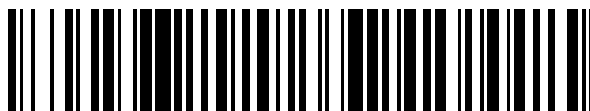


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 403**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2010 E 10714413 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2419086**

54 Título: **Composiciones biodisponibles de compuesto alfa-(n-sulfonamido)acetamida amorfo**

30 Prioridad:

14.04.2009 US 169066 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.10.2013

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 05843-4000, US**

72 Inventor/es:

**HARTLEY, RUILING F.;
HADDADIN, RAJA M. y
QIAN, FENG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 426 403 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones biodisponibles de compuesto alfa-(n-sulfonamido)acetamida amorfo

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen el compuesto inhibidor de la producción del péptido beta amiloide (2R)-2-[[[(4-clorofenil)sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y, más particularmente, a composiciones que son estables al almacenamiento durante amplios periodos y que están biodisponibles oralmente que contienen (2R)-2-[[[(4-clorofenil)sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida junto con uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que comienza con pérdida de memoria y progresa hasta incluir varias alteraciones cognitivas, alteración del comportamiento y disminución de la función motora (Grundman, M. y col., *Arch Neurol.*, 61:59-66 (2004); Walsh, D.M. y col., *Neuron*, 44:181-193 (2004)). Es la forma más común de demencia y representa la tercera causa principal de muerte después de trastornos cardiovasculares y cáncer. El coste de la AD es enorme e incluye el sufrimiento de pacientes y familias y la pérdida de productividad de pacientes y cuidadores. No hay disponible actualmente ningún tratamiento que evite de forma eficaz la AD o revierta de forma eficaz los síntomas clínicos y la patofisiología subyacente. Un diagnóstico definitivo de AD para un paciente con demencia requiere una evaluación histopatológica del número y la localización de las placas neuríticas y nudos neurofibrilares en la autopsia (recomendaciones de consenso para el diagnóstico postmortem de la enfermedad de Alzheimer. *eurobiol. Aging*, 18:S1-S2 (1997)). Se observan alteraciones similares en pacientes con Trisomía 21 (síndrome de Down). Las placas están constituidas principalmente por péptidos β -amiloide ($A\beta$) que están formados por una escisión proteolítica por etapas de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante enzima de escisión de APP de sitio β (BACE), para generar el extremo N-terminal, y con la γ -secretasa, para generar el C-terminal (Selkoe, D.J., *Physiol. Rev.*, 81:741-766 (2001)). La γ -secretasa es un complejo de proteína transmembrana que incluye nicastrina, Aph-1, PEN-2, y o bien presenilina 1 (PS-1) o presenilina 2 (PS-2) (Wolfe, M.S. y col., *Science* (2004) 305: Se cree que las PS-1 y PS-2 contienen los sitios catalíticos de la γ -secretasa.

30 El $A\beta_{40}$ es la forma más abundante de $A\beta$ sintetizado (80-90%), mientras que el $A\beta_{42}$ está más estrechamente relacionado con la patogénesis de AD. En particular, las mutaciones en los genes de APP, PS-1, y PS-2 que conducen a formas familiares raras de AD implican agregados de $A\beta_{42}$ como las principales especies tóxicas (Selkoe, D.J., *Physiol. Rev.*, 81:741-766 (2001)). Las pruebas disponibles actualmente sugieren que el $A\beta_{42}$ protofibrilar e intracelular desempeña un papel significativo en el proceso de la enfermedad (Cleary, J.P. y col., *Nat. Neurosci.*, 8:79-84 (2005)). Los inhibidores de las enzimas que forman el $A\beta_{42}$, tales como γ -secretasa, representan productos terapéuticos potenciales modificadores de la enfermedad para el tratamiento de AD. La γ -secretasa escinde múltiples proteínas transmembrana de tipo I, además de la APP (Pollack, S.J. y col., *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 6:35-47 (2005)). Aunque se desconoce el significado fisiológico de la mayoría de estos acontecimientos de escisión, las pruebas genéticas indican que se requiere la escisión con γ -secretasa del Notch para la señalización Notch (Artavanis-Tsakonas, S. y col., *Science*, 284(5415):770-776 (1999); Kadesch, T., *Exp. Cell Res.*, 260(1):1-8 (2000)). En roedores a los que se administró inhibidores de la γ -secretasa, se ha identificado toxicidad relacionada con el fármaco en el tracto gastrointestinal (GI), el timo y el bazo (Searfoss, G.H. y col., *J. Biol. Chem.*, 278:46107-46116 (2003); Wong, G.T. y col., *J. Biol. Chem.*, 279:12876-12882 (2004); Milano, J. y col., *Toxicol. Sci.*, 82:341-358 (2004)). Probablemente, estas toxicidades están relacionadas con la inhibición de la señalización Notch (Jensen, J. y col., *Nat. Genet.*, 24:36-44 (2000)).

