

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 516**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2009 E 09760395 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2358355**

54 Título: **Composición farmacéutica de un potente inhibidor de HCV para su administración oral**

30 Prioridad:

21.11.2008 US 116789 P

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

03.03.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim , DE**

72 Inventor/es:

**CHEN, FENG-JING;
GEL, JUAN FRANCISCO y
VILLAGRA, MARIA FERNANDA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 445 516 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

Composición farmacéutica de un potente inhibidor de HCV para su administración oral

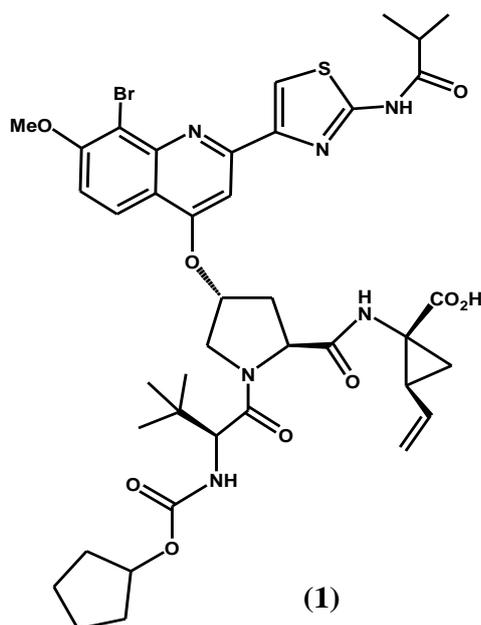
5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO TÉCNICO

10 La invención se refiere a una composición farmacéutica de un potente inhibidor viral de la hepatitis C (HCV) para su administración oral.

2. INFORMACIÓN ANTECEDENTE

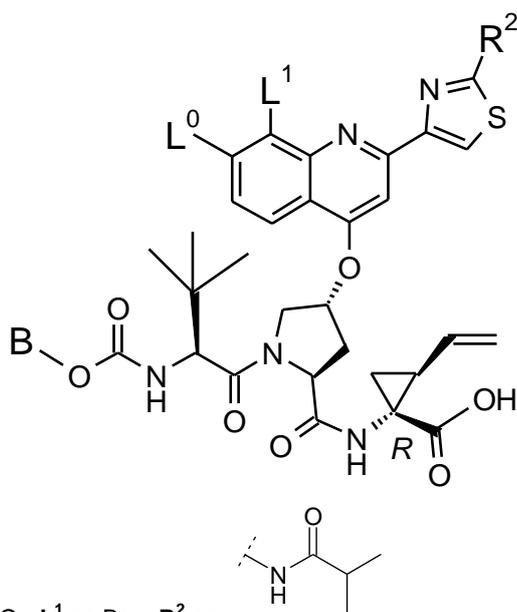
15 El compuesto (1) siguiente:

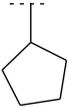
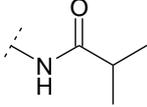


20 se conoce como un potente y selectivo inhibidor de la serina proteasa NS3 de HCV. El Compuesto (1) es un compuesto zwitteriónico y está dentro del alcance de las series de péptidos acíclicos de inhibidores de HCV descritos en las patentes de EE.UU. 6.323.180, 7.514.557 y 7.585.845. El Compuesto (1) se describe específicamente como el Compuesto N° 1055 en la patente de EE.UU. 7.585.845, y como el Compuesto N° 1008 en la patente de EE.UU. 7.514.557. El Compuesto (1) puede prepararse de acuerdo con los procedimientos generales encontrados en las anteriormente citadas referencias, que se incorporan en este documento como referencia.

25 Formas preferidas del Compuesto (1) incluyen las formas cristalinas, en particular la forma de la sal sódica cristalina, que se puede preparar tal como se describe en la sección de ejemplos del presente documento.

El Compuesto (1) puede ser conocido también por la siguiente descripción alternativa de su estructura química, que es equivalente a la estructura antes descrita:



en donde **B** es  ; L^0 es MeO-; L^1 es Br; y R^2 es .

