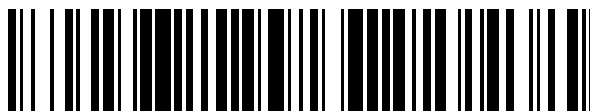


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 715**

51 Int. Cl.:

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05779369 .7**

96 Fecha de presentación: **02.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1789139**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **Fumarato de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo**

30 Prioridad:
02.09.2004 MY 0403578
03.09.2004 WO PCT/EP2004/052028
25.02.2005 EP 05101447

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2012

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

72 Inventor/es:
**STEVENS, Paul Theodoor;
PEETERS, Jozef;
VANDECRUYS, Roger P.;
STAPPERS, Alfred E. y
COPMANS, Alex Herman**

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

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 2 384 715 T3

DESCRIPCIÓN

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

5 La presente invención se refiere a composiciones de la sal de tipo fumarato de 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo según se reivindica.

El documento WO 03/16306 describe derivados de pirimidina que inhiben la replicación del VIH, entre ellos 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 El documento WO 04/0162581 describe procesos para preparar 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

15 El 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, en particular el isómero *E*, presenta una excelente actividad inhibitoria de la replicación del VIH para el VIH de origen natural, así como para cepas de VIH resistentes a fármacos y resistentes a múltiples fármacos (es decir, cepas que se han vuelto resistentes a uno o varios fármacos conocidos en la materia). Por lo tanto, el compuesto podría ser un buen candidato para el desarrollo de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH.

20 Sin embargo, una elevada actividad farmacológica y un perfil farmacológico satisfactorio no son los únicos factores que determinan la capacidad de un compuesto para llegar a convertirse en un fármaco.

Un buen candidato para convertirse en fármaco también debería ser preferentemente química y físicamente estable, debería presentar un perfil toxicológico aceptable y debería presentar una biodisponibilidad aceptable.

25 La biodisponibilidad del compuesto afecta a la dosis del compuesto que se debe administrar para alcanzar una concentración terapéuticamente eficaz del compuesto en el paciente. Los compuestos con una biodisponibilidad baja se deben administrar en dosis más elevadas, en comparación con los compuestos que presentan una mayor biodisponibilidad. Las posibles consecuencias de la necesidad de dosis más elevadas pueden comprender: un mayor riesgo de sufrir efectos adversos, un aumento del tamaño de la forma farmacéutica y un aumento de la frecuencia de administración. Estos factores pueden afectar al cumplimiento de la terapia antirretroviral. El cumplimiento de la terapia constituye uno de los factores más importantes que determinan la eficacia de un tratamiento contra el VIH. El aumento de la frecuencia de la dosis y el aumento del tamaño de las pastillas podrían provocar un menor cumplimiento de la terapia y, por lo tanto, una menor eficacia de la terapia.

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

40 La biodisponibilidad de un compuesto diseñado para ser administrado oralmente depende de la solubilidad de los compuestos en agua, así como de la permeabilidad de los compuestos (su capacidad para ser absorbidos a través de la membrana intestinal).

45 El Sistema de clasificación de agentes biofarmacéuticos o BCS (por sus siglas en inglés, Biopharmaceutics Classification System) constituye un marco científico para la clasificación de sustancias farmacológicas que se basa en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Según la BCS, las sustancias farmacológicas se clasifican como se indica a continuación:

- Clase 1: Solubilidad elevada - Permeabilidad elevada
- Clase 2: Solubilidad baja - Permeabilidad elevada
- Clase 3: Solubilidad elevada - Permeabilidad baja
- Clase 4: Solubilidad baja - Permeabilidad baja

55 Los compuestos con una solubilidad baja o una permeabilidad baja (clases de 2 a 4) pueden presentar una biodisponibilidad baja cuando se administran oralmente.

60 El 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en forma de base libre se puede clasificar como un compuesto de clase 2 según la BCS y, por lo tanto, presenta una solubilidad baja en agua. El 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo no solo presenta una solubilidad baja en agua, sino también en un entorno ácido. Como consecuencia, cuando se administra oralmente en una forma farmacéutica sólida convencional, cabe esperar que presente una biodisponibilidad baja.

Frente a un compuesto de clase 2 según la BCS diseñado para administración oral, un experto en la tecnología farmacéutica recurriría a explorar las posibilidades de mejorar la solubilidad del compuesto, por ejemplo, preparando una sal adecuada. También se siguió esta ruta para el 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-

pirimidinil]amino]benzonitrilo.

Parece ser que las sales preparadas solo presentaron una solubilidad ligeramente mejorada en agua y en HCl. Las sales preparadas siguen perteneciendo a la clase 2 según la BCS. Por lo tanto, también cabría esperar una biodisponibilidad baja para las sales preparadas.