45 La identificación de toxicidad basada en mecanismos plantea la cuestión de si se puede lograr un índice terapéutico aceptable con inhibidores de γ -secretasa. La inhibición selectiva de formación de $A\beta$ durante el procesamiento de Notch, farmacocinéticas, disposición de fármacos y/o farmacodinámicas específicas de tejidos podrían tener un impacto en el margen terapéutico.

50 La evidencia sugiere que una reducción en los niveles de $A\beta$ mediante inhibición de la γ -secretasa puede evitar la aparición y progresión de la AD (Selkoe, D., *Physiol. Rev.*, 81:741-766 (2001); Wolfe, M., *J. Med. Chem.*, 44:2039-2060 (2001)). Hay datos emergentes para el papel de $A\beta$ en otras enfermedades, incluidas deterioro cognitivo leve (MCI), síndrome de Down, angiopatía cerebral amiloide (CAA), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), esclerosis lateral amiotrófica (ALS-D), miositis por cuerpos de inclusión (IBM) y degeneración macular relacionada con la edad. Ventajosamente, los compuestos que inhiben la γ -secretasa y reducen la producción de $A\beta$ se podrían usar para tratar éstas u otras enfermedades dependientes de $A\beta$.

55 El exceso de producción y/o la reducción en la eliminación de $A\beta$ causa CAA (Thal, D. y col., *J. Neuropath. Exp. Neuro.* 61:282-293 (2002)). En estos pacientes, los depósitos amiloides vasculares causan degeneración de paredes vasculares y aneurismas que pueden ser responsables del 10-15% de apoplejías hemorrágicas en pacientes mayores. Como en la AD, las mutaciones en el gen que codifica $A\beta$ conducen a una forma de aparición

temprana de CAA, referida como hemorragia cerebral con amiloidosis del tipo Dutch, y los ratones que expresan esta proteína mutante desarrollan CAA que es similar a los pacientes. Los compuestos que específicamente se dirigen a γ -secretasa podrían reducir o evitar la CAA.

La DLB se manifiesta con alucinaciones visuales, ilusiones y parkinsonismo. Es interesante el hecho de que las mutaciones familiares de la AD que producen depósitos de A β también pueden producir cuerpos de Lewy y síntomas de DLB (Yokota, O. y col., *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 104:637-648 (2002)). Además, esporádicamente se ha observado que pacientes con DLB tienen depósitos de A β similares a los observados en la AD (Deramecourt, V. y col., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 65:278-288 (2006)). Basados en estos datos, el A β conduce probablemente a una patología de cuerpos de Lewy en la DLB y, por lo tanto, los inhibidores de γ -secretasa podrían reducir o evitar la DLB.

Aproximadamente el 25% de los pacientes de ALS tienen demencia o afasia significativas (Hamilton, R.L. y col., *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 107:515-522 (2004)). La mayoría (~60%) de estos pacientes, designados ALS-D, contienen inclusiones positivas a ubiquitina compuestas principalmente por la proteína TDP-43 (Neumann, M. y col., *Science*, 314:130-133 (2006)). Aproximadamente el 30% de los pacientes ALS-D tienen placas de amiloide consistentes con A β lo que produce su demencia (Hamilton, R.L. y col., *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 107:515-522 (2004)). Estos pacientes serían identificables con agentes de formación de imagen de amiloide y potencialmente tratables con inhibidores de γ -secretasa.