5 La patente de EE.UU. 6.531.139 y la correspondiente solicitud internacional publicada WO9906024 describe una composición farmacéutica que comprende un agente lipofílico, farmacéuticamente activo, un lípido que es una mezcla de mono- y di-glicéridos, un disolvente y un tensioactivo. Se mencionan varios disolventes farmacéuticamente aceptables, incluyendo polietilenglicol, aunque se establece que el propilenglicol es el disolvente preferido. Se mencionan varios tensioactivos farmacéuticamente aceptables, siendo preferidos Cremophor RH40® o Cremophor EL®. La Vitamina E TPGS no está incluida en el listado de tensioactivos farmacéuticamente aceptables.
 10 Estas referencias citadas indican que la composición descrita en ésta, que es un líquido, puede usarse para rellenar cápsulas para su administración oral, y que también puede estar en la forma de una solución líquida para su aplicación oral, parenteral, rectal o tópica.

15 Las descripciones de la patente de EE.UU. 6.121.313 y la correspondiente solicitud internacional publicada WO9906043 son esencialmente la misma que la de la patente de EE.UU. 6.531.139 y la correspondiente solicitud internacional publicada WO9906024 descrita anteriormente, pero el agente farmacéuticamente activo está limitado a ciertas piranonas.

20 La patente de EE.UU. 6.231.887 y la correspondiente solicitud internacional publicada WO9906044 describe una composición farmacéutica que comprende una piranona como agente farmacéuticamente activo, una amina básica, un disolvente y un tensioactivo, y opcionalmente un lípido que es una mezcla de mono- y di-glicéridos. Se mencionan varios disolventes farmacéuticamente aceptables, incluyendo polietilenglicol, aunque se establece que el propilenglicol es el disolvente preferido. Se mencionan varios tensioactivos farmacéuticamente aceptables, siendo preferidos Cremophor RH40® o Cremophor EL®. La Vitamina E TPGS no está incluida en el listado de tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Se indica que la composición así descrita, que es un líquido, puede usarse para rellenar cápsulas para su administración oral, y que también puede estar en la forma de una solución líquida para su aplicación oral, parenteral, rectal o tópica.
 25

30 La patente de EE.UU. 6.555.558 y la correspondiente solicitud internacional publicada WO0236110 describe una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de piranona proteasa (incluyendo específicamente, aunque sin limitación, tipranavir), un tensioactivo, un disolvente de polietilenglicol, un lípido que es una mezcla de mono- y di-glicéridos y, opcionalmente, una amina básica. La composición está sustancialmente libre de etanol y propilenglicol. Se mencionan varios tensioactivos farmacéuticamente aceptables, siendo preferido el Cremophor EL®. La Vitamina E TPGS no está incluida en el listado de tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Se indica que la composición así descrita, que es un líquido, es particularmente adecuada para rellenar cápsulas de gelatina blandas pretendidas para su administración oral.
 35

40 La vitamina E-TPGS (succinato de d-alfa tocoferil-polietilenglicol 1000) es una forma soluble en agua de la vitamina E y se reconoce como excipiente para promover la emulsificación de sustancias lipofílicas, que actúan como tensioactivo no iónico, y en la mejora de la biodisponibilidad de ciertos fármacos.

Por ejemplo, en *The Lancet*, 1991. **338**, 212-214 Sokol R. J. *et al* muestran que la coadministración de la Vitamina E-TPGS con ciclosporina mejora la biodisponibilidad de la ciclosporina.

La patente de EE.UU. 6193985 y la correspondiente solicitud internacional publicada WO9531217 describe el uso de tocoferoles como disolventes y/o tensioactivos de fármacos que son sustancialmente insolubles en agua, en particular para la preparación de formulaciones tópicas. El uso de la Vitamina E-TPGS se menciona específicamente en las páginas 7-8 y 12 como tensioactivo para uso en formulaciones que contienen altos niveles de alfa-tocoferol como capa lipídica. Los ejemplos de formulaciones para administración tópica descritas que contienen Vitamina E-TPGS, tales como los ejemplos de 1 a 5, comprenden típicamente una capa lipídica (un alfa-tocoferol), el fármaco y la Vitamina E-TPGS, en cantidades de menos de 25% p/p de la formulación, como tensioactivo.

El documento WO96/36316 muestra que la Vitamina E-TPGS puede usarse para la administración potenciada de compuestos lipofílicos como una formulación preconcentrada auto-emulsionante que comprende a) un fármaco lipofílico (una ciclosporina se ilustra específicamente), b) la vitamina E-TPGS y c) una fase lipofílica. Los ejemplos típicos de formulaciones descritas, tales como los ejemplos 2 y 4, contienen menos del 14% p/p de Vitamina E-TPGS como tensioactivo, una capa lipídica y el fármaco. No hay referencias con respecto a la formulación de inhibidores de proteasa de HIV.

