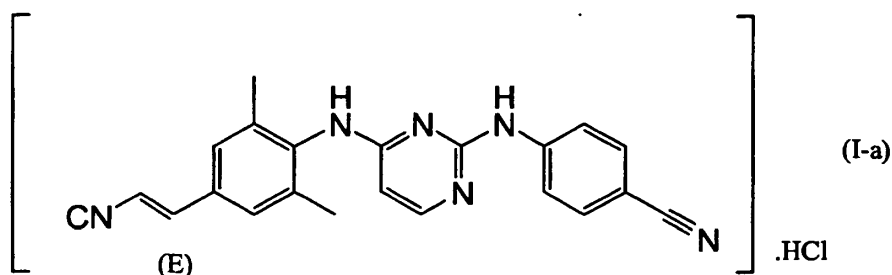
Las formas de *N*-óxido del presente compuesto de fórmula (I) deben comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios están oxidados en forma del denominado *N*-óxido.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas", como se utiliza anteriormente en la presente, define todas las formas estereoisoméricas posibles que el compuesto de fórmula (I) y los *N*-óxidos pueden poseer. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química del compuesto denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, así como también cada una de las formas isoméricas individuales del compuesto de fórmula (I) y sus *N*-óxidos sustancialmente exenta de los otros isómeros. Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas del compuesto de fórmula (I) queden incluidas dentro del alcance de esta invención.

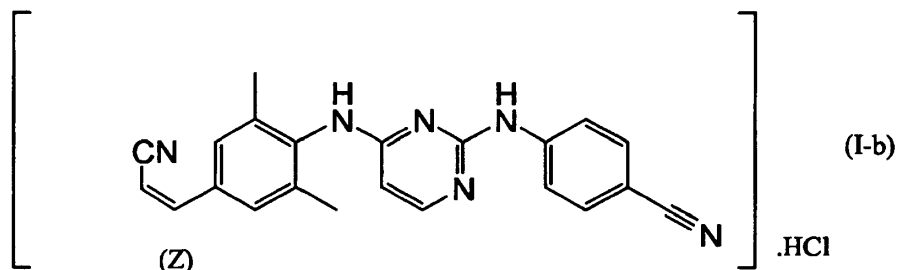
El compuesto de fórmula (I) puede existir en 2 configuraciones estereoquímicas del doble enlace de la cadena cianoetenilo, es decir, la configuración *E* (del alemán *Entgegen*) (isómero *E*) y la *Z* (del alemán *Zusammen*) (isómero *Z*).

Un experto en la técnica estará familiarizado con los términos *E* y *Z*.

Una realización particular del compuesto de fórmula (I) es el isómero *E*, es decir, un compuesto de fórmula (I-a)



Otra realización particular del compuesto de fórmula (I) es el isómero *Z*, es decir, un compuesto de fórmula (I-b)



Cuando se hace referencia en la presente al isómero *E*, esto quiere decir que se trata del isómero *E* puro o cualquier mezcla isomérica de los isómeros *E* y *Z* en la que el isómero *E* está predominantemente presente, es decir, una mezcla isomérica que contiene más de un 50% o en particular más de un 80% del isómero *E* o aún más particularmente más de un 90% del isómero *E*. Es particularmente interesante el isómero *E* sustancialmente exento del isómero *Z*. En este contexto, "sustancialmente exento" se refiere a mezclas de *E* y *Z* que no contienen o que casi no contienen isómero *Z*, p. ej., mezclas isoméricas que contienen hasta un 90%, en particular un 95% o incluso un

98% o 99% del isómero *E*.

Cuando se hace referencia en la presente al isómero *Z*, esto quiere decir que se trata del isómero *Z* puro o cualquier mezcla isomérica de los isómeros *Z* y *E* en la que el isómero *Z* está predominantemente presente, es decir, una mezcla isomérica que contiene más de un 50% o en particular más de un 80% del isómero *Z* o aún más particularmente más de un 90% del isómero *Z*. Es particularmente interesante el isómero *Z* sustancialmente exento del isómero *E*. En este contexto, "sustancialmente exento" se refiere a mezclas de *E* y *Z* que no contienen o que casi no contienen isómero *E*, p. ej., mezclas isoméricas que contienen hasta un 90%, en particular un 95% o incluso un 98% o 99% del isómero *Z*.

Las formas polimórficas de las presentes sales también quedan incluidas por el alcance de la presente invención.

Las formas polimórficas de los compuestos farmacéuticos pueden interesar a aquellos que tomen parte en el desarrollo de una forma farmacéutica adecuada ya que, si la forma polimórfica no se mantiene constante durante los estudios clínicos y de estabilidad, la dosis exacta utilizada o medida puede que no sea comparable entre un lote y el siguiente. Una vez producido un compuesto farmacéutico para su utilización, es importante reconocer la forma polimórfica suministrada en cada forma farmacéutica para garantizar que el proceso de producción utilice la misma forma y que se incluya la misma cantidad de fármaco en cada dosis. Por lo tanto, es imprescindible asegurarse de que una única forma polimórfica o una combinación conocida de formas polimórficas esté presente. Además, ciertas formas polimórficas pueden presentar una mayor estabilidad termodinámica y pueden ser más adecuadas que otras formas polimórficas para ser incluidas en formulaciones farmacéuticas. Como se utiliza en la presente, una forma polimórfica de un compuesto de la invención es la misma entidad química pero con una disposición cristalina diferente.

Las formas de adición de disolvente (solvatos) que las sales de la presente invención son capaces de formar también se incluyen en el ámbito de la presente invención. Los ejemplos de estas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares. En la presente se hace referencia a solvatos como formas pseudopolimórficas. Se prefiere una sal anhidra.

Una realización particular de la presente invención es una forma polimórfica o pseudopolimórfica de un compuesto de fórmula (I-a), es decir, (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.HCl.

Una primera forma polimórfica particular del compuesto de fórmula (I-a) se denomina en la presente Forma A (remítase a las Figuras 1 y 2).

Una segunda forma particular del compuesto de fórmula (I-a) se denomina en la presente Forma B. La Forma B puede estar presente en dos estados, un estado seco (forma polimórfica) y un estado húmedo (forma pseudopolimórfica). Solo se presentan las características de la Forma B en estado seco (remítase a las Figuras 3 y 4).

Una tercera forma polimórfica particular del compuesto de fórmula (I-a) se denomina en la presente Forma C (remítase a las Figuras 5 y 6).

Una cuarta forma pseudopolimórfica particular del compuesto de fórmula (I-a) se denomina Forma D (remítase a las Figuras 7 y 8).

Una forma polimórfica preferida del compuesto de fórmula (I-a) es la Forma A.

Cuando se utilice en lo sucesivo en la presente, se pretende que el término "compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b)" incluya también las formas de *N*-óxido, las formas estereoquímicamente isoméricas y las formas polimórficas o pseudopolimórficas. Es especialmente interesante una forma estereoquímicamente pura del compuesto de fórmula (I). Un compuesto preferido de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-a).

Los compuestos de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se pueden preparar haciendo reaccionar la base libre correspondiente con ácido clorhídrico (HCl) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un ácido adecuado, p. ej., ácido acético.

Los compuestos de fórmula (I), (I-a) o (I-b) tienen actividad antirretroviral. Son capaces de inhibir la replicación del VIH, en particular el VIH-1. El VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en humanos. El virus VIH infecta preferentemente linfocitos T4 humanos y los destruye o altera su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmunitario. Como consecuencia, un paciente infectado tiene un número de linfocitos T4 cada vez menor, que además se comportan de forma anómala. Por consiguiente, el sistema de defensa inmunitario es incapaz de combatir infecciones y neoplasmas, y el individuo infectado por el VIH suele fallecer debido a infecciones oportunistas tales como la neumonía o cánceres. Otras afecciones asociadas con la infección por el VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por la desmielinización progresiva, la cual produce demencia y síntomas como la disartria, ataxia y desorientación progresivas. Además, la infección por el VIH también ha sido asociada con la neuropatía periférica, la linfadenopatía generalizada persistente (LGP) y el complejo relacionado con el SIDA (CRS).

Los presentes compuestos también presentan actividad contra cepas del VIH resistentes a uno o más fármacos, en particular cepas del VIH-1 resistentes a uno o más fármacos, más particularmente los presentes compuestos presentan actividad contra cepas del VIH, especialmente cepas del VIH-1, que han desarrollado resistencia a uno o más de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa conocidos en la técnica. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa conocidos en la técnica son aquellos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa que son diferentes a los presentes compuestos y en particular los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa comerciales.

La actividad inhibitoria de la replicación del VIH del 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo se describe en el documento WO 03/16306, el cual se incorpora a la presente por referencia.

Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades anti-VIH, especialmente su actividad inhibitoria de la replicación del VIH-1, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de mamíferos de sangre caliente infectados por virus cuya existencia es mediada por la enzima transcriptasa inversa o depende de ella. Las afecciones que se pueden prevenir o tratar con los compuestos de la presente invención, especialmente afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patogénicos, incluyen el SIDA, el complejo relacionado con el SIDA (CRS), la linfadenopatía generalizada persistente (PGL), así como también enfermedades crónicas del sistema nervioso central provocadas por retrovirus tales como, por ejemplo, la demencia mediada por el VIH y la esclerosis múltiple.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se pueden utilizar como medicina.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como medicamentos contra las afecciones mencionadas anteriormente. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende administrar a individuos infectados por el VIH una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patogénicos, especialmente el VIH-1. En particular, los presentes compuestos se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la infección por el VIH, preferentemente para tratar la infección por el VIH.

En vista de la utilidad de los presentes compuestos, también se proporciona un método para tratar mamíferos, incluidos los seres humanos, que padecen infecciones víricas, especialmente el VIH, o un método para prevenir que los animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, padezcan dichas infecciones. Dicho método comprende administrar, preferentemente por vía oral, una cantidad eficaz de una sal de la presente invención a mamíferos, incluidos los seres humanos.

Debido a la elevada biodisponibilidad de los presentes compuestos en comparación con la base libre correspondiente, se pueden obtener niveles terapéuticos eficaces en plasma administrando una composición farmacéutica que comprende una cantidad menor de la sal, en comparación con la que se necesitaría para la base libre correspondiente.

Por lo tanto, se puede reducir el tamaño de la composición farmacéutica o la frecuencia de dosificación.

Así pues, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b).

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), siempre que la composición no contenga emtricitabina ni diisoproxilfumarato de tenofovir a la vez.

En particular, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), siempre que la composición no contenga uno o más inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa ni/o uno o más inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa.

Los presentes compuestos de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se pueden formular en varias composiciones farmacéuticas a efectos de administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones que se suelen emplear para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable; dicho portador puede tomar varias formas dependiendo de la

forma de preparación deseada para la administración. Es conveniente que estas composiciones farmacéuticas se formulen en formas farmacéuticas unitarias que sean particularmente adecuadas para la administración por vía oral. Por ejemplo, para preparar las composiciones en formas farmacéuticas orales se puede utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias más convenientes, en este caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para aumentar la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el portador comprende suero fisiológico, suero glucosado o una mezcla de suero fisiológico y glucosado. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en este caso se pueden emplear portadores líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen formas de preparados sólidos, que están diseñados para convertirlos poco antes de usarlos en formas de preparados líquidos. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores; estos aditivos no producen un efecto perjudicial para la piel significativo. Dichos aditivos pueden facilitar la administración cutánea y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada. Las sales de la presente invención también se pueden administrar por inhalación o insuflación utilizando métodos y formulaciones empleados en la técnica para este tipo de administración. Así pues, en general, las sales de presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco. Todos los sistemas desarrollados para la administración de soluciones, suspensiones o polvos secos por vía oral o por inhalación o insuflación nasal son adecuados para administrar los presentes compuestos.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica en forma de gotas, en particular colirio. Dicho colirio puede ser en forma de una solución o una suspensión. Todos los sistemas desarrollados para la administración de soluciones o suspensiones como colirios son adecuados para administrar los presentes compuestos.

El documento WO 2004/069812, que se incorpora a la presente por referencia, describe la capacidad de derivados de pirimidina, entre ellos el 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, para prevenir la infección por el VIH a través de relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado en una pareja. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica en una forma adaptada para poder aplicarla a una parte del cuerpo en la que puedan tener lugar relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado, tal como los genitales, el recto, la boca, las manos, el bajo abdomen, la parte superior de los muslos, especialmente la vagina y la boca, que comprende un portador farmacéutico adecuado y como principio activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b). En particular, se refiere a una composición farmacéutica en una forma adaptada para poder aplicarla a una parte del cuerpo en la que puedan tener lugar relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado, tales como los genitales, el recto, la boca, las manos, el bajo abdomen, la parte superior de los muslos, especialmente la vagina y la boca, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), siempre que la composición no contenga emtricitabina ni diisopropilfumarato de tenofovir a la vez. Más particularmente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica en una forma adaptada para poder aplicarla a una parte del cuerpo en la que puedan tener lugar relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado, tal como los genitales, el recto, la boca, las manos, el bajo abdomen, la parte superior de los muslos, especialmente la vagina y la boca, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), siempre que la composición no contenga uno o más inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa ni/o uno o más inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa. Como composiciones adaptadas especiales adecuadas se pueden citar todas las composiciones que se suelen emplear para aplicar a la vagina, el recto, la boca y la piel, tales como, por ejemplo, geles, jaleas, cremas, pomadas, películas, esponjas, espumas, anillos intravaginales, capuchones cervicales, supositorios para la aplicación rectal o vaginal, comprimidos bucales, vaginales o rectales y enjuagues bucales. Para preparar estas composiciones farmacéuticas, se combina una cantidad eficaz del principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, dicho portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de administración. Para aumentar el tiempo de permanencia de dicha composición farmacéutica en el sitio de administración, puede ser conveniente incluir en la composición un bioadhesivo, en particular un polímero bioadhesivo. Un bioadhesivo se puede definir como un material que se adhiere a una superficie biológica viva tal como, por ejemplo, una membrana mucosa o tejido cutáneo.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) caracterizado por que la composición farmacéutica se bioadhiere al sitio de aplicación. Preferentemente, el sitio de

aplicación es la vagina, el recto, la boca o la piel, más preferentemente la vagina.