La IBM es una enfermedad de la musculatura esquelética rara, degenerativa y relacionada con la edad. La aparición de depósitos de A β en músculos con IBM y la recapitulación de varios aspectos de la enfermedad mediante sobreexpresión de APP dirigida en músculos de ratones transgénicos sustenta el papel del A β en la IBM (revisado en Murphy, M.P. y col., *Neurology* 66:S65-S68 (2006)). Compuestos que específicamente se dirigen a la γ -secretasa podrían reducir o evitar la IBM. En la degeneración macular asociada con la edad se ha identificado el A β como uno de varios componentes de drusas, depósitos extracelulares debajo del epitelio pigmentario retiniano (EPR) (Anderson, D.H. y col., *Exp Eye Res.*, 78:243-256 (2004)). En un estudio reciente se han mostrado los posibles vínculos entre el A β y la degeneración macular en ratones (Yoshida, T. y col., *J. Clin. Invest.*, 115:2793-2800 (2005)). Se han encontrado incrementos en el depósito de A β y de cataratas supranucleares en pacientes de AD (Goldstein, L.E. y col., *Lancet* 361:1258-1265 (2003)). Los compuestos que específicamente se dirigen a γ -secretasa podrían reducir o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad.

En base al papel de la señalización de Notch en la tumorigénesis, los compuestos que inhiben la γ -secretasa - pueden ser útiles también como agentes terapéuticos para el tratamiento de cáncer (Shih, I.-M., y col., *Cancer Res.*, 67:1879-1882 (2007)).

Los compuestos que inhiben la gamma secretasa también pueden ser útiles para tratar afecciones asociadas con la pérdida de mielinización, por ejemplo la esclerosis múltiple (Watkins, T.A. y col., *Neuron*, 60:555-569 (2008)).

En un estudio reciente realizado por investigadores del Georgetown University Medical Center se sugiere que los inhibidores de la gamma-secretasa pueden evitar los daños a largo plazo producidos por lesiones cerebrales traumáticas (Loane, D.J., y col., *Nat. Med.*, 1-3 (2009)). Smith y col., en la Solicitud Internacional WO 00/50391, publicada el 31 de agosto de 2000, dan a conocer una serie de compuestos de sulfonamida que pueden actuar modulando la producción de la proteína β amiloide como un medio para tratar una variedad de enfermedades, especialmente la enfermedad de Alzheimer, y otras enfermedades relacionadas con el depósito de amiloide. La Patente Japonesa N $^{\circ}$: 11343279, publicada el 14 de diciembre de 1999, describe una serie de derivados de sulfonamida que son inhibidores de TNF alfa útiles para tratar enfermedades autoinmunitarias.

Parker y col., en la Solicitud Internacional WO 03/053912, publicada el 3 de julio de 2003, dan a conocer una serie de derivados de α -(N-sulfonamido)acetamida como inhibidores de β -amiloide que son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de otras afecciones asociadas con el péptido β -amiloide.

Ahora se ha descubierto adicionalmente que un compuesto α -(N-sulfonamido)acetamida conocido como (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil]][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida posee características únicas que lo convierten en útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones asociadas con el péptido β -amiloide. Este compuesto se expone y describe en la solicitud pendiente de tramitación con solicitud de patente de EE.UU. n $^{\circ}$ de serie 12/249,180, presentada el 10 de octubre de 2008, cuyo contenido se incorpora en la presente memoria descriptiva en su totalidad.

Por desgracia, la (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil]][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida tiene mala solubilidad acuosa que a menudo se caracteriza como < 1 μ g/ml a aproximadamente la temperatura ambiente. Además, no se ha mostrado una mejora apreciable en la biodisponibilidad mediante reducción del tamaño de la partícula. Además, las formas de dosificación sólida que contienen el compuesto farmacológico en forma cristalina mostraron baja biodisponibilidad oral en perros. Por tanto, actualmente parece que, con el fin de proporcionar una exposición óptima del API, debería proporcionarse una forma amorfa (no cristalina) del compuesto activo.

Por tanto, lo que actualmente se necesita en la técnica es una o más formulaciones de dispersión sólida amorfa que contengan el compuesto activo (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables, que además pueden utilizarse después para formar comprimidos que contengan el compuesto activo.

SUMARIO DE LA INVENCION

En una forma de realización, la presente invención está dirigida a una composición de dispersión sólida amorfa que comprende (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y PVP-VA. Como se usa dicho término en el presente documento, "PVP-PA" se refiere al copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo.