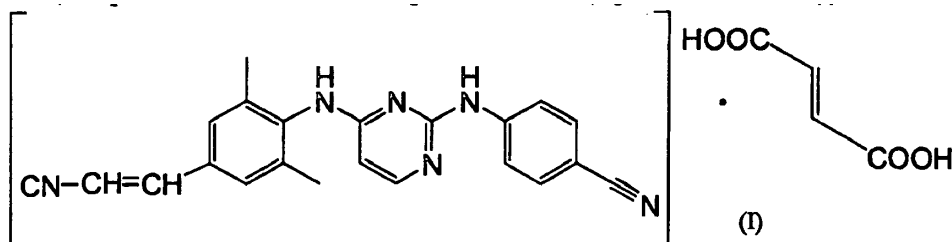
De forma inesperada, se acaba de descubrir que la sal de tipo fumarato ($\text{CH}(\text{COOH})=\text{CH}(\text{COOH})$ *trans*) de 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, en particular su isómero *E*, presenta una biodisponibilidad *in vivo* significativamente mejorada, en comparación con la base libre. De hecho, la presente sal administrada como una forma farmacéutica sólida presenta una biodisponibilidad *in vivo* comparable a la biodisponibilidad de la base libre administrada como una solución en PEG 400 oral.

Debido a su mayor biodisponibilidad *in vivo*, la sal de tipo fumarato se puede formular sin que sea necesario emplear técnicas complejas de formulación.

También se ha descubierto que la sal de tipo fumarato de la presente invención no es higroscópica y es tanto física como químicamente estable en diferentes condiciones de humedad y temperaturas.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), es decir, la sal de tipo fumarato ($\text{CH}(\text{COOH})=\text{CH}(\text{COOH})$ *trans*) de 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, uno de sus *N*-óxidos o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere, en particular, a una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



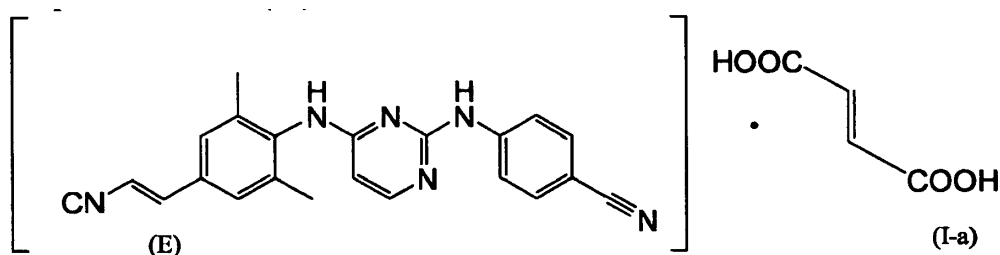
uno de sus *N*-óxidos o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, y que comprende además un agente humectante.

Se pretende que las formas de tipo *N*-óxido del presente compuesto de fórmula (I) comprendan los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se han oxidado hasta obtener el denominado *N*-óxido.

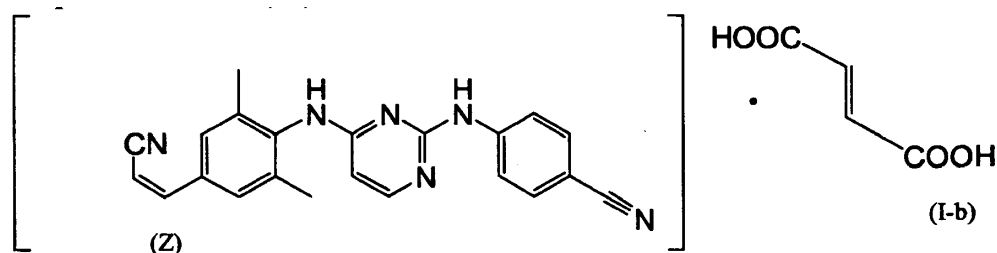
La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", según se emplea previamente en la presente, define todas las formas estereoisoméricas posibles que el compuesto de fórmula (I) y los *N*-óxidos o aminas cuaternarias puedan poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la denominación química del compuesto se refiere a la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, así como a cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I) y los *N*-óxidos, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente exentos de los otros isómeros. Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas del compuesto de fórmula (I) queden englobadas en el alcance de esta invención.

El compuesto de fórmula (I) puede presentar 2 configuraciones estereoquímicas en el doble enlace de la cadena de cianoetenilo, es decir, la configuración *E* (Entgegen) (isómero *E*) y la configuración *Z* (Zusammen) (isómero *Z*). Los términos *E* y *Z* son de uso común para los expertos en la materia.

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



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



Siempre que se haga referencia en la presente al isómero *E*, se pretende incluir el isómero *E* puro o cualquier mezcla isomérica de los isómeros *E* y *Z* en la que el isómero *E* esté presente de forma predominante, es decir, una mezcla isomérica que contenga más de un 50% o, en particular, más de un 80% del isómero *E*, o incluso, más particularmente, más de un 90% del isómero *E*. Resulta de particular interés el isómero *E* sustancialmente exento del isómero *Z*. En este contexto, "sustancialmente exento" se refiere a mezclas *E-Z* sin o casi sin isómero *Z*, p. ej., mezclas isoméricas que contengan tanto como un 90%, en particular un 95% o incluso un 98% o un 99% del isómero *E*.

Siempre que se haga referencia en la presente al isómero *Z*, se pretende incluir el isómero *Z* puro o cualquier mezcla isomérica de los isómeros *Z* y *E* en la que el isómero *Z* esté presente de forma predominante, es decir, una mezcla isomérica que contenga más de un 50% o, en particular, más de un 80% del isómero *Z*, o incluso, más particularmente, más de un 90% del isómero *Z*. Resulta de particular interés el isómero *Z* sustancialmente exento del isómero *E*. En este contexto, "sustancialmente exento" se refiere a mezclas *E-Z* sin o casi sin isómero *E*, p. ej., mezclas isoméricas que contengan tanto como un 90%, en particular un 95% o incluso un 98% o un 99% del isómero *Z*.