En particular, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) caracterizado por que la composición farmacéutica se bioadhiere al sitio de aplicación siempre que la composición no contenga emtricitabina ni diisoproxilfumarato de tenofovir a la vez. Más particularmente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) caracterizado por que la composición farmacéutica se bioadhiere al sitio de aplicación siempre que la composición no contenga uno o más inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa ni/o uno o más inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma farmacéutica unitaria para facilitar su administración y para que la dosis sea uniforme. Una forma farmacéutica unitaria, como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de estas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

La dosis exacta y la frecuencia de administración depende de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el grado de trastorno y la forma física general del paciente en particular, así como también de otra medicación que el individuo esté tomando, como bien saben los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que recete los compuestos de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en cualquier momento del día independientemente de que el individuo haya ingerido alimentos. Preferentemente, las presentes composiciones se administran a individuos que hayan ingerido alimentos.

Una realización interesante de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral, es decir, una composición farmacéutica adecuada para la administración oral, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b).

En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral, es decir, una composición farmacéutica adecuada para la administración oral, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), siempre que la composición no contenga emtricitabina ni diisoproxilfumarato de tenofovir a la vez; más particularmente, una composición farmacéutica adecuada para la administración oral, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), siempre que la composición no contenga uno o más inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa ni/o uno o más inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa.

En particular, la composición farmacéutica oral es una composición farmacéutica oral sólida, más particularmente un comprimido o una cápsula, incluso más particularmente un comprimido.

Un comprimido de acuerdo con la presente invención se puede formular como un comprimido que se administra una vez al día.

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen aquellas cantidades de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) equivalentes a de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg de 4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo como base libre correspondiente, su isómero *E* o *Z*, más preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg de la base libre correspondiente, incluso más preferentemente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de la base libre correspondiente. Preferentemente, las presentes composiciones farmacéuticas contienen aquellas cantidades de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) equivalentes a 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg o 150 mg de la base libre correspondiente (equivalente de base).

Tal como se utiliza en lo sucesivo o anteriormente en la presente, el término "aproximadamente" en relación con un valor numérico *x* quiere decir, por ejemplo, $x \pm 10\%$.

El tamaño de partícula del compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) preferentemente es menor de 50 μm , más preferentemente menor de 25 μm , incluso más preferentemente menor de 20 μm . Se prefiere aún más un tamaño de

partícula menor o igual a aproximadamente 15 µm, menor o igual a aproximadamente 12 µm, menor o igual a aproximadamente 10 µm, o menor o igual a aproximadamente 5 µm. Lo que más se prefiere es un tamaño de partícula de entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 15 µm o de entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 10 µm.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden preferentemente un agente humectante.

En lo referente al agente humectante en las composiciones de la invención, se puede utilizar cualquier agente humectante fisiológicamente tolerable adecuado para utilizar en una composición farmacéutica.

En la técnica se sabe que un agente humectante es un compuesto anfifílico que contiene restos hidrófilos polares así como también restos hidrófobos apolares.

Los términos "hidrófilo" o "hidrofóbico" son términos relativos.

La hidrofiliidad o hidrofobidad de un agente humectante se puede expresar mediante su valor de equilibrio hidrófilo-lipofílico ("valor de HLB"). Los agentes humectantes con un valor menor de HLB se clasifican como agentes humectantes "hidrofobos", mientras que los agentes humectantes con un valor de HLB mayor se clasifican como agentes humectantes "hidrófilos". Por norma general, los agentes humectantes con un valor de HLB mayor de aproximadamente 10 se consideran generalmente agentes humectantes hidrófilos; los agentes humectantes con un valor de HLB menor de aproximadamente 10 se consideran generalmente agentes humectantes hidrofobos.

Las presentes composiciones comprenden preferentemente un agente humectante hidrófilo.

Cabe destacar que el valor de HLB de un agente humectante solo es una orientación general para indicar la hidrofiliidad/hidrofobidad de un agente humectante. El valor de HLB de un agente humectante particular puede variar dependiendo del método utilizado para determinar el valor de HLB; puede variar dependiendo de su fuente comercial; y está sujeto a la variabilidad entre lotes distintos. Un experto en la técnica puede identificar fácilmente los agentes humectantes hidrófilos adecuados para utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El agente humectante de la presente invención puede ser un agente humectante aniónico, catiónico, zwitteriónico o no iónico; se prefiere este último. El agente humectante de la presente invención también puede ser una mezcla de dos o más agentes humectantes.

Los agentes humectantes adecuados para utilizar en las composiciones de la presente invención se enumeran a continuación. Cabe señalar que dicha lista de agentes humectantes es solamente ilustrativa, representativa y no exhaustiva. Por lo tanto, la invención no se limita a los agentes humectantes que se enumeran a continuación. En las presentes composiciones, también se pueden utilizar mezclas de agentes humectantes.

Los agentes humectantes adecuados que se pueden utilizar en la presente invención comprenden:

a) Monoésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos que comprenden ésteres del ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido ricinoico y similares con PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 y similares, por ejemplo, laurato o estearato de PEG-6; oleato o laurato de PEG-7; laurato, oleato o estearato de PEG-8; oleato o estearato de PEG-9; laurato, oleato o estearato de PEG-10; laurato, oleato, estearato o ricinoleato de PEG-12; estearato u oleato de PEG-15; laurato, oleato o estearato de PEG-20; estearato de PEG-25; laurato, oleato o estearato de PEG-32; estearato de PEG-30; laurato, oleato o estearato de PEG-40; estearato de PEG-45; estearato de PEG-50; estearato de PEG-55; oleato o estearato de PEG-100; oleato de PEG-200; oleato de PEG-400; oleato de PEG-600; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albulol, Lactomul).

b) Diésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos que comprenden diésteres del ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico y similares con PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 y similares, por ejemplo, dilaurato o diestearato de PEG-8; dipalmitato de PEG-10; dilaurato, diestearato o dioleato de PEG-12; dilaurato, diestearato o dioleato de PEG-20; dilaurato, diestearato o dioleato de PEG-32; diestearato o dioleato de PEG-400; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Mapeg, Polyalso, Kessco, Cithrol).

c) Mezclas de mono- y diésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos tales como, por ejemplo, mono- y dilaurato de PEG 4-150, mono y dioleato de PEG 4-150, mono- y diestearato de PEG 4-150, y similares;

(los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Kessco).

d) Ésteres de ácidos grasos con glicerol y polietilenglicol tales como, por ejemplo, laurato, estearato u oleato de glicerol y PEG-20; laurato u oleato de glicerol y PEG-30; laurato de glicerol y PEG-15; laurato de glicerol y PEG-40; y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Tagat, Glycerol L, Capmul).

e) Productos de la transesterificación de aceites con alcoholes que comprenden ésteres formados a partir de alcoholes o polialcoholes, tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, pentaeritritol y similares, con aceites naturales y/o hidrogenados, o vitaminas solubles en aceites tales como aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, un aceite vegetal comestible, p. ej., aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palma, aceite de albaricoque, aceite de almendra y similares, tales como aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, glicéridos de maíz o glicéridos de almendra con PEG-20; aceite de ricino con PEG-23, aceite de ricino hidrogenado o trioleato con PEG-25; aceite de ricino con PEG-35; aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado con PEG-30, aceite de ricino con PEG-38; aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado o aceite de palma con PEG-40; aceite de ricino hidrogenado con PEG-45; aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado con PEG-50; aceite de ricino con PEG-56; aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, glicéridos de maíz o glicéridos de almendra con PEG-60; aceite de ricino hidrogenado con PEG-80; aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado con PEG-100; aceite de ricino con PEG-200; glicéridos caprílicos/cápricos con PEG-8, glicéridos caprílicos/cápricos con PEG-6, glicérido de lauroilo con macrogol-32, glicérido de estearoilo con macrogol, succinato de tocoferilo con PEG-1000 (TPGS); (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, Vitamina E TPGS).

f) Ácidos grasos poliglicerizados que comprenden ésteres poliglicéricos de ácidos grasos tales como, por ejemplo, laurato, oleato o estearato de poliglicerilo-10; mono- y dioleato de poliglicerilo-10; poliricinoleato de poliglicerilo; y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Nikkol Decaglyn, Caprol o Polymuls).

g) Derivados del esteroil que comprenden derivados polietilenglicólicos del esteroil tales como éter de colesterol y PEG-24, colestanol de PEG-30, fitoesteroil de PEG-25, esteroil de la soja de PEG-30 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Solulan™ o Nikkol BPSH).

h) Ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol y sorbitán tales como, por ejemplo, laurato de PEG-10 y sorbitán; monolaurato, triestearato, monooleato, trioleato, monoisosteato, monopalmitato, monoestearato de PEG-20 y sorbitán; monolaurato de PEG-4 y sorbitán, monooleato de PEG-5 y sorbitán; monooleato, monolaurato o monoestearato de PEG-6 y sorbitán; monoestearato de PEG-8 y sorbitán; tetraoleato de PEG-30 y sorbitán; oleato o tetraoleato de PEG-40 y sorbitán; tetraestearato de PEG-60 y sorbitán; monolaurato de PEG-80 y sorbitán; hexaoleato de PEG y sorbitol (Atlas G-1086) y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas).

i) Éteres de alquilo y polietilenglicol tales como, por ejemplo; éter de oleilo, cetilo o estearilo y PEG-10; éter de oleilo, cetilo o estearilo y PEG-20; éter de laurilo y PEG-9; éter de laurilo y PEG-23 (laureth-23), éter de estearilo y PEG-100; y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Volpo, Brij).

j) Ésteres de azúcares tales como, por ejemplo, diestearato/monoestearato de sacarosa; monoestearato, monopalmitato o monolaurato de sacarosa; y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, éster Sucro, Crodesta, monolaurato de sacarosa).

k) alquilfenoles polietilenglicólicos tales como, por ejemplo, nonilfenol de PEG-10-100 (Tritón serie X), éter de ocilfenol y PEG-15-100 (Tritón serie N) y similares.

l) Copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno (poloxámeros) tales como, por ejemplo, poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 288 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™,

Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac).

m) agentes humectantes iónicos incluidos los surfactantes catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos tales como las sales de ácidos grasos, p. ej., oleato sódico, laurilsulfato sódico, laurilsarcosinato sódico, dioctilsulfosuccinato sódico, miristato sódico, palmitato sódico, estato sódico, ricinoleato sódico y similares; tales como sales biliares, p. ej., colato sódico, taurocolato sódico, glicocolato sódico y similares; tales como fosfolípidos, p. ej., lecitina de huevo/soja, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina y similares; tales como ésteres del ácido fosfórico, p. ej., fosfato dietanolamónico del éter de oleílo y polioxietileno-10, productos de la esterificación de alcoholes grasos o etoxilatos de alcoholes grasos con ácido o anhídrido fosfórico; tales como carboxilatos, p. ej., monoglicéridos succinilados, fumarato sódico de estearilo, hidrogenosuccinato de estearoil y propilenglicol, ésteres del ácido tartárico mono/diacetilados de mono- y diglicéridos, ésteres del ácido cítrico de mono- y diglicéridos, lactoésteres de ácidos grasos y glicerol, ésteres lácticos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato de calcio/sodio, lactilato de estearoil y calcio/sodio, sales alginato, alginato de propilenglicol, carboxilatos de éteres y similares; tales como sulfatos y sulfonatos, p. ej., sulfatos de alquilo etoxilados, sulfatos de alquilbenceno, sulfonatos de alfa-olefinas, isetionatos de acilo, tauratos de acilo, sulfonatos de éteres alquil glicéricos, sulfosuccinato disódico de octilo, undecilenoamido-MEA-sulfosuccinato disódico y similares; tales como agentes humectantes catiónicos, p. ej., bromuro de hexadeciltrimamonio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, sales de alquilbencildimetilamonio, sales de diisobutilfenoxietoxidimetilbencilamonio, sales de alquilpiridinio, betaínas (laurilbetaína), aminas etoxiladas (amina de coco con polioxietileno-15) y similares.

Cuando en la lista anterior de agentes humectantes adecuados se enumeran posibilidades diferentes tales como, por ejemplo, éter de oleílo, cetilo o estearilo y PEG-20, se pretende hacer referencia al éter de oleílo y PEG-20; al éter de cetilo y PEG-20; y al éter de estearilo y PEG-20. Por lo tanto, por ejemplo, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, glicéridos de maíz o glicéridos de almendra con PEG-20 se debe leer como aceite de ricino con PEG-20, aceite de ricino hidrogenado con PEG-20, glicéridos de maíz con PEG-20 y glicéridos de almendra con PEG-20.