En otra forma de realización se proporciona una composición de dispersión sólida amorfa que comprende (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y HPMC-AS-AS. Como dicho término se usa en el presente documento, "HPMC-AS-AS" se refiere a acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (o acetato succinato de hipromelosa). En la presente invención también se proporciona un comprimido farmacéutico que contiene una composición de dispersión sólida amorfa que comprende (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y un miembro seleccionado del grupo constituido por PVP-VA y HPMC-AS-AS.

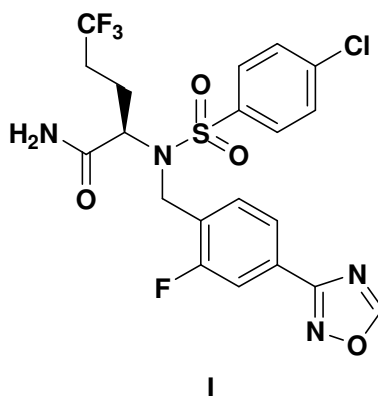
También se proporcionan procedimientos para preparar las composiciones de la invención mediante extrusión en caliente-estado fundido o secado por atomización.

En otra forma de realización de la invención se proporciona un procedimiento para tratar o retrasar el inicio de la enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral, alteración cognitiva leve y/o síndrome de Down, así como para el tratamiento de traumatismos cerebrales, lesiones cerebrales traumáticas y/o demencia pugilística, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido farmacéutico de acuerdo con una o más de las formas de realización descritas en lo que antecede en la presente memoria descriptiva.

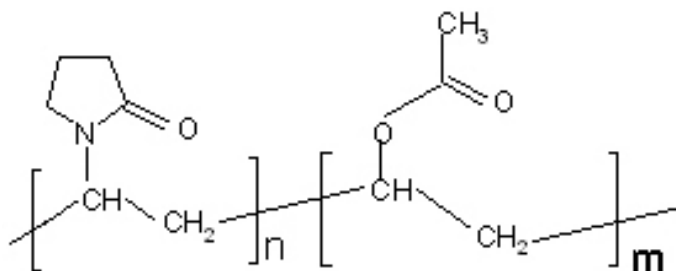
La presente invención está dirigida a éstos, así como a otros, fines importantes, que se describen a continuación.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Ahora se ha descubierto que la (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida que tiene la Fórmula I, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables, es útil en la inhibición de la producción de A β en pacientes que sufren, o que son susceptibles a sufrir, enfermedad de Alzheimer (AD) u otros trastornos asociados con el péptido β -amiloide.



Este compuesto tiene la fórmula química C₂₀H₁₇ClF₄N₄O₄S y un peso molecular de 520,88. Se prefiere que este compuesto esté en estado amorfo. Dado que este compuesto tiene una mala solubilidad acuosa, actualmente se ha propuesto formularlo usando PVP-VA de acuerdo con una forma de realización. PVP-VA se puede representar con la siguiente fórmula estructural:



que representa el copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo. En la composición de la invención de acuerdo con una primera forma de realización, se proporciona aproximadamente 10-50 p/v % del compuesto amorfo (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida, junto con aproximadamente 90-50 p/v % de PVP-VA. Más preferentemente, se proporciona aproximadamente 20-40 p/v % de (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida, junto con aproximadamente 80-60 p/v % de PVP-VA.

Incluso más preferentemente, la formulación de la invención contiene aproximadamente el 25 % p/v del compuesto activo (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida, y también comprende aproximadamente el 75 % p/v de PVP-VA. Otros excipientes tales como cargas y ligantes de grado farmacéutico disponibles en la técnica también se pueden incorporar en la composición, pero esto es opcional.

Con el fin de preparar las composiciones descritas en lo que antecede en la presente memoria se pueden utilizar varios medios de preparación disponibles para el experto en la técnica. Se prefiere que las composiciones que contienen el compuesto activo y PVP-VA se preparen mediante los procedimientos de extrusión en caliente-masa fundida o secado por atomización, siendo más preferida la extrusión en caliente-masa fundida. Para la extrusión en caliente-masa fundida se prefiere una temperatura de procesamiento de aproximadamente 150-160°C para el procesamiento del compuesto activo usando un aparato disponible en la técnica. A una temperatura de aproximadamente 100°C, se ha mostrado que el compuesto (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida tiene una solubilidad en PVP-VA inferior al 5%.