Las formas polimórficas de las presentes sales también quedan incluidas en el ámbito de la presente invención.

Las formas polimórficas de los compuestos farmacéuticos pueden ser de interés para los que participan en el desarrollo de una forma farmacéutica adecuada porque, si la forma polimórfica no se mantiene constante durante los estudios clínicos y de estabilidad, puede suceder que la dosis exacta empleada o evaluada no sea comparable entre un lote y el siguiente. Una vez que se produce un compuesto farmacéutico para ser utilizado, es importante determinar la forma polimórfica suministrada en cada forma farmacéutica para garantizar que el proceso de producción utiliza la misma forma y que se incluye la misma cantidad de fármaco en cada dosis. Por consiguiente, resulta imprescindible garantizar que existe una única forma polimórfica presente o cierta combinación conocida de formas polimórficas. Además, ciertas formas polimórficas pueden exhibir una estabilidad termodinámica mejorada y pueden resultar más adecuadas que otras formas polimórficas para ser incluidas en formulaciones farmacéuticas. Según se emplea en la presente, una forma polimórfica de un compuesto de la invención consiste en la misma entidad química, pero con una disposición cristalina diferente.

Las formas de adición de disolvente (solvatos) que las sales de la presente invención sean capaces de formar también quedan incluidas en el ámbito de la presente invención. Algunos ejemplos de estas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y análogos. Los solvatos también se denominan en la presente formas pseudopolimórficas. Se prefiere una sal anhidra.

Siempre que se utilice en lo sucesivo en la presente, la expresión "compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b)" pretende incluir además las formas de tipo *N*-óxido, las formas estereoquímicamente isoméricas y las formas polimórficas o pseudopolimórficas. Resulta de especial interés una forma estereoquímicamente pura de un 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 fumárico 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) poseen actividad antirretroviral. Son capaces de inhibir la replicación del VIH, en particular, del VIH-1. El VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) es el agente etiológico del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en humanos. El virus VIH infecta preferentemente células T-4 humanas y las destruye o modifica su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmunitario. Como resultado, un paciente infectado tiene un número cada vez menor de células T-4, las cuales, además, se comportan de forma anormal. Por lo tanto, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir infecciones y neoplasmas y el sujeto infectado por el VIH normalmente fallece debido a infecciones oportunistas tales como neumonía o debido a cánceres. Otras afecciones que se asocian con la infección por VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización progresiva, que provoca demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección por VIH también se ha asociado con neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (LGP) y complejo relacionado con el SIDA (CRS).

Los compuestos de la presente también presentan actividad contra cepas de VIH resistentes a fármacos y resistentes a múltiples fármacos, en particular cepas de VIH-1 resistentes a fármacos y resistentes a múltiples fármacos, más particularmente, los compuestos de la presente poseen actividad contra cepas de VIH, especialmente cepas de VIH-1, que han adquirido resistencia a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la materia. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la materia son aquellos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos distintos de los compuestos de la presente y, en particular, son inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos comerciales.

La actividad inhibitoria de la replicación del VIH de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo se describe en WO 03/16306.

Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades contra el VIH, especialmente su actividad inhibitoria de la replicación del VIH-1, los compuestos de la presente 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 con virus cuya existencia está regulada por la enzima transcriptasa inversa o depende de dicha enzima. Las afecciones que se pueden prevenir o tratar con los compuestos de la presente invención, especialmente las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, incluyen el SIDA, complejo relacionado con el SIDA (CRS), linfadenopatía generalizada progresiva (LGP), así como enfermedades crónicas del sistema nervioso central provocadas por retrovirus tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple y demencia asociada al VIH. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se pueden emplear como un medicamento.

Por lo tanto, la composición de la presente invención se puede emplear como un medicamento contra las afecciones mencionadas anteriormente. Este uso como un medicamento comprende la administración a los sujetos infectados por el VIH de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, especialmente el VIH-1. En particular, la composición de la presente se puede emplear en la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección por VIH, preferentemente para el tratamiento de una infección por VIH.

Teniendo en cuenta la utilidad de los compuestos de la presente, también se proporciona una composición para emplear en el tratamiento de mamíferos, incluidos los seres humanos, que sufren infecciones virales, especialmente infecciones por VIH, o un método para prevenir que los mamíferos de sangre caliente, incluidos los seres humanos, sufran infecciones virales, especialmente infecciones por VIH. Dicho método comprende la administración oral de una cantidad eficaz de una composición de la presente invención a mamíferos, incluidos los seres humanos.

Debido a la biodisponibilidad más elevada de los compuestos de la presente, en comparación con la base libre correspondiente, se pueden obtener niveles terapéuticos eficaces en plasma administrando una composición farmacéutica que comprenda una cantidad menor de la sal, en comparación con la cantidad que sería necesaria de la base libre correspondiente.

Por consiguiente, se puede reducir el tamaño de la composición farmacéutica o se puede reducir la frecuencia de la dosis.

En particular, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, 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 ningún inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido ni ningún inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido.