Los agentes humectantes preferidos en las presentes composiciones son laurilsulfato sódico, dioctilsulfosuccinato sódico o aquellos agentes humectantes que pertenezcan al grupo de los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y sorbitán, tales como los agentes humectantes conocidos como Tween, p. ej. Tween 20, 60, 80. El agente humectante más preferido es el Tween 20.

En las composiciones de la invención, el agente humectante está presente preferentemente en una concentración de aproximadamente un 0.01 a aproximadamente un 5% en peso relativo al peso total de la composición, preferentemente de aproximadamente un 0.1 a aproximadamente un 3% en peso, más preferentemente de aproximadamente un 0.1 a aproximadamente un 1% en peso. La cantidad de agente humectante utilizado en las presentes composiciones puede depender de la cantidad del compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) que esté presente en la composición o del tamaño de partícula del compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b). Una cantidad mayor o un tamaño de partícula menor pueden requerir más agente humectante.

En el caso de una composición farmacéutica sólida oral de acuerdo con la presente invención, tal como un comprimido o una cápsula, la composición también puede contener un polímero orgánico.

El polímero orgánico se puede utilizar como aglutinante durante la fabricación de la composición.

El polímero orgánico utilizado en las composiciones de la invención puede ser cualquiera de los polímeros orgánicos sintéticos, semisintéticos o no sintéticos hidrosolubles fisiológicamente tolerables.

Así pues, por ejemplo, el polímero puede ser un polímero natural, tal como un polisacárido o polipéptido o uno de sus derivados, o un polímero sintético tal como un óxido de polialquileño (p. ej., PEG), poliacrilato, polivinilpirrolidona, etc. También se pueden utilizar polímeros mixtos, p. ej., copolímeros en bloque y glicopéptidos.

El polímero tiene convenientemente un peso molecular en el rango de 500D a 2 MD, y convenientemente tiene una viscosidad aparente de 1 a 15000 mPa.s cuando se encuentra en una solución acuosa al 2% a 20 °C. Por ejemplo, el polímero hidrosoluble se puede seleccionar del grupo que comprende

- alquilcelulosas tales como metilcelulosa,
- hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa,
- hidroxialquilalquilcelulosas tales como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., HPMC 2910 15 mPa.s; HPMC 2910 5 mPa.s),

- carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,
- sales de metales alcalinos y carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa sódica,
- carboxialquilalquilcelulosas tales como carboximetiletilcelulosa,
- ésteres de carboxialquilcelulosa,
- 5 • almidones, tales como almidón 1551,
- pectinas tales como carboximetilamilopectina sódica,
- derivados de quitina tales como quitosano,
- heparina y heparinoides,
- 10 • polisacáridos tales como ácido alginico, sales de amonio y metales alcalinos de este, carragenanos, galactomananos, goma tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma xantano,
- ácidos poliacrílicos y sus sales,
- ácidos polimetacrílicos y sus sales, copolímeros de metacrilato,
- alcohol polivinílico,
- polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo,
- 15 • óxidos de polialquileno tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno, y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, p. ej., poloxámeros y poloxaminas.

Los polímeros no enumerados que sean farmacéuticamente aceptables y que tengan las propiedades físico-químicas adecuadas definidas anteriormente en la presente son igual de adecuados para preparar composiciones de acuerdo con la presente invención.

Preferentemente, el polímero orgánico es almidón, polivinilpirrolidona o un éter de celulosa, p. ej., PVP K29-32, PVP K90, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Dicha HPMC contiene bastantes grupos hidroxipropilo y metoxi para hacer que sea hidrosoluble. Las HPMC con un grado metoxi de sustitución de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 2.5 y una sustitución molar hidroxipropilo de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 3.0 son generalmente hidrosolubles. El grado metoxi de sustitución se refiere al número medio de grupos éter metílico presentes por unidad anhidroglucosa de la molécula de celulosa. La sustitución molar hidroxipropilo se refiere al número medio de moles de óxido de propileno que han reaccionado con cada unidad anhidroglucosa de la molécula de celulosa. Una HPMC preferida es la hipromelosa 2910 de 15 mPa.s o hipromelosa 2910 de 5mPa.s, especialmente hipromelosa 2910 de 15 mPa.s. La hidroxipropilmetilcelulosa es la denominación adoptada en Estados Unidos para la hipromelosa (remítase a Martindale, The Extra Pharmacopeia, 29.^a edición, página 1435). En el número de cuatro dígitos "2910", los dos primeros dígitos representan el porcentaje aproximado de grupos metoxilo y el tercero y cuarto dígitos la composición en porcentaje aproximada de grupos hidroxipropoxilo; 15 mPa.s o 5 mPa.s es un valor indicativo de la viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20 °C.

En las composiciones de la invención, el polímero orgánico puede estar presente convenientemente hasta aproximadamente un 10% en peso, preferentemente de aproximadamente un 0.1 a aproximadamente un 5%, más preferentemente de aproximadamente un 0.5 a aproximadamente un 3% en peso (relativo al peso total de la composición).

En el caso de una composición farmacéutica oral sólida de acuerdo con la presente invención, tal como un comprimido o una cápsula, la composición también puede contener un diluyente y/o un deslizante.

Los diluyentes farmacéuticos aceptables comprenden carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina incluida la celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, cloruro sódico, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de confitería, una mezcla deshidratada por aspersión de lactosa monohidratada y celulosa microcristalina (75:25), comercializada como Microcelac®, una mezcla deshidratada por aspersión coprocesada de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal (98:2), comercializada como Prosolv®. Se prefiere la lactosa monohidratada, la celulosa monocristalina o la celulosa microcristalina silicificada.

Los deslizantes farmacéuticamente aceptables comprenden talco, dióxido de silicio coloidal, almidón y estearato de magnesio. Se prefiere el dióxido de silicio coloidal.

En el caso de un comprimido, la composición también puede comprender un disgregante y un lubricante.

Los disgregantes farmacéuticamente aceptables comprenden almidón, resinas de intercambio iónico, p. ej., amberlita, polivinilpirrolidona reticulada, goma de celulosa modificada, p. ej., croscarmelosa sódica (p. ej., Ac-di-Sol®), glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, dodecilsulfato sódico, almidón de maíz modificado, celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, ácido alginico, alginato y celulosa en polvo.

Los lubricantes farmacéuticamente aceptables comprenden estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol, laurilsulfato sódico y laurilsulfato de magnesio.

- 5 Los comprimidos de la presente invención pueden incluir además otros excipientes opcionales tales como, por ejemplo, saborizantes, edulcorantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de acuerdo con la presente invención pueden comprender los siguientes porcentajes en peso en función del peso total de la composición:

- 10 (a) de un 5 a un 50% de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b);
- (b) de un 0.01 a un 5% de un agente humectante;
- (c) de un 40 a un 92% de un diluyente;
- (d) de un 0.1 a un 5% de un deslizante.

- 15 Los comprimidos de acuerdo con la presente invención pueden comprender los siguientes porcentajes en peso en función del peso total del núcleo del comprimido:

- (a) de un 5 a un 50% de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b);
- (b) de un 0.01 a un 5% de un agente humectante;
- (c) de un 40 a un 92% de un diluyente;
- (d) de un 0 a un 10% de un polímero,

- 20 (e) de un 2 a un 10% de un disgregante;
- (f) de un 0.1 a un 5% de un deslizante;
- (g) de un 0.1 a un 1.5% de un lubricante.

- 25 Los comprimidos de la presente invención pueden estar recubiertos opcionalmente con una película después de someterlos a procedimientos de recubrimiento conocidos en la técnica. Los comprimidos recubiertos con una película son más fáciles de deglutir que núcleos de comprimidos no recubiertos, se suelen distinguir más fácilmente de otros comprimidos (en particular cuando el recubrimiento pelicular contiene un tinte o un pigmento), pueden tener una menor adhesividad y pueden tener además una mejor estabilidad (un mayor periodo de validez), p. ej., porque el recubrimiento puede proteger al principio activo contra la influencia de la luz. Preferentemente, el recubrimiento pelicular es un recubrimiento de liberación inmediata. Los recubrimientos peliculares pueden comprender un polímero peliculígeno y opcionalmente un plastificante o un pigmento. Un ejemplo de un polímero peliculígeno adecuado es la hidroxipropilmetilcelulosa, y un ejemplo de un plastificante adecuado es el polietilenglicol, p. ej., macrogol 3000 ó 6000, o la triacetina. Un experto en la técnica estará familiarizado con los recubrimientos adecuados comercializados para comprimidos farmacéuticos. Preferentemente, el recubrimiento pelicular es un recubrimiento pelicular no transparente. Un ejemplo de un recubrimiento adecuado es Opadry®, en particular el recubrimiento Opadry® II blanco en polvo.
- 30
- 35

Los comprimidos de la presente invención se pueden preparar mediante compresión directa o granulación por vía húmeda.

- 40 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un proceso para preparar un comprimido que comprende un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), que comprende los siguientes pasos:

- (i) mezclar en seco el principio activo, el disgregante y el deslizante opcional con el diluyente;

(ii) opcionalmente mezclar el lubricante con la mezcla obtenida en el paso (i);

(iii) comprimir la mezcla obtenida en el paso (i) o en el paso (ii) en estado seco en forma de un comprimido; y

(iv) opcionalmente recubrir el comprimido obtenido en el paso (iii) con una película.

5 La presente invención también se refiere a un proceso para preparar un comprimido que comprende un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), que comprende los siguientes pasos:

(i) mezclar en seco el principio activo y parte del diluyente;

(ii) preparar una solución aglutinante disolviendo el aglutinante y el agente humectante en el disolvente de la solución aglutinante;

10 (iii) rociar la solución aglutinante obtenida en el paso (ii) sobre la mezcla obtenida en el paso (i);

(iv) secar el polvo húmedo obtenido en el paso (iii) y a continuación tamizar y mezclar opcionalmente;

(v) mezclar la parte remanente del diluyente, el disgregante y el deslizante opcional en la mezcla obtenida en el paso (iv);

(vi) opcionalmente añadir el lubricante a la mezcla obtenida en el paso (v);

15 (vii) comprimir la mezcla obtenida en el paso (vi) en forma de un comprimido;

(viii) opcionalmente recubrir el comprimido obtenido en el paso (vii) con una película.

Un experto en la técnica sabrá qué equipo es más adecuado para los procesos descritos anteriormente.

20 La vía general anterior para preparar comprimidos de la presente invención puede ser modificada por un experto en la técnica, por ejemplo, añadiendo ciertos ingredientes en pasos diferentes a los indicados anteriormente.

25 El presente compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se puede utilizar solo o combinado con otros agentes terapéuticos, tales como antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para tratar infecciones víricas. También se pueden utilizar solos o combinados con otros agentes profilácticos para prevenir infecciones víricas. Los presentes compuestos también se pueden utilizar en vacunas y métodos para proteger a individuos contra infecciones víricas durante un periodo de tiempo prolongado. Los compuestos se pueden emplear en tales vacunas solos o combinados con otros agentes antivirales de una forma que concuerde con el uso convencional de inhibidores de la transcriptasa inversa en vacunas. Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden combinar con adyuvantes farmacéuticamente aceptables que se suelen emplear en vacunas y se pueden administrar en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a individuos durante un periodo de tiempo prolongado contra la infección por el VIH.

30 Además, la combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se puede utilizar como medicamento. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), y (b) uno o más compuestos antirretrovirales diferentes, como un preparado combinado para utilizar de forma simultánea, secuencial o por separado en el tratamiento del VIH. Los diferentes fármacos se pueden combinar en un único preparado junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) y (b) uno o más agentes antirretrovirales diferentes. En particular, la invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) y (b) uno o más compuestos antirretrovirales diferentes, como un preparado combinado para utilizar de forma simultánea, secuencial o por separado en el tratamiento del VIH, siempre que la composición no contenga emtricitabina ni diisoproxilfumarato de tenofovir a la vez. Más particularmente, la invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) y (b) uno o más compuestos antirretrovirales diferentes, como un preparado combinado para utilizar de forma simultánea, secuencial o por separado en el tratamiento del VIH, siempre que el o los compuestos antirretrovirales diferentes no sean inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa ni/o inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa. Los diferentes fármacos se pueden combinar en un único preparado junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición

farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) y (b) uno o más agentes antirretrovirales diferentes. En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) y (b) uno o más agentes antirretrovirales diferentes, siempre que la composición no contenga emtricitabina ni diisoproxilfumarato de tenofovir a la vez. La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) y (b) uno o más agentes antirretrovirales diferentes, siempre que el o los compuestos antirretrovirales diferentes no sean inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa ni/o inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa.

Dichos compuestos antirretrovirales diferentes pueden ser compuestos antirretrovirales conocidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sódico (fosfonoformiato trisódico); inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, p. ej., zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxiinosina; ddl), zalcitabina (didesoxicitidina, ddC) o lamivudina (2'-3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-deoxitimidina, d4T), abacavir, sulfato de abacavir, emtricitabina ((-) FTC), FTC racémica y similares; inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa tales como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6*H*-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC-120, TMC-125 y similares; compuestos del tipo TIBO (tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1*H*)-ona y tiona), p. ej., (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1*H*)-tione; compuestos del tipo α -APA (α -anilino-fenilacetamida), p. ej., α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobencenoacetamida y similares; inhibidores de proteínas transactivadoras, tales como inhibidores de TAT, p. ej., RO-5-3335, o inhibidores de REV y similares; inhibidores de proteasas, p. ej., indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-114, BMS-232632, VX-175 y similares; inhibidores de la fusión, p. ej., T-20, T-1249 y similares; antagonistas del receptor CXCR4, p. ej., AMD-3100 y similares; inhibidores de la integrasa vírica; inhibidores similares a nucleótidos de la transcriptasa inversa, p. ej., tenofovir, difosfato de tenofovir, disoproxilfumarato de tenofovir y similares; inhibidores de la ribonucleótido reductasa, p. ej., hidroxurea y similares; antagonistas de CCR5, p. ej., ancriviroc, clorhidrato de aplaviroc, vicriviroc.