Después del procesamiento de extrusión en caliente-masa fundida, el extrudido preparado de este modo puede molerse usando equipamiento y procedimientos disponibles en la técnica. Se prefiere que el tamaño de partícula se reduzca a aproximadamente $D_{90} < 50 \mu\text{m}$.

En otra forma de realización se proporciona una composición que contiene el compuesto (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida, junto con HPMC-AS-AS. HPMC-AS es un polímero conocido como succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa. Preferentemente, se proporciona aproximadamente el 10-50 % p/v del compuesto amorfo (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida, junto con aproximadamente el 90-50% % p/v de HPMC-AS-AS. Más preferentemente, se proporciona aproximadamente el 20-40 % p/v de (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida, junto con aproximadamente el 80-60% % p/v de HPMC-AS-AS.

Incluso más preferentemente, la composición de la invención contiene aproximadamente el 25 % p/v del compuesto activo (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida, junto con aproximadamente el 75 % p/v de HPMC-AS-AS. Otros excipientes, tales como cargas y ligantes de grado farmacéutico disponibles en la técnica también se pueden incorporar en la composición, pero es opcional.

Con el fin de preparar las composiciones descritas en lo que antecede en la presente memoria que contiene (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y HPMC-AS, se prefiere utilizar procedimientos de secado por atomización disponibles en la técnica usando solución de acetona o metanol (~ 5-10 % p/v). La temperatura de entrada del aparato de secado por atomización es, normalmente, de aproximadamente 60-100°C, mientras que la temperatura de salida es de aproximadamente 30-60°C. Normalmente, el material liofilizado tiene un tamaño de partícula (D_{90}) por debajo de 50 μm y, por tanto, no se requiere molidura adicional; no obstante, el material liofilizado puede molerse si así se desea.

Las composiciones de la invención que contienen (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida junto con PVP-PA o HPMC-AS son altamente estables al almacenamiento. Esto significa que no exhiben cristalización en la difracción de rayos x en polvo (PXRD) o calorimetría de barrido diferencial (DSC) durante al menos aproximadamente 3 meses y, preferentemente durante al menos aproximadamente 6 meses, e incluso más preferentemente durante al menos aproximadamente 9 meses, cuando se almacenan en un contenedor cerrado o abierto a aproximadamente una temperatura de 25°C/humedad relativa del 60%, o en un contenedor cerrado aproximadamente una temperatura de 40°C/humedad relativa del 75%.

Las composiciones de la invención descritas en la presente memoria descriptiva de acuerdo con las diversas formas de realización pueden convertirse en comprimidos usando equipamiento y procedimientos disponibles en la técnica.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla para comprimidos, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes que se usan en estas formas farmacéuticas incluyen oleato sódico, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o formando pellas, añadiendo un lubricante y disgregante y dándole forma de comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto pulverizado de forma adecuada con un diluyente o base tal como se describe anteriormente, y de forma opcional, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciendo con un aglutinante tal como sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndolos pasar por un tamiz. Como una alternativa al granulado, la mezcla en polvo puede pasarse por la máquina de comprimidos produciendo lingotes de forma imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar que se peguen a los troqueles que forman el comprimido mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en forma de comprimidos. Los compuestos de la presente descripción también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y darles forma de comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulado o formación de pellas. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco formado por una capa sellante de laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Pueden añadirse tintes a estos recubrimientos para distinguir entre las diferentes monodosis.

A modo de ejemplo no limitante, pueden fabricarse comprimidos que contienen aproximadamente 50 mg del compuesto activo (2R)-2-[[[(4-clorofenil)sulfonil]]-[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida usando las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva. Otras unidades de dosificación están dentro del ámbito de la presente memoria. En particular, se ha demostrado que los comprimidos que contienen (2R)-2-[[[(4-clorofenil)sulfonil]]-[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y PVP-VA crio-molido tienen mejores tasas de disolución *in vitro* y una buena biodisponibilidad oral en perros, que es similar a la de una formulación en cápsulas solubilizada comparativa. De igual modo, se ha demostrado que una composición secada por atomización que contiene (2R)-2-[[[(4-clorofenil)sulfonil]]-[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y HPMC-AS también tiene mejores tasas de disolución *in vitro*, una buena biodisponibilidad oral *in vivo* en perros y buena estabilidad química/física.