También se describe que los compuestos de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se pueden formular en varias composiciones farmacéuticas con el fin de ser administrados. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las

composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b), como el principio activo, en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, el cual puede presentar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma del preparado que se desea para la administración. Resulta deseable que estas composiciones farmacéuticas se presenten en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual tal como, por ejemplo, portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y análogos, en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las formas farmacéuticas unitarias orales con más ventajas, en cuyo caso, obviamente, se emplean portadores farmacéuticos sólidos. También se incluyen preparados en forma sólida, los cuales están diseñados para ser convertidos, poco antes de utilizarlos, en preparados en forma líquida. Las sales de la presente invención también se pueden administrar por inhalación o insuflación mediante métodos y formulaciones que se emplean en la materia para la administración por esta vía. Por lo tanto, en general las sales de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para suministrar polvos secos mediante inhalación oral será adecuado para la administración de los compuestos de la presente.

El documento WO 2004/069812 describe la capacidad de los derivados de pirimidina, entre ellos 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, para prevenir una infección por VIH a través de relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado de pareja. Con el fin de aumentar el tiempo de permanencia de una composición farmacéutica de este tipo en el sitio de administración, podría resultar beneficioso incluir en la composición un bioadhesivo, en particular un polímero bioadhesivo. Se podría definir un bioadhesivo como un material que se adhiere a una superficie biológica viva tal como, por ejemplo, una membrana mucosa o un 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), que se caracteriza por que la composición farmacéutica se bioadhiere al sitio de aplicación. En particular, 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), que se caracteriza por que la composición farmacéutica se bioadhiere al sitio de aplicación siempre que la composición no contenga ningún inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido ni ningún inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido. Preferentemente, el sitio de aplicación es la boca.

Resulta especialmente beneficioso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas previamente en una forma farmacéutica unitaria, por la facilidad de administración y la uniformidad de la dosis. Según se emplea en la presente, la expresión "forma farmacéutica unitaria" 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, asociada con el portador farmacéutico necesario. Algunos ejemplos de estas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas y análogos, y múltiplos segregados de estos.

La dosis y frecuencia de administración exactas dependen de la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y condición física general del paciente particular, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en cualquier momento del día, independientemente de los alimentos ingeridos por el sujeto. Preferentemente, las composiciones de la presente se administran a sujetos que hayan ingerido alimentos.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral, es decir, una composición farmacéutica adecuada para 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, una composición farmacéutica adecuada para 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 ningún inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido ni ningún inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido.

En particular, la composición farmacéutica oral es una composición farmacéutica oral sólida, más particularmente, un comprimido o una cápsula, aún más particularmente, un comprimido. Un comprimido de acuerdo con la presente invención se puede formular como un comprimido para tomar 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) que sean equivalentes a desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 500 mg del correspondiente 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en forma de base libre, su isómero E o Z, más preferentemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 250 mg de la base libre correspondiente, aún más preferentemente desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 200 mg de la base libre correspondiente. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente contienen aquellas cantidades de un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) que sean equivalentes a 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg o 150 mg de la base libre correspondiente (equivalente de base).

Según se emplea previamente y en lo sucesivo en la presente, el término "aproximadamente", con relación a un valor numérico x, se refiere a, por ejemplo, $x \pm 10\%$.

El tamaño de partícula del compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) es preferentemente inferior a 50 μm , más preferentemente inferior a 25 μm , aún más preferentemente inferior a 20 μm . Es más preferido un tamaño de partícula de aproximadamente 15 μm o inferior, o de aproximadamente 12 μm o inferior, o de aproximadamente 10 μm o inferior, o de aproximadamente 5 μm o inferior. De la forma más preferida, el tamaño de partícula oscila entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 15 μm o entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 10 μm .

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

Por lo que se refiere al agente humectante en las composiciones de la invención, se puede emplear cualquier agente humectante fisiológicamente tolerable que sea adecuado para ser empleado en una composición farmacéutica.

Es bien sabido en la materia que un agente humectante es un compuesto anfílico; contiene restos hidrófilos polares, así como restos hidrófobos no polares.

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

La hidrofiliidad o hidrofobicidad relativas de un agente humectante se pueden expresar mediante su valor del balance hidrófilo-lipófilo (valor de "HLB", por sus siglas en inglés). Los agentes humectantes con un valor de HLB más bajo se clasifican como agentes humectantes "hidrófobos", mientras que los agentes humectantes con un valor de HLB más elevado se clasifican como agentes humectantes "hidrófilos". Como norma general, los agentes humectantes con un valor de HLB superior a aproximadamente 10 se consideran generalmente como agentes humectantes hidrófilos; los agentes humectantes con un valor de HLB inferior a aproximadamente 10 se consideran generalmente como agentes humectantes hidrófobos.

Las composiciones de la presente comprenden preferentemente un agente humectante hidrófilo. Cabe considerar que el valor de HLB de un agente humectante es solamente una guía aproximada para indicar la hidrofiliidad/hidrofobicidad de un agente humectante. El valor de HLB de un agente humectante particular puede variar dependiendo del método empleado para determinar el valor de HLB; puede variar dependiendo de su origen comercial; puede variar entre diferentes lotes. Un experto en la materia puede identificar fácilmente agentes humectantes hidrófilos adecuados para ser empleados 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, siendo este último el preferido. El agente humectante de la presente invención también puede ser una mezcla de dos o más agentes humectantes.