Al administrar los compuestos de la presente invención con otros agentes antivirales que tienen distintos eventos como diana en el ciclo de vida vírico, se puede potenciar el efecto terapéutico de estos compuestos. Las terapias combinadas descritas anteriormente ejercen un efecto sinérgico al inhibir la replicación del VIH debido a que cada componente de la combinación actúa sobre un sitio diferente de replicación del VIH. El uso de estas combinaciones puede reducir la dosis de un agente antirretroviral convencional dado, esto puede ser necesario para ejercer un efecto terapéutico o profiláctico en comparación con cuando ese agente se administra como una monoterapia. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la terapia convencional con un único agente antirretroviral sin interferir con la actividad antivírica de los agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a terapias con un único agente, al mismo tiempo que minimizan cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones también pueden aumentar la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar combinados con agentes inmunomoduladores, p. ej., levamisol, bropirimina, anticuerpo anti-interferón alfa humano, interferón alfa, interleucina 2, metionina encefalina, dietilditiocarbamato, factor de necrosis tumoral, natrexona y similares; antibióticos, p. ej., isetionato de pentamidina y similares; agentes colinérgicos, p. ej., tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y similares; bloqueadores de los canales de NMDA, p. ej., memantina para prevenir o combatir infecciones y enfermedades o síntomas asociados con infecciones por el VIH, tales como SIDA y CRS, p. ej., demencia.

Aunque la presente invención se centre en el uso de los presentes compuestos para prevenir o tratar infecciones por el VIH, los presentes compuestos también se pueden utilizar como agentes inhibidores de otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para eventos obligatorios en su ciclo de vida.

Parte experimental

A. Síntesis del compuesto de fórmula (I-a)

a) Se calentaron 10.99 kg de (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y 57 litros de ácido acético (2 L/mol) hasta 90 °C en un recipiente de producción. La solución se filtró a 95 °C y se lavó con 3 L de ácido acético (0.21 L/mol). Se añadieron 2.973 litros de ácido clorhídrico (1.1 mol/mol) a 80 °C. A 85 °C se añadieron 60 litros de agua (2 L/mol) lentamente. La mezcla se enfrió lentamente hasta 25 °C, se lavó dos veces con 5.4 litros de agua y se secó a 50 °C. El producto obtenido se molió. Rendimiento: Forma A del compuesto de fórmula (I-a).

b) Se calentaron aproximadamente 150 mg de un compuesto de fórmula (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.HCl y 500 mL de propanona en un vaso de precipitados

hasta reflujo. La fracción obtenida se dejó cristalizar a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó con una corriente de aire hasta obtener un producto seco. Rendimiento: Forma B del compuesto de fórmula (I-a).

- 5 c) Se calentaron 73.29 kg de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y 300 litros de ácido acético (2 L/mol) hasta 104 °C en un recipiente de producción. La solución se filtró a 100 °C. Se añadieron 19.8 litros de ácido clorhídrico (1.1 mol/mol) a 91.4 °C. A 70 °C, se añadieron 150 litros de agua (2 L/mol) lentamente. La mezcla se enfrió lentamente hasta 20 °C, se lavó dos veces con 75 litros de agua y se secó a 75 °C. El producto obtenido se molió. Rendimiento: Forma C del compuesto de fórmula (I-a).
- 10 d) Se calentaron 10.99 kg de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y 57 litros de ácido acético (2 L/mol) hasta 93 °C en un recipiente de producción. La solución se filtró a 100 °C y se lavó con 3 L de ácido acético (0.21 L/mol). Se añadieron 2.973 litros de ácido clorhídrico (1.1 mol/mol) a 85 °C. Se añadieron 60 litros de agua (2 L/mol) lentamente a una temperatura de entre 85 °C-65 °C. La mezcla se enfrió lentamente hasta 19.5 °C, se lavó dos veces con 5.4 litros de agua y se secó a 50 °C. El producto obtenido se molió. Se mezclaron 230 mg del producto con 1 mL de agua y se suspendieron durante 1 día a temperatura ambiente. Rendimiento: Forma D del compuesto de fórmula (I-a).
- 15

B. Caracterización del compuesto de fórmula (I-a)

- 20 Los resultados de la caracterización de las Formas A, B, C y D mediante espectroscopía infrarroja y análisis por difracción de rayos X en polvo (DRXP) se enumeran a continuación. También se enumeran los resultados de la calorimetría diferencial de barrido (CDB) para la Forma A.

Espectrometría infrarroja: dispersión en KBr

El compuesto de análisis que se analizó se mezcló con un haluro de un metal alcalino y se comprimió en forma de un pellet (Ph. Eur., Farmacopea Europea).

aparato:	Espectrómetro FTIR Nicolet Magna 560
número de barridos:	32
resolución:	1 cm ⁻¹
rango de longitud de onda:	De 4000 a 400 cm ⁻¹
corrección de la línea de base:	sí
detector:	DTGS con ventanas de KBr
separador de haz:	Ge sobre KBr
haluro de metal alcalino:	KBr (bromuro de potasio)

25

DRXP

Los análisis de difracción de rayos X en polvo (DRXP) se llevaron a cabo en un difractómetro Philips X'PertPRO MPD PW3050/60 con un generador PW3040. El instrumento estaba equipado con un tubo de rayos X de Cu LFF PW3373/00.

- 30 El compuesto de análisis se extendió sobre un portamuestras con ruido de fondo cero.

PARÁMETROS INSTRUMENTALES

voltaje del generador:	45 kV
amperaje del generador:	40 mA
geometría:	Bragg-Brentano

plataforma:	plataforma giratoria
-------------	----------------------

CONDICIONES DE MEDIDA

modo de barrido:	continuo		
rango de barrido:	de 3 a 50° 20		
tamaño del incremento:	0.01675°/incremento		
tiempo de conteo:	29.845 s/incremento		
tiempo por revolución giratoria:	1 s		
tipo de radiación:	CuK α		
longitud de onda de la radiación:	1.54056 Å		
Paso del haz incidente		Paso del haz difractado	
rendija programable de divergencia:	15 mm	pantalla antidispersión larga:	+
rendija Soller:	0.04 rad	rendija Soller:	0.04 rad
máscara del haz:	15 mm	filtro de Ni:	+
rendija antidispersión:	1°	detector:	X'Celerator
cuchilla del haz:	+		

Calorimetría diferencial de barrido

- 5 Aproximadamente 3 mg del compuesto de análisis se transfirieron a una cápsula para muestras TA-Instrument de aluminio estándar. La cápsula para muestras se cerró con un tapón adecuado y la curva de la CDB se registró en un MTDSC Q1000 TA-Instruments dotado de una unidad de refrigeración RCS. Se utilizaron los siguientes parámetros:

temperatura inicial:	20 °C
velocidad de calentamiento:	10 °C/min
temperatura final:	350 °C
flujo de nitrógeno:	50 mL/min

10 **Resultados****Forma A-IR**

- 15 La Forma A se caracteriza por un espectro de FTIR con bandas de absorción típicas a aproximadamente 2217, 1652, 1497, 1435, 1338, 1199 y 550 cm⁻¹. Se observan bandas de absorción adicionales a 1631, 1596, 1537, 1504, 1249, 1214, 1179, 1152 y 1070 cm⁻¹ (remítase a la Figura 1).

Forma A-DRXP

- 20 La Forma A se caracteriza por picos de difracción típicos en las posiciones dos-theta 9.7°± 0.2°, 13.5°± 0.2° y 15.0°± 0.2°. La Forma A se caracteriza además por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta 9.1°± 0.2°, 11.0°± 0.2°, 14.6°± 0.2°, 22.0°± 0.2°, 25.0°± 0.2°, 25.3°± 0.2° y 26.7°± 0.2° (remítase a la Figura 2) (pueden haber variaciones de la intensidad debidas a procesos que afectan a las intensidades, sobre todo el historial de tratamiento de la muestra).

Forma A-DSC

La Forma se funde con descomposición. Comienza a fundirse con descomposición a aproximadamente 250 °C y

tiene un inicio a aproximadamente 286 °C.

Forma B

La Forma B puede estar presente en dos estados, un estado seco y un estado húmedo. Solo se proporcionan las características de la Forma B en el estado seco.

5 Forma B-IR

La Forma B se caracteriza por un espectro FTIR con bandas de absorción típicas a aproximadamente 2227, 2220, 1599, 1500, 1440, 1341, 1209, 549 y 544 cm^{-1} . Se observan bandas de absorción adicionales a aproximadamente 1656, 1538, 1518, 1270, 1179, 1152 y 1070 cm^{-1} (remítase a la Figura 3).

Forma B-DRXP

- 10 La Forma B se caracteriza por picos de difracción típicos en las posiciones dos-theta $4.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.8^\circ \pm 0.2^\circ$ y $12.5^\circ \pm 0.2^\circ$. La Forma B se caracteriza además por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $10.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ y $26.1^\circ \pm 0.2^\circ$ (remítase a la Figura 4) (pueden haber variaciones de la intensidad debidas a procesos que afectan a las intensidades, sobre todo el historial de tratamiento de la muestra).

15 Forma C-IR

La Forma C se caracteriza por un espectro de FTIR con bandas de absorción típicas a aproximadamente 2221, 1654, 1502, 1239, 1193 y 546 cm^{-1} . Se observan bandas de absorción adicionales a aproximadamente 1627, 1580, 1537, 1492, 1216, 1173, 1157 y 1084 cm^{-1} (remítase a la Figura 5).

Forma C-DRXP

- 20 La Forma C se caracteriza por picos de difracción típicos en las posiciones dos-theta $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.3^\circ \pm 0.2^\circ$ y $22.3^\circ \pm 0.2^\circ$. La Forma C se caracteriza además por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $12.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $24.3^\circ \pm 0.2^\circ$ y $26.0^\circ \pm 0.2^\circ$ (remítase a la Figura 6) (pueden haber variaciones de la intensidad debidas a procesos que afectan a las intensidades, sobre todo el historial de tratamiento de la muestra).

25 Forma D-IR

La Forma D se caracteriza por un espectro de FTIR con bandas de absorción típicas a aproximadamente 2218, 1657, 1506, 1448, 1357, 1220 y 547 cm^{-1} . Se observan bandas de absorción adicionales a aproximadamente 1620, 1597, 1565, 1247, 1214, 1179, 1152 y 1073 cm^{-1} (remítase a la Figura 7).

Forma D-DRXP

- 30 La Forma D se caracteriza por picos de difracción típicos en las posiciones dos-theta $6.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.6^\circ \pm 0.2^\circ$ y $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$. La Forma D se caracteriza además por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $15.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ y $29.8^\circ \pm 0.2^\circ$ (remítase a la Figura 8) (pueden haber variaciones de la intensidad debidas a procesos que afectan a las intensidades, sobre todo el historial de tratamiento de la muestra).

35 C. Datos de solubilidad

La Tabla 1 incluye los datos de solubilidad del (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo como base libre y del compuesto de fórmula (I-a).

Tabla 1:

Compuesto	Concentración en mg/mL		
	Agua	HCl 0.01 N	PEG 400
Base libre (isómero E)	0.00002	0.019	40
Compuesto de fórmula (I-a) (Forma A)	0.0012	0.043	

- 5 La base libre así como también la sal de HCl tienen una baja solubilidad en agua así como también en HCl 0.01 N. La base libre y la sal de HCl se pueden clasificar como compuestos de la clase 2 de BCS.

La solubilidad de la base libre aumenta significativamente en PEG 400.

D. Datos de estabilidad

a) Estabilidad química

- 10 El compuesto de fórmula (I-a) (Forma A) se almacenó en condiciones diferentes de humedad y temperatura. Después de su almacenamiento, la sal se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para determinar el porcentaje de impurezas.

- 15 Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 2. Se puede concluir que el compuesto es químicamente estable.

Tabla 2:

Condiciones de almacenamiento	Total de impurezas en % (% p/p)		
	1 semana	4 semanas	8 semanas
Referencia	0.43	-	-
40 °C/75% de HR	-	0.42	0.44
50 °C/aire	-	0.41	0.41
TA/<5% de HR	-	0.44	0.43
TA/56% de HR	-	0.44	0.41
TA/75% de HR	-	0.43	0.41
Nota explicatoria: - = no analizado TA = temperatura ambiente HR = humedad relativa			

También se descubrió que el compuesto no era higroscópico.

b) Estabilidad física

- 20 La estabilidad de la estructura cristalina del compuesto de fórmula (I-a) (Forma A) se estudió después de almacenarla durante un periodo de seis semanas en condiciones diferentes de humedad y temperatura. Se aplicaron las mismas condiciones que se describen en la Tabla 2.

- 25 Después del almacenamiento, el compuesto se analizó por espectroscopía infrarroja.

No se observaron cambios en la estructura cristalina, lo cual indica que el compuesto es cristalográficamente estable.

- 30 La estabilidad del compuesto de fórmula (I-a) (Forma A) también se estudió después de almacenarlo durante 1 año a 5 °C y a 25 °C/80% de RH. Se comprobó que el compuesto era físicamente estable.