Finalmente, la patente de EE.UU. 6.730.679, la correspondiente solicitud internacional publicada WO9735587 y Yu et al., Pharm Res.; diciembre de 1999; 16(12):1812-7 describe composiciones farmacéuticas que contienen amprenavir, un inhibidor de proteasa del HIV, y Vitamina E-TPGS.

Se piensa que todavía no hay ninguna formulación del Compuesto (1) que sea particularmente adecuada para su administración oral en la forma de un líquido no encapsulado. Tal formulación sería particularmente adecuada para pacientes pediátricos y también para adultos que tengan dificultad en tragar sólidos.

Así, el objeto de la presente invención es proporcionar dicha formulación líquida del Compuesto (1).

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una formulación oral farmacéuticamente aceptable del Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable, en la forma de una solución para su administración oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 9.

Según las características fisicoquímicas de la sustancia farmacéutica, el alcance para el desarrollo era formular una solución con la capacidad de formar una emulsión, microemulsión o solución micelar bajo el contacto con un medio acuoso. La formulación comprende al menos un disolvente para potenciar la solubilidad del fármaco y al menos un tensioactivo con un equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) > 10 añadido para mantener la sustancia farmacéutica en un estado disuelto en la dilución en fluidos del GI simulados. La formulación de la invención puede contener además agua como co-disolvente y componentes enmascarantes del sabor, tales como edulcorantes y aromatizantes. Puede añadirse un antioxidante para prevenir la oxidación de la sustancia farmacéutica. Dos ejemplos de composición de esta formulación, en dos diferentes fuerzas, se muestran en la Tabla I.

Tabla I. Formulación de la solución oral NA del Compuesto (1) (F330 y 335)

Ingrediente	F330 % p/p	F335 % p/p	Función
sal de sodio del Compuesto (1)	2,2	4,4	Sustancia farmacéutica
Polietilenglicol 400	36,5	34,3	Disolvente
Propilenglicol	5,4	5,4	Disolvente
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	29,6	29,6	Tensioactivo
Agua purificada	22,4	22,4	Disolvente
Sucralosa	1,9	1,9	Agente edulcorante
Caramelo de mantequilla	2,0	2,0	Aromatizante
Peso total	100,0	100,0	

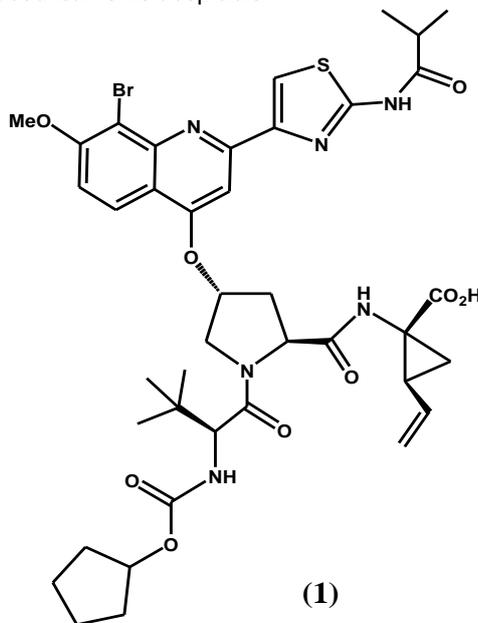
Algunas veces debido a las características físico-químicas, la sustancia farmacéutica en combinación con el tensioactivo puede solidificarse o puede no ser lo suficiente fluida para su administración oral. Uno de los objetos de la presente invención era obtener una solución adecuada para su administración oral en una forma no encapsulada. Se prefiere que tal formulación sea fluidificable a temperatura ambiente, dando lugar con ello a una administración oral en una forma líquida y facilitando la administración. Se ha encontrado que la adición de al menos un codisolvente en combinación con el tensioactivo ayuda a mantener la presente formulación como una solución fluidificable líquida a temperatura ambiente, logrando con ello las ventajas mencionadas anteriormente.

El compuesto de la sustancia farmacéutica está presente en la composición a un nivel de concentración tal como para proporcionar flexibilidad de administración permitiendo cambiar las dosis administrada cambiando el volumen. Esta flexibilidad con respecto a la administración proporciona un amplio intervalo de administración desde dosis bajas para la administración a niños pequeños a dosis altas para adultos incapaces de tragar una forma de administración sólida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La composición líquida de la presente invención comprende:

(a) el Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable:



(b) al menos un tensioactivo; y
(c) al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable;
y en el que la composición está sustancialmente libre de lípidos.