Los agentes humectantes adecuados para ser empleados en las composiciones de la presente invención se enumeran a continuación. En las composiciones de la presente, también se pueden emplear mezclas de agentes humectantes.

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

a) Monoésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, que comprenden ésteres del ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido ricinoleico y análogos con PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 y análogos, 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).

- 5 b) Diésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, que comprenden diésteres del ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico y análogos con PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 y análogos, 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).
- 10 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 análogos (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Kessco).
- 15 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 análogos (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Tagat, Glycerol L, Capmul).
- 20 e) Productos de transesterificación de alcoholes-aceites, que comprenden ésteres formados a partir de alcoholes o polialcoholes, tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, pentaeritritol y análogos, 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 palmiste, aceite de albaricoque, aceite de almendra y análogos, 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 palmiste 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).
- 30 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 análogos (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Nikkol Decaglyn, Caprol o Polymuls).
- 35 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 análogos (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, SolulanTM o Nikkol BPSH).
- 40 h) Ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol y sorbitán tales como, por ejemplo, laurato de PEG-10 y sorbitán; monolaurato, triestearato, monooleato, trioleato, monoisoestearato, monopalmitato o 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 análogos (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas).
- 50 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 análogos (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, Volpo, Brij).
- 55 j) Ésteres de azúcares tales como, por ejemplo, diestearato/monoestearato de sacarosa; monoestearato, monopalmitato o monolaurato de sacarosa; y análogos (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen como, por ejemplo, éster Sucro, Crodesta, monolaurato de sacarosa).
- 60 k) Alquifenoles polietilenglicólicos tales como, por ejemplo, nonilfenol de PEG-10-100 (Tritón serie X), éter de ocilfenol y PEG-15-100 (Tritón serie N) y análogos.
- l) Copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno (poloxámeros) tales como, por ejemplo, poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 288 y análogos (los agentes humectantes que pertenecen a este

grupo se conocen como, por ejemplo, Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, LutrolTM, Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac).

- 5 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 análogos; tales como sales biliares, p. ej., colato sódico, taurocolato sódico, glicocolato sódico y análogos; tales como fosfolípidos, p. ej., lecitina de huevo/soja, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina y análogos; 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 estearoílo 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 estearoílo y calcio/sodio, sales de tipo alginato, alginato de propilenglicol, carboxilatos de éteres y análogos; tales como sulfatos y sulfonatos, p. ej., sulfatos de alquilo etoxilados, sulfatos de alquilbenceno, sulfonatos de alfa-olefinas, isetonatos de acilo, tauratos de acilo, sulfonatos de éteres alquil glicéricos, sulfosuccinato disódico de octilo, undecilenoamido-MEA-sulfosuccinato disódico y análogos; 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 análogos.

25 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 interpretar 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.

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

35 En las composiciones de la invención, el agente humectante está presente preferentemente con una concentración de aproximadamente un 0.01 a aproximadamente un 5% en peso con relación 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.

40 La cantidad de agente humectante empleada en las composiciones de la presente puede depender de la cantidad de 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.

45 Por lo que se refiere a la composición farmacéutica oral sólida de acuerdo con la presente invención, tal como un comprimido o una cápsula, la composición puede contener además un polímero orgánico.

El polímero orgánico se puede emplear como un aglutinante durante la producción de la composición.

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

55 De este modo, 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. Naturalmente, también se pueden utilizar polímeros mixtos, p. ej., copolímeros en bloque y glicopéptidos.

60 El polímero tiene convenientemente un peso molecular comprendido en el intervalo de 500 D a 2 MD, y convenientemente tiene una viscosidad aparente de 1 a 15 000 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,

- hidroxialquilcelulosas tales como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa,
- carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,
- sales de metales alcalinos y carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa sódica,
- carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,
- 5 - ésteres de carboxialquilcelulosa,
- almidones,
- pectinas tales como carboximetilamilopectina sódica,
- derivados de quitina tales como quitosano,
- heparina y heparinoides,
- 10 - polisacáridos tales como ácido algínico, sales de amonio y metales alcalinos de este, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma xantano,
- ácidos poliacrílicos y sus sales,
- ácidos polimetacrílicos y sus sales, copolímeros de metacrilato,
- alcohol polivinílico,
- 15 - polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo,
- óxidos de polialquileo 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 físicoquímicas adecuadas definidas anteriormente en la presente serán igualmente 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 suficientes grupos hidroxipropilo y metoxi para hacer que sea hidrosoluble. Las HPMC con un grado de sustitución metoxi 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 de sustitución metoxi se refiere al número medio de grupos éter metílico presentes por unidad de 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 de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. Una HPMC preferida es la hipromelosa 2910 de 15 mPa.s o hipromelosa 2910 de 5 mPa.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 Pharmacopoeia*, 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 tercer 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 un máximo de 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 (con relación al peso total de la composición).

Por lo que se refiere a la composición farmacéutica oral sólida de acuerdo con la presente invención, tal como un comprimido o una cápsula, la composición también puede contener además 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 lactosa monohidratada, celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada.