E. Formulaciones en forma de comprimidos

Las composiciones en forma de comprimidos que ilustran la presente invención son:

Composición 1a

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	27.5 mg (es decir, 25 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	242.0 mg
Hipromelosa 2910 de 15 mPa.s	5.6 mg
Polisorbato 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina	52.5 mg
Croscarmelosa sódica	17.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
Estearato de magnesio	2.45 mg

5

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	14 mg
Agua purificada*	80 µl
* no está presente en el comprimido final	

Composición 1b

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	27.5 mg (es decir, 25 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	52.25 mg
Hipromelosa 2910 de 5 mPa.s	1.40 mg
Polisorbato 20	0.35 mg
Celulosa microcristalina	13.125 mg
Croscarmelosa sódica	4.375 mg
Estearato de magnesio	1.00 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	4 mg
Agua purificada*	c.s.p.
* no está presente en el comprimido final	

Composición 1c

10 *Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	27.5 mg (es decir, 25 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidrato	56.97 mg
Hipromelosa 2910 de 5 mPa.s	1.75 mg
Polisorbato 20	0.35 mg

Celulosa microcristalina silicificada	16.83 mg
Croscarmelosa sódica	5.5 mg
Estearato de magnesio	1.10 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	4.4 mg
Agua purificada*	c.s.p.

* no está presente en el comprimido final

Composición 1d*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	27.5 mg (es decir, 25 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	55.145 mg
Polivinilpirrolidona	3.25 mg
Polisorbato 20	0.35 mg
Celulosa microcristalina silicificada	16.605 mg
Croscarmelosa sódica	6.05 mg
Estearato de magnesio	1.10 mg

5

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	4.4 mg
Agua purificada*	c.s.p.

* no está presente en el comprimido final

Composición 2a*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidrato	159.5 mg
Hipromelosa 2910 de 15 mPa.s	5.6 mg
Polisorbato 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina	52.5 mg
Croscarmelosa sódica	17.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
Estearato de magnesio	2.45 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	14 mg
Agua purificada*	80 µl

* no está presente en el comprimido final

Composición 2b*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	209.00 mg
Hipromelosa 2910 de 5 mPa.s	5.6 mg
Polisorbato 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina	52.5 mg
Croscarmelosa sódica	17.5 mg
Estearato de magnesio	4.00 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	16 mg
Agua purificada*	c.s.p.
* no está presente en el comprimido final	

Composición 2c5 *Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	227.88 mg
Hipromelosa 2910 de 5 mPa.s	7.00 mg
Polisorbato 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina silicificada	67.32 mg
Croscarmelosa sódica	22.00 mg
Estearato de magnesio	4.40 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	17.6 mg
Agua purificada*	c.s.p.
* no está presente en el comprimido final	

Composición 2d*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	220.58 mg
Polivinilpirrolidona	13.00 mg
Polisorbato 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina silicificada	66.42 mg
Croscarmelosa sódica	24.2 mg
Estearato de magnesio	4.40 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	17.6 mg
Agua purificada*	c.s.p.
* no está presente en el comprimido final	

Composición 3a*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	55 mg (es decir, 50 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	214.5 mg
Hipromelosa 2910 de 15 mPa.s	5.6 mg
Polisorbato 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina	52.5 mg
Croscarmelosa sódica	17.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
Estearato de magnesio	2.45 mg

5

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	14 mg
Agua purificada*	80 µl
* no está presente en el comprimido final	

Composición 3b*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	55 mg (es decir, 50 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	104.50 mg
Hipromelosa 2910 de 5 mPa.s	2.80 mg
Polisorbato 20	0.70 mg
Celulosa microcristalina	26.25 mg
Croscarmelosa sódica	8.75 mg
Estearato de magnesio	2.00 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	8.00 mg
Agua purificada*	c.s.p.
* no está presente en el comprimido final	

Composición 3c10 *Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	55 mg (es decir, 50 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	113.94 mg
Hipromelosa 2910 de 5 mPa.s	3.50 mg

Polisorbato 20	0.70 mg
Celulosa microcristalina silicificada	33.66 mg
Croscarmelosa sódica	11.0 mg
Estearato de magnesio	2.20 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	8.80 mg
Agua purificada*	c.s.p.

* no está presente en el comprimido final

Composición 3d*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	55 mg (es decir, 50 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	110.29 mg
Polivinilpirrolidona	6.50 mg
Polisorbato 20	0.70 mg
Celulosa microcristalina silicificada	33.21 mg
Croscarmelosa sódica	12.1 mg
Estearato de magnesio	2.20 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	8.80 mg
Agua purificada*	c.s.p.

* no está presente en el comprimido final

5 Composición 4*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	82.5 mg (es decir, 75 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	165.435 mg
Polivinilpirrolidona	9.75 mg
Polisorbato 20	1.05 mg
Celulosa microcristalina silicificada	49.815 mg
Croscarmelosa sódica	18.15 mg
Estearato de magnesio	3.30 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	13.2 mg
Agua purificada*	c.s.p.

* no está presente en el comprimido final

Composición 5a*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	165 mg (es decir, 150 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	330.87 mg
Polivinilpirrolidona	19.5 mg
Polisorbato 20	2.1 mg
Celulosa microcristalina silicificada	99.63 mg
Croscarmelosa sódica	36.30 mg
Estearato de magnesio	6.6 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	19.80 mg
Agua purificada*	c.s.p.
* no está presente en el comprimido final	

Composición 5b5 *Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	165 mg (es decir, 150 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	341.82 mg
Hipromelosa 2910 de 5 mPa.s	10.5 mg
Polisorbato 20	2.1 mg
Celulosa microcristalina silicificada	100.98 mg
Croscarmelosa sódica	33.00 mg
Estearato de magnesio	6.6 mg

Recubrimiento pelicular del comprimido

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	19.80 mg
Agua purificada*	c.s.p.
* no está presente en el comprimido final	

- 10 Los comprimidos anteriores se prepararon disolviendo hipromelosa o polivinilpirrolidona y polisorbato 20 en agua purificada (c.s.p.) y a continuación se roció dicha solución sobre un polvo fluido que consistía en una mezcla de la Forma A y lactosa monohidratada. El granulado obtenido se secó, se tamizó y se mezcló con celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa sódica y opcionalmente dióxido de silicio coloidal. Tras añadir estearato de magnesio, la mezcla en polvo se comprimió en forma de comprimidos y a continuación los comprimidos se recubrieron con una película de una suspensión de recubrimiento Opadry® II blanco en polvo en agua purificada.
- 15 En las composiciones anteriores, la celulosa microcristalina es preferentemente Avicel® PH101, la croscarmelosa sódica es preferentemente Ac-Di-Sol®, la celulosa microcristalina silicificada es preferentemente Prosolv® HD90; y la polivinilpirrolidona es preferentemente PVP K29-32.

F. Estudio de biodisponibilidad in vivo

- 20 A) Para estudiar la biodisponibilidad *in vivo* del compuesto de fórmula (I-a), se llevó a cabo un estudio en perros macho de raza Beagle.

La biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I-a) después de ser administrado por vía oral se comparó con la

biodisponibilidad de la base libre después de ser administrada por vía intravenosa.

La formulación utilizada para la administración intravenosa fue una solución en un 75% de PEG 400/25% de agua estéril de la base libre (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo administrada en una dosis de 1.25 mg/kg.

Las formulaciones utilizadas para la administración oral fueron:

- una solución en PEG 400 de la base libre (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (grupo I);
- una cápsula (tamaño 0; cuerpo rojo y tapa roja) que contenía un 7.67% (p/p) de la base libre (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino], un 0.18% (p/p) de laurilsulfato sódico, un 0.18% (p/p) de dióxido de silicio, un 91.97% (p/p) de lactosa monohidratada granulada (grupo II);
- una cápsula (tamaño 0; cuerpo rojo y tapa roja) que contenía un 8.36% (p/p) de un compuesto de fórmula (I-a), un 0.18% (p/p) de laurilsulfato sódico, un 0.18% (p/p) de dióxido de silicio, un 91.28% (p/p) de lactosa monohidratada granulada (grupo III) (los % p/p están basados en el contenido de la cápsula).

Las diferentes formulaciones se administraron por vía oral en un nivel de dosis de 5 mg de equivalente de base/kg. Las formulaciones se prepararon en función de los pesos corporales de los animales determinados previamente. La dosis administrada exacta se calculó utilizando los pesos corporales justo antes de administrar la dosis y ascendió a un promedio de 5 mg de equivalente de base/kg por formulación.

Se extrajeron muestras de sangre (4 mL en EDTA) de la vena yugular de los perros 0 (= predosis), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48 y 72 h después de administrar la dosis. Después de extraer las muestras, las muestras de sangre se colocaron inmediatamente sobre hielo fundido y se protegieron de la luz. Las muestras de sangre se centrifugaron a aproximadamente 1900 x g durante 10 minutos a 5 °C para permitir la separación del plasma. Las muestras de plasma se separaron, se transfirieron a un segundo tubo en las 2 h posteriores a la extracción de muestras de sangre y se mantuvieron a ≤ -18 °C hasta el análisis. En todo momento, las muestras se protegieron de la luz y se colocaron sobre hielo fundido o a ≤ -18 °C.

Los niveles de (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en plasma se determinaron utilizando un método LC-MS/MS de investigación autorizado. El análisis por LC-MS/MS se llevó a cabo en un API-3000 MS/MS (Applied Biosystems) acoplado a una bomba de HPLC (Agilent) y un automuestreador (Interscience).

Se calcularon las concentraciones en plasma medias ($n = 2$) para cada formulación y para cada tiempo de extracción de las muestras. Se determinaron las concentraciones en plasma máximas ($C_{\text{máx}}$), los tiempos máximos correspondientes ($t_{\text{máx}}$) y el ABC_{0-t} (donde t es el punto de la evaluación correspondiente a la última concentración medible que supera el límite de cuantificación). El área bajo la curva extrapolada al infinito ($ABC_{0-\text{inf}}$) se calculó como la suma del ABC_{0-t} y C_t/β , donde β es la constante de la velocidad de eliminación, determinada mediante el logaritmo de la regresión lineal de los datos de la concentración en plasma terminal respecto al tiempo. Se calcularon los parámetros PK (farmacocinéticos) medios ($n = 2$) para todas las formulaciones. Se obtuvo una estimación de la biodisponibilidad absoluta (F_{abs}) de (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo dividiendo el valor del $ABC_{0-\text{inf}}$ medio normalizado para la dosis después de la administración oral entre el valor del $ABC_{0-\text{inf}}$ normalizado para la dosis después de la administración intravenosa, y esto se llevó a cabo para todas las formulaciones orales.

Los resultados obtenidos en el estudio descrito anteriormente se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3:

Formulación	IV	Grupo oral I	Grupo oral II	Grupo oral III
Dosis	1.25 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg
Tiempo (hora)	Conc. media (ng/mL) (n=2)	Conc. media (ng/mL) (n=2)	Conc. media (ng/mL) (n=2)	Conc. media (ng/mL) (n=2)
0				
0.13	644			
0.25	696			
0.5	582	102	<1.00	57.2

Formulación	IV	Grupo oral I	Grupo oral II	Grupo oral III
Dosis	1.25 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg	5 mg/kg
Tiempo (hora)	Conc. media (ng/mL) (n=2)	Conc. media (ng/mL) (n=2)	Conc. media (ng/mL) (n=2)	Conc. media (ng/mL) (n=2)
1	482	206	5.19	367
2	426	277	18.9	542
4	315	288	21.2	407
6	241	265	16.2	387
8	129	257	13.4	333
24	114	131	6.68	126
32	70.3	92.7	5.75	136
48	55.5	63.3	2.87	66.1
72	29.5	44.7	<1.00	36.6
C _{máx} ng/mL		341	21	542
t _{máx} h		4	4	2
ABC _{0-72h} ng.h/mL	7330	8359	308 (n=1)	10231
ABC _{0-inf} ng.h/mL	8661	10854	464	11770
F _{abs}		31%	1.34%	34.0%

En vista de los resultados anteriores, se puede concluir que, cuando se administra como una forma farmacéutica sólida, el compuesto de fórmula (I-a) tiene una biodisponibilidad significativamente mejor que el (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo como base libre correspondiente. La biodisponibilidad es comparable a la de la base libre administrada como una solución oral en PEG 400.

B) La biodisponibilidad total del compuesto de fórmula (I-a) también se estudió *in vivo* en humanos.

Los sujetos sanos recibieron 2 tratamientos.

Tratamiento A: una solución de 25 mg/mL de (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo como base libre en 100% de PEG 400.

Tratamiento B: un comprimido de acuerdo con la composición 2a descrita anteriormente en la presente.

En un panel de 12 sujetos, cada sujeto recibió tres dosis individuales, cada una equivalente a 100 mg de (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo como la base libre. Cada dosis se administró el día 1 del periodo de tratamiento respectivo.

Los sujetos (n=12) se seleccionaron al azar para recibir dosis individuales del Tratamiento A tras haber ingerido alimentos, del Tratamiento B en estado de ayuno y del Tratamiento B tras haber ingerido alimentos durante tres sesiones, cada una separada por un periodo de reposo farmacológico de al menos 2 semanas. Se determinó un perfil farmacocinético de 216 horas para el (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en plasma para cada sesión después de la administración oral de una única dosis de 100 mg de la base (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo o equivalente. Para determinar las concentraciones de (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en plasma, se extrajo sangre antes de suministrar la dosis y 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144, 168 y 216 horas después de administrar el medicamento objeto de estudio (19 muestras en total por sujeto por administración). Para cada sujeto, se administraron dos de las tres dosis tras haber ingerido alimentos, es decir, consumieron un desayuno estandarizado 10 minutos antes de administrarles las dosis del Tratamiento A o el Tratamiento B, momento en el que se investigaron las propiedades farmacocinéticas tras haber ingerido alimentos.