En otra forma de realización de la invención se proporciona un procedimiento para tratar o retrasar el inicio de la enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral, alteración cognitiva leve y/o síndrome de Down, así como para el tratamiento de traumatismos cerebrales, lesiones cerebrales traumáticas y/o demencia pugilística, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido farmacéutico de acuerdo con una o más de las formas de realización descritas en lo que antecede en la presente memoria descriptiva. También se proporciona un procedimiento para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido farmacéutico de acuerdo con una o más de las formas de realización descritas en lo que antecede en la presente memoria descriptiva. También se proporciona un procedimiento para inhibir el funcionamiento de una enzima γ -secretasa que comprende poner en contacto la enzima γ -secretasa con una cantidad eficaz de un comprimido farmacéutico de acuerdo con una o más de las formas de realización descritas en lo que antecede en la presente memoria descriptiva. También se proporciona un procedimiento para inhibir la producción del péptido β -amiloide en un paciente, que comprende poner en contacto una enzima γ -secretasa en el paciente con una cantidad eficaz de un comprimido farmacéutico de acuerdo con una o más de las formas de realización descritas en lo que antecede en la presente memoria descriptiva. También, un procedimiento para inhibir la producción del péptido β -amiloide en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un comprimido farmacéutico de acuerdo con una o más de las formas de realización descritas en lo que antecede en la presente memoria descriptiva. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad total del componente activo del procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio en el paciente, *es decir* tratamiento sintomático o modificador de la enfermedad. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplican a una combinación, los términos se refieren a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie o simultáneamente.

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida amorfa que comprende (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA).
- 5 2. La composición de la reivindicación 1, que comprende el 10-50 % p/v de (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y el 90-50% % p/v de PVP-VA.
3. La composición de la reivindicación 2, que comprende el 20-40 % p/v de (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y el 80-60% % p/v de PVP-VA.
4. La composición de la reivindicación 3, que comprende el 25 % p/v de (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y el 75 % de PVP-VA.
- 10 5. La composición de la reivindicación 1, siendo dicha composición física y químicamente estable durante al menos 3 meses.
6. La composición de la reivindicación 5,siendo dicha composición física y químicamente estable durante al menos 6 meses.
- 15 7. La composición de la reivindicación 1, estando preparada dicha composición mediante extrusión en caliente-estado fundido o secado por atomización.
8. La composición de la reivindicación 7, estando dicha composición en forma de comprimido.
9. La composición de la reivindicación 8, estando dicha composición biodisponible por vía oral.
10. La composición de la reivindicación 1, estando dicha composición biodisponible por vía oral.
- 20 11. Una composición de dispersión sólida amorfa que comprende (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS).
12. La composición de la reivindicación 11, que comprende el 10-50 % p/v de (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y el 90-50% % p/v de HPMC-AS.
- 25 13. La composición de la reivindicación 12, que comprende el 20-40 % p/v de (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y el 80-60% % p/v de HPMC-AS.
14. La composición de la reivindicación 13, que comprende el 25 % p/v de (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y el 75 % de HPMC-AS.
15. La composición de la reivindicación 11, siendo dicha composición física y químicamente estable durante al menos 3 meses.
- 30 16. La composición de la reivindicación 15, siendo dicha composición física y químicamente estable durante al menos 6 meses.
17. La composición de la reivindicación 11, estando preparada dicha composición mediante secado por atomización.
18. La composición de la reivindicación 17, estando dicha composición en forma de comprimido.
- 35 19. La composición de la reivindicación 18, estando dicha composición biodisponible por vía oral.
20. La composición de la reivindicación 11, estando dicha composición biodisponible por vía oral.
21. Un comprimido farmacéutico que contiene una composición de dispersión sólida amorfa que comprende (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida y un miembro seleccionado del grupo constituido por PVP-VA y HPMC-AS-AS.
- 40 22. Un procedimiento para la preparación de una composición de dispersión sólida amorfa que comprende la extrusión en caliente-estado fundido de (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida junto con PVP-VA.
- 45 23. Un procedimiento para la preparación de una composición de dispersión sólida amorfa que comprende secar por atomización (2R)-2-[[4-clorofenil]sulfonil][2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida junto con HPMC-AS.