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

En el caso de un comprimido, la composición también puede comprender además 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 algínico, 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:

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

- Los comprimidos de la presente invención se pueden recubrir opcionalmente con una película siguiendo procedimientos de recubrimiento conocidos en la materia. Los comprimidos recubiertos con una película son más fáciles de deglutir que los núcleos de comprimidos no recubiertos, se suelen distinguir más fácilmente de otros comprimidos (particularmente cuando el recubrimiento pelicular contiene un tinte o un pigmento), pueden presentar una menor adhesividad y pueden presentar además una estabilidad mejorada (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 hidroxipropilmetilcelulosa, y un ejemplo de un plastificante adecuado es polietilenglicol, p. ej., macrogol 3000 o 6000, o triacetina. Un experto en la materia 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.

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

- 45 Por consiguiente, 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
 50 (iv) opcionalmente recubrir el comprimido obtenido en el paso (iii) con una película.

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:

- 55 (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;
 (iii) pulverizar 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 opcionalmente mezclar;
 60 (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);
 (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 materia sabrá determinar el equipo más adecuado para emplear en los procesos descritos anteriormente.

- 5 La ruta general anterior para preparar comprimidos de la presente invención puede ser modificada por un experto en la materia, por ejemplo, añadiendo ciertos ingredientes en estadios diferentes a los indicados anteriormente.

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

- Además, la combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b) se puede emplear como un medicamento. Por lo tanto, 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 emplear de forma simultánea, secuencial o por separado en el tratamiento contra el VIH. 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 emplear de forma simultánea, secuencial o por separado en el tratamiento contra el VIH siempre que dichos compuestos antirretrovirales diferentes no sean inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos ni inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos. 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.

- Dichos compuestos antirretrovirales diferentes pueden ser compuestos antirretrovirales conocidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfonoformiato trisódico); inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, p. ej., zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxiinosina; ddI), zalcitabina (didesoxicitidina, ddC) o lamivudina (2'-3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir, sulfato de abacavir, emtricitabina ((-) FTC), FTC racémica y análogos; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos 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 análogos; 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 análogos; inhibidores de proteínas trans-activadoras, tales como inhibidores de TAT, p. ej., RO-5-3335, o inhibidores de REV y análogos; inhibidores de proteasas, p. ej., indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-114, BMS-232632, VX-175 y análogos; inhibidores de la fusión, p. ej., T-20, T-1249 y análogos; antagonistas del receptor CXCR4, p. ej., AMD-3100 y análogos; inhibidores de la integrasa vírica; inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleótidos, p. ej., tenofovir, difosfato de tenofovir, disoproxilfumarato de tenofovir y análogos; inhibidores de la ribonucleótido-reductasa, p. ej., hidroxiurea y análogos; 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 vital vírico, se puede potenciar el efecto terapéutico de estos compuestos. Las terapias combinadas descritas anteriormente ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de 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 determinado que sería necesaria para obtener un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con el caso en que ese agente se administrase 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, ditiocarbamato de dietilo, factor de necrosis tumoral, naltrexona y análogos; antibióticos, p.

ej., isetionato de pentamidina y análogos; agentes colinérgicos, p. ej., tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y análogos; bloqueadores de los canales de NMDA, p. ej., memantina para prevenir o combatir infecciones y enfermedades o síntomas de enfermedades asociados con infecciones por VIH, tales como SIDA y CRS, p. ej., demencia.

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

Ejemplos

Parte experimental

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

Un mol de (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en forma de base libre se disolvió en ácido acético (2L/mol a 80-100 °C). Se añadieron 1.2 mol de ácido fumárico.

Se añadió agua (2L/mol) en porciones a 60-70 °C.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

El precipitado se filtró, se lavó dos veces con agua y se secó al vacío a 50 °C, para obtener un rendimiento del 90% de un compuesto de fórmula (I-a).

B. Datos de solubilidad

La Tabla 1 enumera los datos de solubilidad de (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en forma de 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)	0.0009	0.013	

Tanto la base libre como la sal de tipo fumarato presentan una solubilidad baja en agua, así como en HCl 0.01 N. La base libre y la sal de tipo fumarato se pueden clasificar como compuestos de clase 2 según la BCS. La solubilidad de la base libre es significativamente mayor en PEG 400.

B. Datos de estabilidad

a) Estabilidad química

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

Los resultados se agrupan en la Tabla 2 a continuación. Se puede concluir que el compuesto de fórmula (I-a) es químicamente estable.

Tabla 2:

Condiciones de almacenamiento	% de la suma de impurezas (% p/p)		
	1 semana	4 semanas	8 semanas
Referencia	0.58	-	-
40 °C / 75% de HR	-	0.62	0.61
50 °C / aire	-	0.62	0.61

Condiciones de almacenamiento	% de la suma de impurezas (% p/p)		
	1 semana	4 semanas	8 semanas
TA / < 5% de HR	-	0.61	0.62
TA / 56% de HR	-	0.58	0.64
TA / 75% de HR	-	0.59	0.65
Nota explicativa: - = no evaluado TA = temperatura ambiente HR = humedad relativa			

Se determinó que el compuesto de fórmula (I-a) no era higroscópico.

b) Estabilidad física

5 Se estudió la estabilidad de la estructura cristalina del compuesto de fórmula (I-a) tras el almacenamiento durante un período de seis semanas en diferentes condiciones de humedad y temperatura. Se aplicaron las mismas condiciones que las descritas en la Tabla 2.