Para las condiciones de “ayuno”, los sujetos ayunaron durante al menos 10 horas antes de administrar el fármaco objeto de estudio. Recibieron su primera comida a la hora de comer, 4.5 horas después de administrar el fármaco objeto de estudio, momento en el que se estudiaron las propiedades farmacocinéticas en condiciones de ayuno (Tratamiento B únicamente).

En particular, el día -1, los sujetos ingresaron en el centro de estudio y ayunaron por la noche por lo menos durante 10 horas, salvo por la ingesta de agua que se permitió hasta 2 horas antes de ingerir el fármaco. Para los sujetos seleccionados al azar para recibir el Tratamiento A o Tratamiento B tras haber ingerido alimentos, la medicación objeto de estudio se administró en un plazo de 10 minutos después de un desayuno estandarizado en el centro de estudio. Para sujetos elegidos al azar para recibir el Tratamiento B en estado de ayuno, la medicación objeto de estudio se tomó sin ingerir alimentos, después de ayunar por la noche durante al menos 10 horas. El desayuno estandarizado consistió en cuatro rebanadas de pan, dos lonchas de jamón o queso, mantequilla, mermelada y dos tazas de café descafeinado o té con leche y/o azúcar. Esta comida se ingirió en 20 minutos bajo la supervisión de una enfermera que trabaja en el estudio o un miembro del equipo.

Para todos los sujetos, se administró la medicación objeto de estudio junto con aproximadamente 200 mL de agua entre las 9 a.m. y las 11 a.m. Una vez pasadas 2 horas desde la administración de la dosis, se permitió que todos los sujetos bebieran agua. La comida se sirvió 4.5 horas después de administrar la dosis y la cena se sirvió 10 horas después de administrar la dosis. Después de cenar, se dejó que los sujetos volvieran a comer con normalidad. Se dio el alta a los sujetos del centro de estudio el Día 2 después de 24 horas después de extraer la muestra farmacocinética posdosis y volvieron al centro 8 horas después y de nuevo los Días 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 10 para realizar más evaluaciones. Más detalladamente: para determinar las concentraciones de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en plasma, se extrajo sangre antes de administrar la dosis y 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 72, 96, 120, 144, 168 y 216 horas después de administrar la medicación objeto de estudio (19 muestras en total por sujeto por administración).

Para cada sujeto individual, hubo un intervalo de tiempo de al menos 2 semanas entre administraciones de dosis.

Se llevó a cabo el bioanálisis de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en plasma humano mediante un método de LC-MS/MS validado.

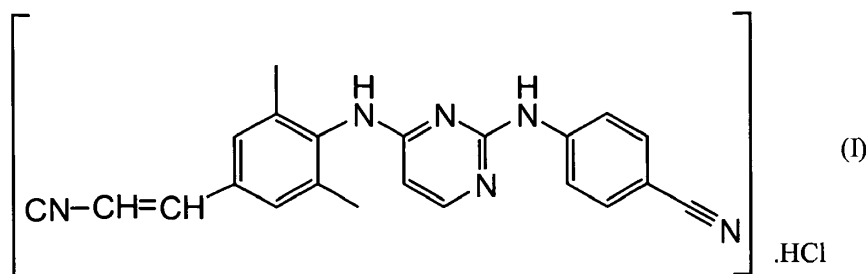
La Tabla 4 recopila los resultados del estudio *in vivo* en humanos.

Tabla 4:

Parámetros farmacocinéticos de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo	Tratamiento A	Tratamiento B	
		Alim.	Ayuno
(media ± DS)			
N	12	12	12
C _{máx} (ng/mL)	372 (37)	316 (59)	210 (119)
ABC _{final} (ng.h/mL)	12448 (2688)	10455 (2525)	7421 (2939)
ABC _∞ (ng.h/mL)	12945 (2988)	10905 (2754)	7804 (3101)

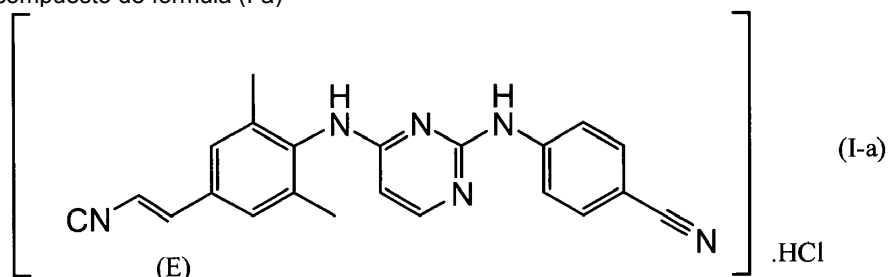
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



un N-óxido o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-a)



3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (I-a) es la Forma polimórfica A caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, donde la Forma polimórfica A se caracteriza además por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $9.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $25.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $26.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (I-a) es la Forma polimórfica B (estado seco) caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $4.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $12.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, donde la Forma polimórfica B se caracteriza además por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $10.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $26.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (I-a) es la Forma polimórfica C caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $11.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $22.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, donde la Forma polimórfica C se caracteriza además por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $12.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $26.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (I-a) es la Forma polimórfica D caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $6.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $17.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, donde la Forma polimórfica D se caracteriza además por picos de difracción de rayos X en polvo en las posiciones dos-theta $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ y $29.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$.

- 5 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 donde el compuesto de fórmula (I-a) es la Forma polimórfica A caracterizada por un espectro de FTIR con bandas de absorción a aproximadamente 2217, 1652, 1497, 1435, 1338, 1199 y 550 cm^{-1} .
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde la Forma polimórfica A se caracteriza además por un espectro de FTIR con bandas de absorción a 1631, 1596, 1537, 1504, 1249, 1214, 1179, 1152 y 1070 cm^{-1} .
- 10 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición es adecuada para la administración oral.
- 15 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un agente humectante.
- 15 15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, donde el agente humectante es Tween.
- 16 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15 que comprende los siguientes porcentajes en peso en función del peso total de la composición:
20 (a) de un 5 a un 50% de principio activo;
(b) de un 0.01 a un 5% de un agente humectante;
(c) de un 40 a un 92% de un diluyente;
(d) de un 0.1 a un 5% de un deslizante.
- 25 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición está en forma de un comprimido.
- 30 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 que está recubierta con una película.
- 30 19. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 17 que tiene la siguiente composición en peso en función del peso total del núcleo del comprimido:
(a) de un 5 a un 50% de principio activo;
(b) de un 0.01 a un 5% de un agente humectante;
(c) de un 40 a un 92% de un diluyente;
(d) de un 0 a un 10% de un polímero,
35 (e) de un 2 a un 10% de un disgregante;
(f) de un 0.1 a un 5% de un deslizante;
(g) de un 0.1 a un 1.5% de un lubricante.
- 40 20. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende una cantidad de principio activo que es equivalente a 25 mg de la base libre correspondiente (equivalente de base).

21. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, donde la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo de comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	27.5 mg (es decir, 25 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	242.0 mg
Hipromelosa 2910 de 15 mPa.s	5.6 mg
Polisorbato 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina	52.5 mg
Croscarmelosa sódica	17.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
Estearato de magnesio	2.45 mg

- 5 22. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, donde la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo de comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	27.5 mg (es decir, 25 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	55.145 mg
Polivinilpirrolidona	3.25 mg
Polisorbato 20	0.35 mg
Celulosa microcristalina silicificada	16.605 mg
Croscarmelosa sódica	6.05 mg
Estearato de magnesio	1.10 mg

- 10 23. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que comprende una cantidad de principio activo que es equivalente a 50 mg de la base libre correspondiente (equivalente de base).

- 15 24. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, donde la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo de comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	55 mg (es decir, 50 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	214.5 mg
Hipromelosa 2910 de 15 mPa.s	5.6 mg
Polisorbato 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina	52.5 mg
Croscarmelosa sódica	17.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
Estearato de magnesio	2.45 mg

- 20 25. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que comprende una cantidad de principio activo que es equivalente a 75 mg de la base libre correspondiente (equivalente de base).

- 25 26. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, donde la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo de comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	82.5 mg (es decir, 75 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	165.435 mg
Polivinilpirrolidona	9.75 mg
Polisorbato 20	1.05 mg
Celulosa microcristalina silicificada	49.815 mg
Croscarmelosa sódica	18.15 mg
Estearato de magnesio	3.30 mg

27. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que comprende una cantidad de principio activo que es equivalente a 100 mg de la base libre correspondiente (equivalente de base).

28. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, donde la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo de comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	159.5 mg
Hipromelosa 2910 de 15 mPa.s	5.6 mg
Polisorbato 20	1.4 mg
Celulosa microcristalina	52.5 mg
Croscarmelosa sódica	17.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.05 mg
Estearato de magnesio	2.45 g

29. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que comprende una cantidad de principio activo que es equivalente a 150 mg de la base libre correspondiente (equivalente de base).

30. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12, donde la composición farmacéutica es un comprimido que comprende un núcleo de comprimido que tiene la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I-a)	165 mg (es decir, 150 mg de equivalente de base)
Lactosa monohidratada	330.87 mg
Polivinilpirrolidona	19.5 mg
Polisorbato 20	2.1 mg
Celulosa microcristalina silicificada	99.63 mg
Croscarmelosa sódica	36.30 mg
Estearato de magnesio	6.6 mg

31. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, siempre que la composición no contenga emtricitabina ni diisoproxilfumarato de tenofovir a la vez.

32. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, siempre que la composición no contenga uno o más inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa ni/o uno o más inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa.

33. El uso de un compuesto de fórmula (I) como el definido en la reivindicación 1 o de fórmula (I-a) como el definido en la reivindicación 2 para la fabricación de una composición de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 32 para tratar o prevenir la infección por el VIH.

- 5 34. El proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como el definido en la reivindicación 1 caracterizado por hacer reaccionar la base libre correspondiente con ácido clorhídrico en presencia de un ácido adecuado.
35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34, donde el ácido adecuado es el ácido acético.
- 10 36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34 ó 35, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-a) como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, 11 ó 12.
37. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 32, donde el compuesto de fórmula (I-a) tiene un tamaño de partícula inferior a 50 μm .
- 15 38. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, donde el compuesto de fórmula (I-a) tiene un tamaño de partícula inferior a 25 μm .
- 20 39. Una partícula de un compuesto de fórmula (I-a) como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, teniendo dicha partícula un tamaño de partícula inferior a 50 μm .
40. Una partícula de acuerdo con la reivindicación 39, donde la partícula tiene un tamaño de partícula inferior a 25 μm .
- 25 41. Una partícula de acuerdo con la reivindicación 40, donde la partícula tiene un tamaño de partícula inferior a 20 μm .
42. Una partícula de acuerdo con la reivindicación 41, donde la partícula tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 15 μm o inferior.
- 30 43. Una partícula de acuerdo con la reivindicación 42, donde la partícula tiene un tamaño de partícula de entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 15 μm .
- 35 44. Una partícula de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 a 43, donde el compuesto de fórmula (I-a) es como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 11 ó 12.