10 Tras el almacenamiento, se analizó el compuesto con espectroscopía infrarroja.

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

15 **D. Formulaciones de comprimidos**

A continuación se muestran composiciones de comprimidos que ilustran la presente invención:

Composición 1a

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	32.9 mg (es decir, 25 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	236.6 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

Composición 1b

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	32.9 mg (es decir, 25 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	46.85 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

Composición 1b

Estearato de magnesio	1.00 mg
-----------------------	---------

Recubrimiento pelicular del comprimido:

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	4 mg
Agua purificada*	q.s.

Composición 1c

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	32.9 mg (es decir, 25 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	51.57 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*	q.s.

Composición 1d

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	32.9 mg (es decir, 25 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	49.745 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

Recubrimiento pelicular del comprimido:

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

Composición 2a

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	110 mg (es decir, 100 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	137.8 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

Composición 2a

Estearato de magnesio	2.45 mg
-----------------------	---------

Recubrimiento pelicular del comprimido:

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

Composición 2b*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	131.7 mg (es decir, 100 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	187.3 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*	q.s.

Composición 2c*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	131.7 mg (es decir, 100 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	206.18 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*	q.s.

Composición 2d*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	131.7 mg (es decir, 100 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	198.88 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

Composición 2d

Recubrimiento pelicular del comprimido:

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	17.6 mg
Agua purificada*	q.s.

Composición 3a

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	65.8 mg (es decir, 50 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	203.7 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

Composición 3b

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	65.8 mg (es decir, 50 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	93.7 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*	q.s.

Composición 3c

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	65.8 mg (es decir, 50 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	103.14 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

Composición 3c

Recubrimiento pelicular del comprimido:

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

Composición 3d

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	65.8 mg (es decir, 50 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	99.49 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*	q.s.

Composición 4

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	98.7 mg (es decir, 75 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	149.235 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*	q.s.

Composición 5a

Núcleo del comprimido:

Compuesto de fórmula (I-a)	197.4 mg (es decir, 150 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	298.47 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

Composición 5a*Recubrimiento pelicular del comprimido:*

Recubrimiento Opadry® II blanco en polvo	19.80 mg
Agua purificada*	q.s.

Composición 5b*Núcleo del comprimido:*

Compuesto de fórmula (I-a)	197.4 mg (es decir, 150 mg equivalentes de base)
Lactosa monohidratada	309.42 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*	q.s.

* no está presente en el comprimido final

Los comprimidos anteriores se preparan disolviendo hipromelosa o polivinilpirrolidona y polisorbato 20 en agua purificada (q.s.) y a continuación pulverizando dicha solución sobre un polvo fluidizado constituido por una mezcla de la Forma A y lactosa monohidratada. El material granulado obtenido se seca, se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada, croscarmelosa sódica y opcionalmente dióxido de silicio coloidal. Tras la adición de estearato de magnesio, la mezcla en polvo se comprime en forma de comprimidos y a continuación los comprimidos se recubren con una película constituida por una suspensión de recubrimiento Opadry® II blanco en polvo en agua purificada.

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.

E. Estudio de biodisponibilidad in vivo

La biodisponibilidad *in vivo* del compuesto de fórmula (I-a) se estudió en perros Beagle macho.

Las formulaciones empleadas para administración oral fueron las siguientes:

- una solución en PEG 400 de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en forma de base libre (25 mg/mL) (grupo I);
- una cápsula (tamaño 0; cuerpo rojo y tapa roja) que contenía una mezcla constituida por 32.9 mg del compuesto de fórmula (I) (es decir, 25 mg equivalentes de base), 300 mg de lactosa CD (compresión directa), 0.59 mg de dióxido de silicio, 0.59 mg de laurilsulfato sódico (grupo II).

Las formulaciones del grupo II se administraron oralmente con un nivel de dosis de 5 mg de equivalente de base/kg. Las formulaciones se prepararon basándose en los pesos corporales previamente determinados de los animales. La dosis administrada exacta se calculó empleando los pesos corporales justo antes de la dosis y resultó en una media de 5 mg de equivalente de base/kg.

La formulación de referencia en PEG 400 (grupo I) se administró oralmente mediante una sonda empleando una cánula gástrica con un volumen diario de 0.2 mL/kg de peso corporal. La cánula gástrica se enjuagó con 2 mL de PEG400 por perro y a continuación se colocó una jeringa de 10 mL llena de aire en la cánula gástrica. La cánula se retiró después de una pausa de 10 a 15 segundos.

La solución de referencia en PEG400 (grupo I) y el compuesto de fórmula (I-a) (grupo II) se administraron siguiendo un diseño cruzado. Al primer grupo de 2 perros se le administró una dosis de la formulación de referencia del grupo I de 5 mg de eq/kg (0.2 mL/kg) y al segundo grupo de 2 perros se le administró una dosis de la formulación de la sal de tipo fumarato del grupo II de 5 mg de eq de base/kg (2 cápsulas/perro). Después de un periodo de reposo farmacológico de 14 días, al primer grupo de perros se le administró una dosis de la sal de tipo fumarato (grupo II) y al segundo grupo la formulación de referencia (grupo I).

Se tomaron muestras de sangre (3 mL en EDTA) de la vena yugular a las 0 (= predosis), 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 72 y 96 h después de administrar la dosis en el día 0 y el día 14. Inmediatamente después de tomar las muestras de sangre, dichas muestras de sangre se protegieron de la luz.

Las muestras de sangre se centrifugaron a temperatura ambiente a 1900 x g durante aproximadamente 10 minutos para permitir la separación del plasma. El plasma se separó, se transfirió a un segundo tubo y se congeló dentro de un periodo de dos horas después de tomar las muestras de sangre.

Las muestras de plasma se analizaron individualmente para determinar el (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo mediante un método de LC-MS/MS validado.

El análisis por LC-MS/MS se llevó a cabo en un sistema API-3000 (Applied Biosystems) acoplado a un sistema de HPLC (Agilent).

Los perfiles individuales de concentración en plasma frente al tiempo se sometieron a un análisis farmacocinético no compartimental empleando el software WinNonlin (WinNonlin Release 4.0.1a Enterprise, Pharsight Corporation, Mountain View, California, EE. UU.). Se calcularon las concentraciones en plasma máximas ($C_{\text{máx}}$) y los tiempos máximos correspondientes ($T_{\text{máx}}$). El área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo (AUC_{0-t}) se calculó empleando la regla trapezoidal lineal ascendente/logarítmica descendente. El $AUC_{0-\infty}$ se calculó como la suma del AUC_{0-96h} y C_{96h}/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 frente al tiempo. Se calcularon las concentraciones en plasma medias y los parámetros farmacocinéticos medios para cada formulación.

En la Tabla 3 se muestran las concentraciones en plasma medias y los parámetros farmacocinéticos básicos del grupo I y el grupo II.

Tabla 3: Concentraciones en plasma medias ($\pm$ S.D) junto con algunos parámetros farmacocinéticos básicos de (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en perros Beagle macho tras la administración oral de la formulación del grupo I y II con una dosis de 5 mg de eq de base/kg.

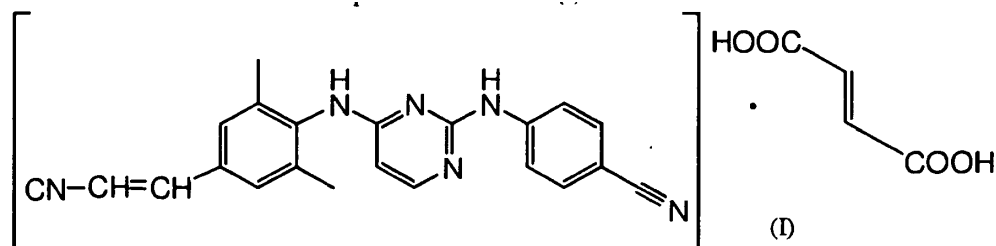
Tiempo (h)		Grupo I	Grupo II
0		< 1.0	< 1.0
0.5		104 $\pm$ 79	5.64 $\pm$ 2.76
1		258 $\pm$ 79	108 $\pm$ 75
2		478 $\pm$ 83	362 $\pm$ 132
4		462 $\pm$ 155	372 $\pm$ 121
6		354 $\pm$ 111	346 $\pm$ 141
8		256 $\pm$ 117	247 $\pm$ 94
24		179 $\pm$ 106	187 $\pm$ 50
32		150 $\pm$ 89	163 $\pm$ 66
48		79.4 $\pm$ 49.1	89.2 $\pm$ 39.7
72		42.5 $\pm$ 25.1	50.9 $\pm$ 29.7
96		21.6 $\pm$ 15.6	25.0 $\pm$ 12.6
$C_{\text{máx}}$	(ng/mL)	523 $\pm$ 104	417 $\pm$ 125
$T_{\text{máx}}$	(h)	3.0 $\pm$ 1.2	4.0 $\pm$ 2.3
AUC_{0-72}	(ng.h/mL)	11497 $\pm$ 5437	11527 $\pm$ 2896
$AUC_{0-\text{inf}}$	(ng.h/mL)	12299 $\pm$ 5906	12489 $\pm$ 3405

Basándose en los valores de AUC, parece ser que la formulación en cápsulas de la sal de tipo fumarato es bioequivalente a la solución de referencia en PEG400 de (*E*)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2pirimidinil]amino]benzonitrilo.

5

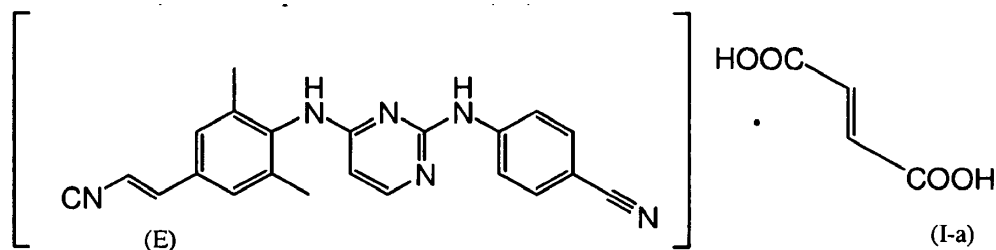
REIVINDICACIONES

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



- uno de sus *N*-óxidos o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, y que comprende además un agente humectante.

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 1 o 2, donde el agente humectante es Tween.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende los siguientes porcentajes en peso en función del peso total de la composición:

- (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.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición se presenta en forma de un comprimido.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, la cual está recubierta con una película.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que presenta 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;
- (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.

8. El uso de una composición farmacéutica según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección por VIH.