40

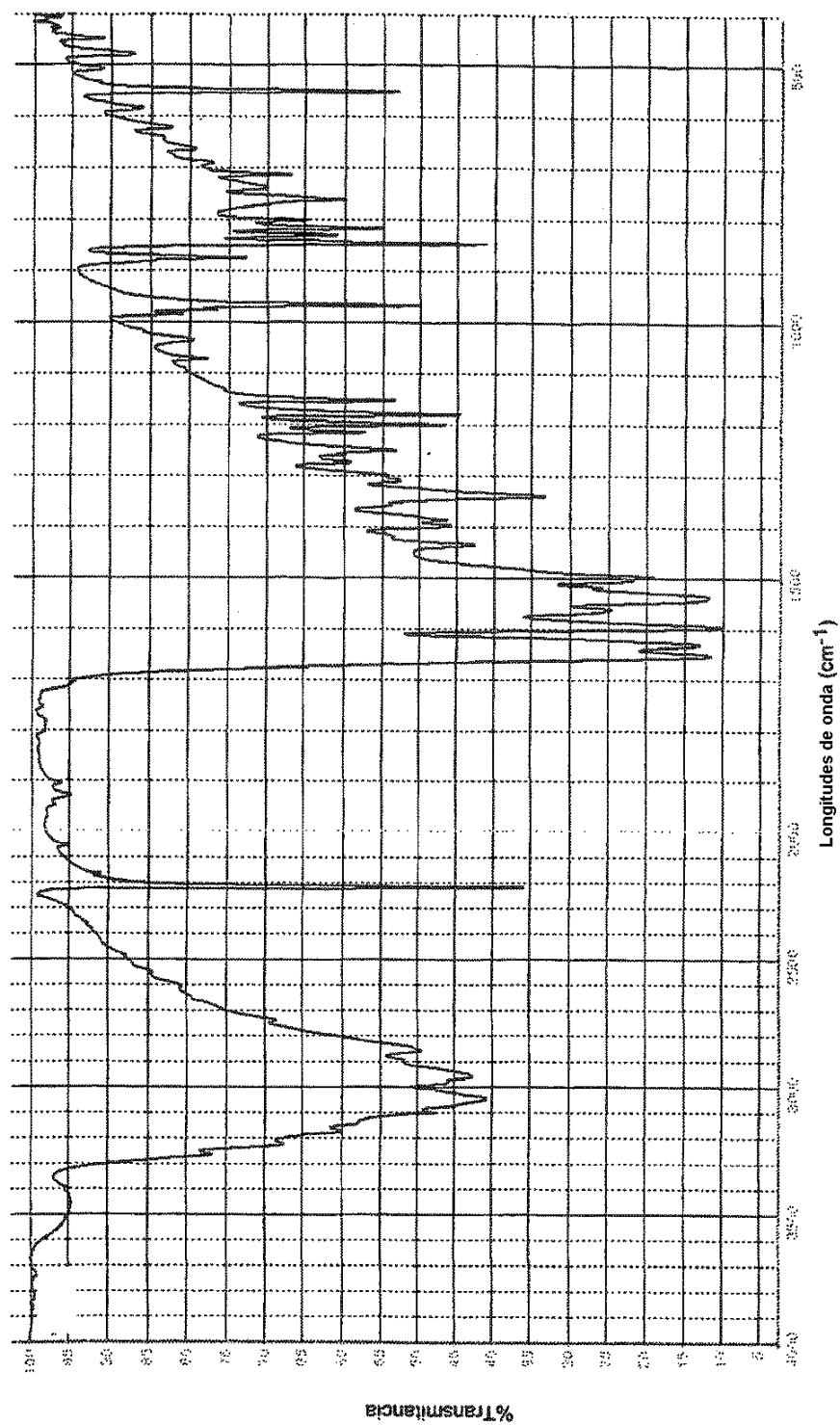


Figura 1

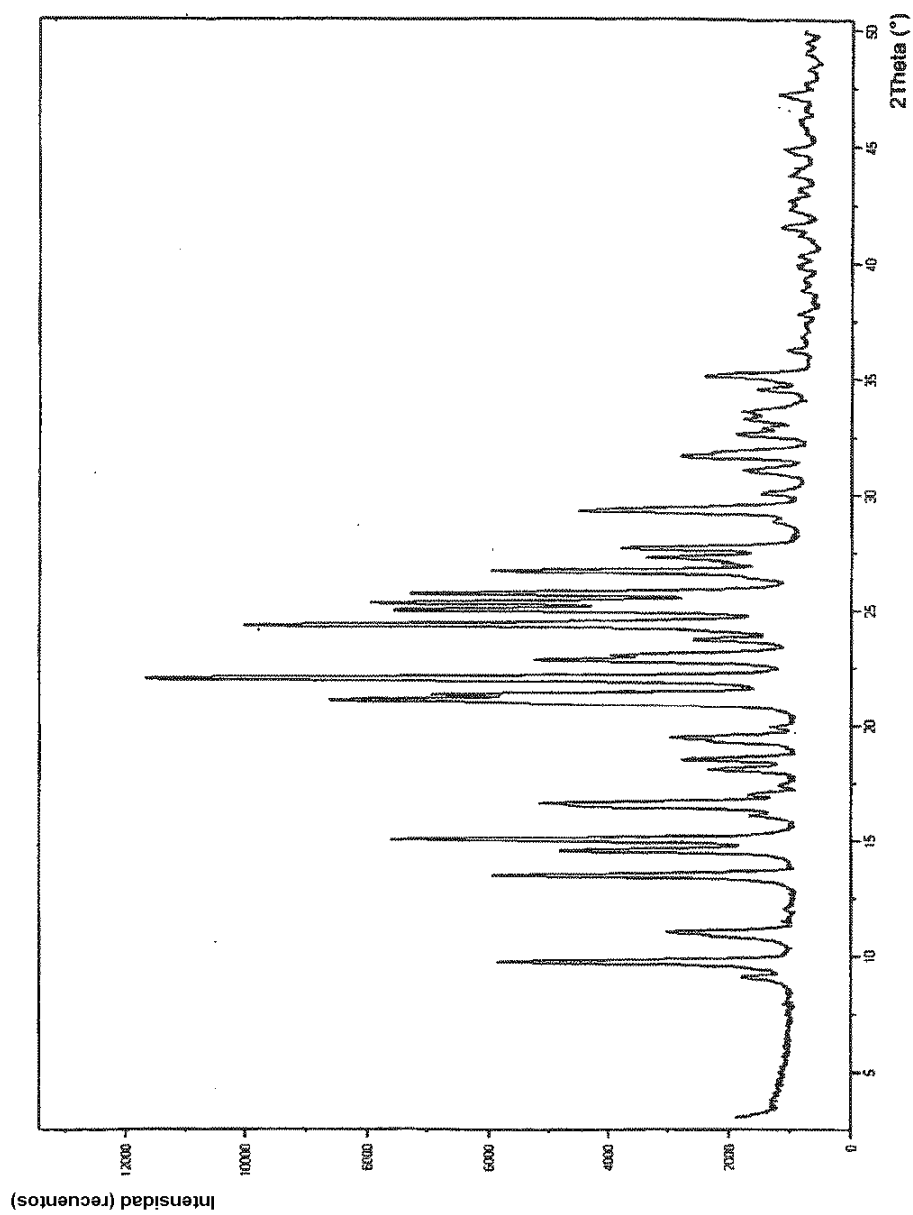


Figura 2

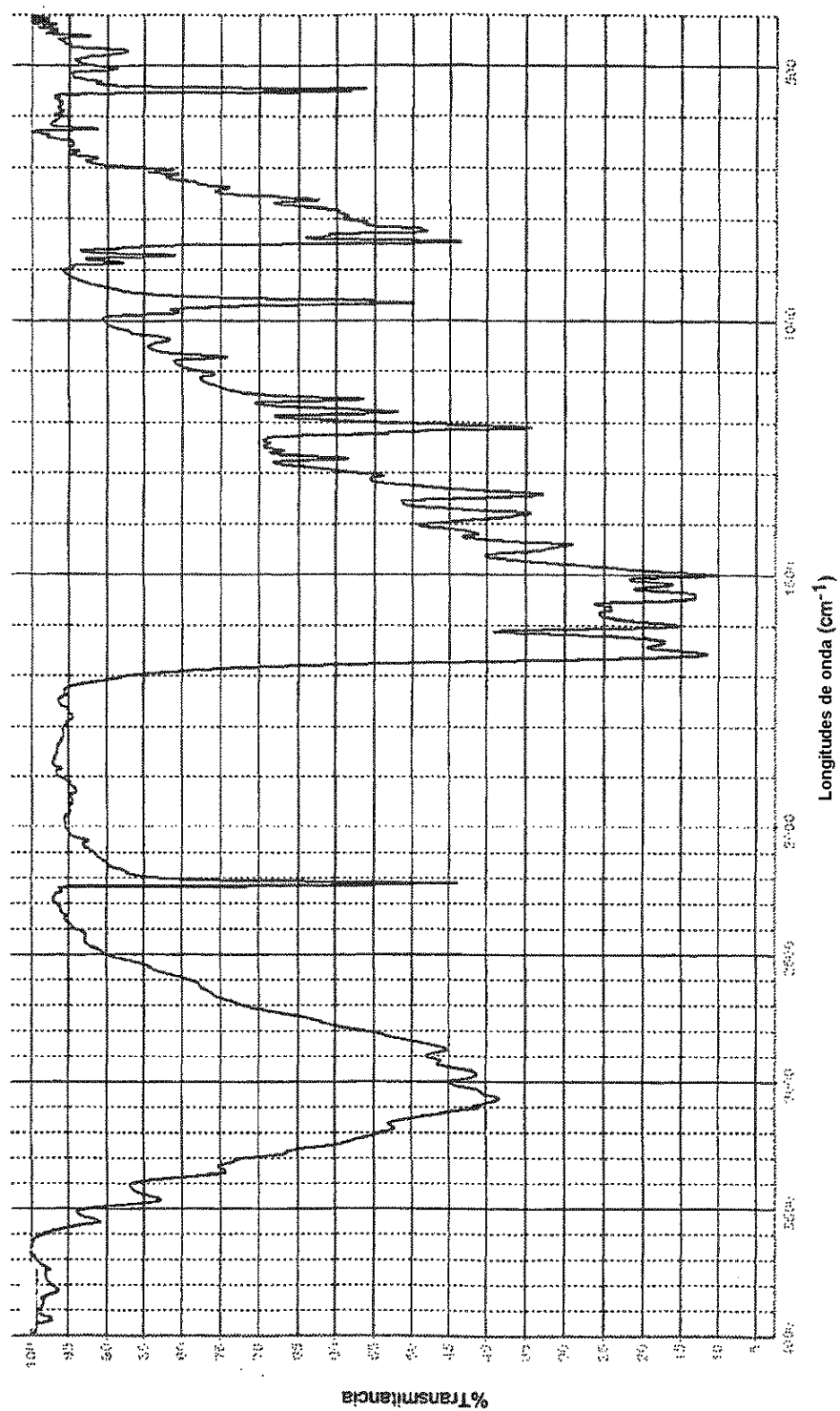


Figura 3

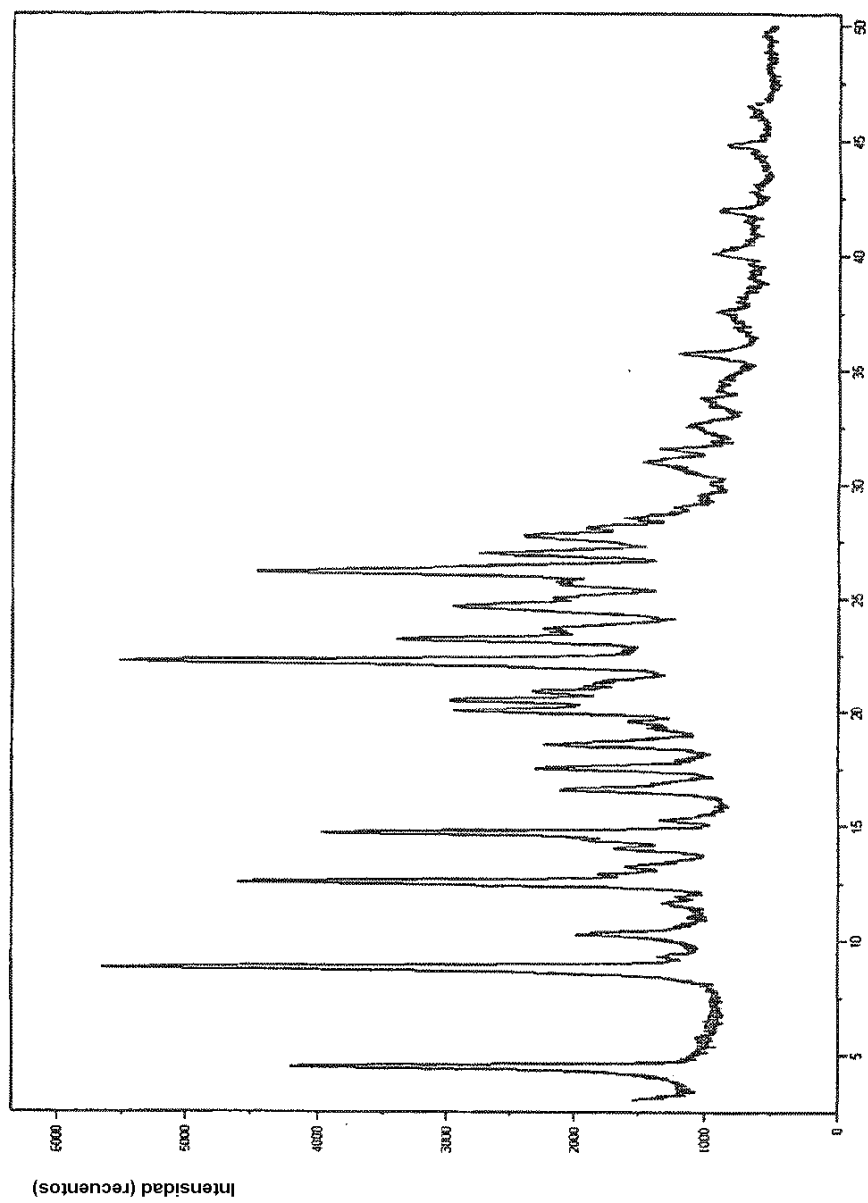


Figura 4

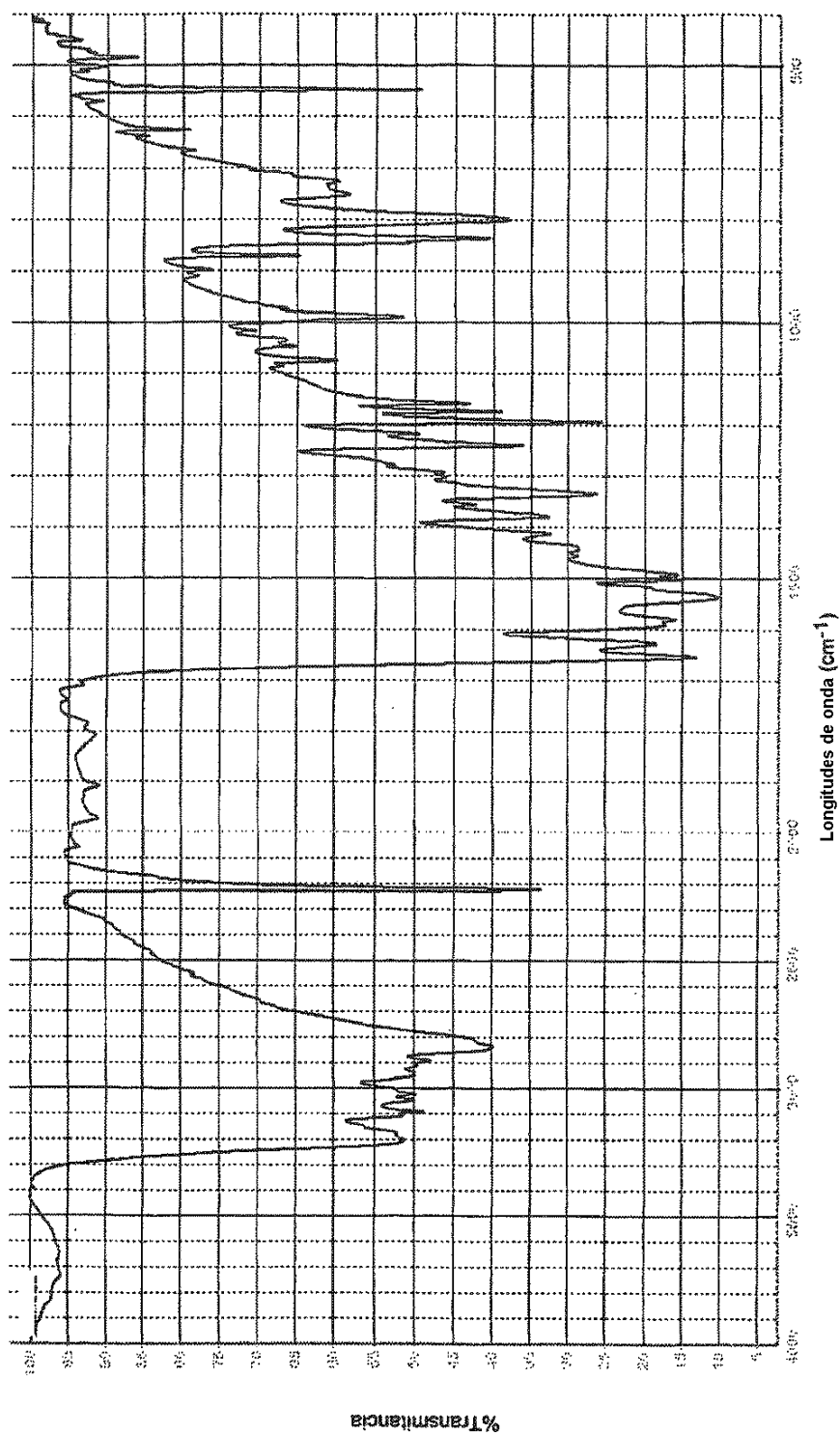


Figura 5

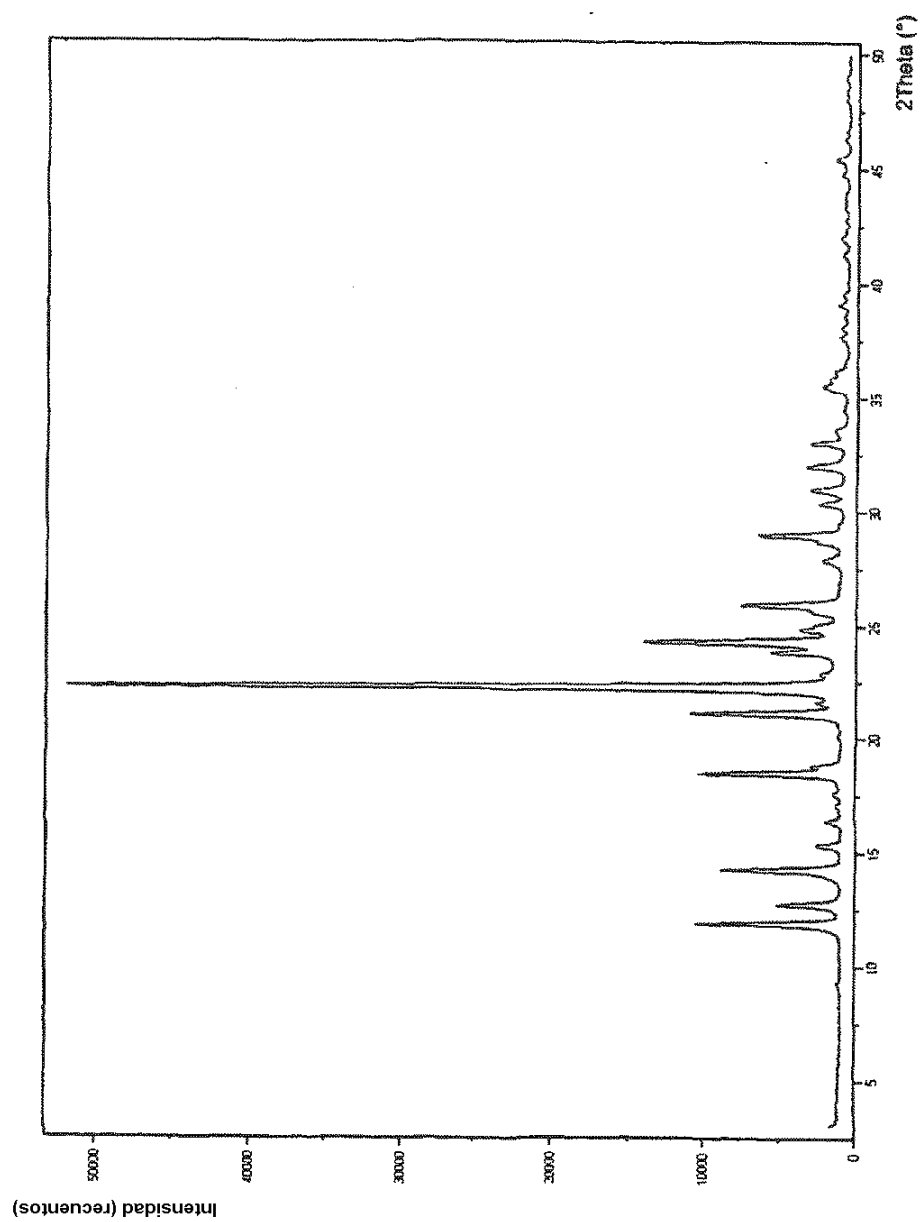


Figura 6

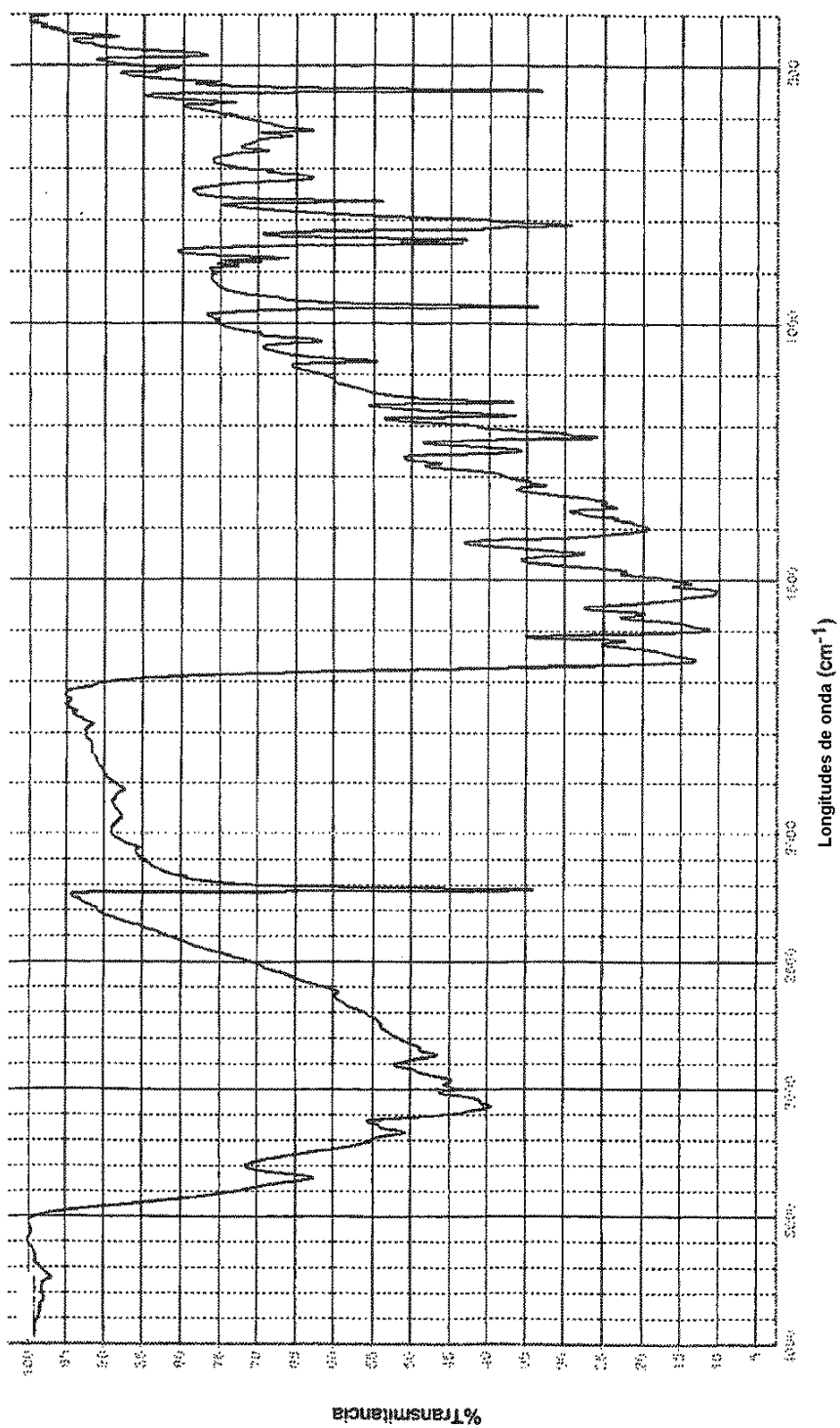


Figura 7

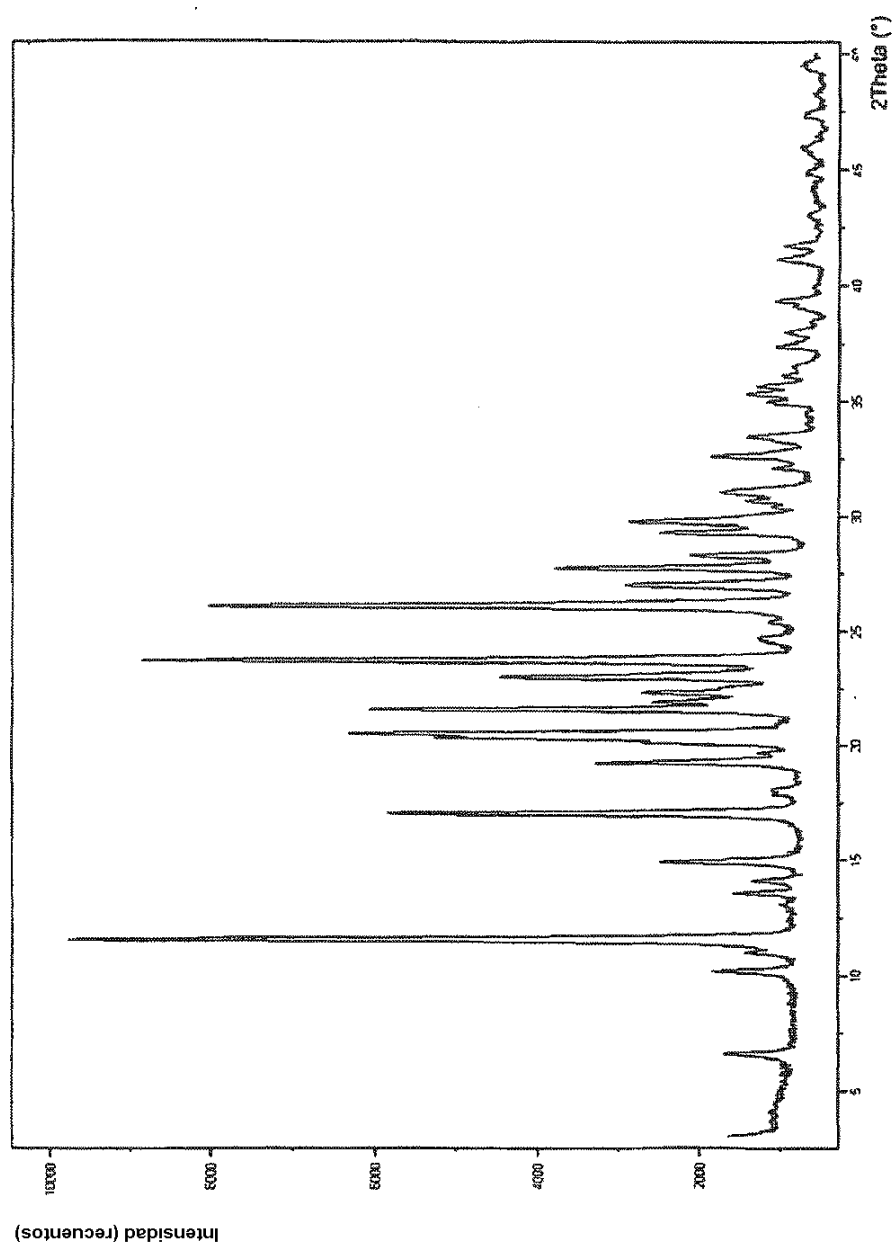


Figura 8