Formas preferidas del Compuesto (1) que pueden usarse en la formulación incluyen sus formas cristalinas, en particular la forma de sal de sodio de cristalina del Compuesto (1).

Tensioactivos adecuados para uso en la composición de la presente invención incluyen tensioactivos que tienen un equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) de más de 10. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen Vitamina E TPGS, un aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo CREMOPHOR[®] EL), un aceite de ricino hidrogenado de polioxilo (por ejemplo CREMOPHOR[®] RH), un éster graso de polioxietilen-sorbitan (por ejemplo polisorbato 80), un macroglicérido de caprilcaproilo (por ejemplo LABRASOL[®]) o sus mezclas. Un tensioactivo preferido es la Vitamina E TPGS. El tensioactivo comprende 10% a 30% en peso de la composición total.

Los diferentes intervalos de tensioactivo y sustancia farmacéutica (DS) darían como resultado diferentes dispersiones acuosas. Los ejemplos de estas composiciones se muestran en la Tabla II a continuación:

Tabla II. Formulaciones de solución oral NA del Compuesto (1) con diferentes relaciones de Vitamina E TPGS frente a DS

Ingrediente	F296 % p/p	F145 % p/p	F331 % p/p	F363 % p/p	F355 % p/p	F332 % p/p	F333 % p/p	F334 % p/p
Relación Vitamina E TPGS : DS	8,1	4,3	4,1	2,9	2,7	2,0	1,4	1
sal de sodio del Compuesto (1)	2,2	6,3	4,4	4,6	4,4	4,4	4,4	4,4
Polietilenglicol 400	56,1	42,7	45,9	50,2	50,4	54,9	57,6	59,4
Propilenglicol	7,1	7,2	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	17,7	26,8	18,0	13,5	13,5	9,0	6,3	4,5
Agua purificada	13,3	13,4	22,4	22,4	22,4	22,4	22,4	22,4
Sucralosa	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Mantequilla de menta	0,9	0,9	-	-	-	-	-	-
Caramelo de mantequilla	0,9	0,9	2,0	2	2,0	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0	100,0	100,0	100	100	100,0	100,0
Observación de la claridad visual bajo dispersión 25x en fluido gástrico (pH 1,2)	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Ligeramente turbio	Ligeramente turbio	Turbio

5 **Tabla III. Formulaciones de solución oral NA del Compuesto (1) con diferentes relaciones de Vitamina E TPGS frente a DS y a una carga de fármaco alta**

Ingrediente	F145 % p/p	F180 % p/p	F181 % p/p
Relación Vitamina E TPGS : DS	4,3	2,9	1,4
sal de sodio del Compuesto (1)	6,3	6,3	6,3
Polietilenglicol 400	42,7	51,7	60,6
Propilenglicol	7,2	7,1	7,2
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	26,8	17,9	8,9
Agua purificada	13,4	13,4	13,4
Sucralosa	1,8	1,8	1,8
Mantequilla de menta	0,9	0,9	0,9
Caramelo de mantequilla	0,9	0,9	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0
Observación de la claridad visual bajo dispersión 25x en fluido gástrico (pH 1,2)	Claro	Ligeramente turbio	Ligeramente turbio

10 Como puede observarse a partir de los resultados en la Tabla II anterior, bajo la observación visual las composiciones que comprenden relaciones de Vitamina E TPGS (tensoactivo) frente a sal de sodio del Compuesto (1) (sustancia farmacéutica) mayores o iguales a 2,7 produjeron una dispersión clara bajo la dilución en fluido gástrico simulado, composiciones que comprenden relaciones de 1,4 a 2 produjeron dispersiones ligeramente turbias o translúcidas y composiciones que comprenden relaciones iguales o menores de 1 producen una suspensión que tienen una turbidez o apariencia "lechosa" en dilución en fluido gástrico simulado.

15 Como puede observarse a partir de los resultados en la Tabla III, sin embargo, a una carga de sustancia farmacéutica más alta es necesaria una relación de tensoactivo frente a sustancia farmacéutica más alta para proporcionar una dispersión clara. Así, a una carga de fármaco alta de 6,3 % las composiciones que comprenden relaciones de tensoactivo frente a sustancia farmacéutica de 1,4 a 2,9 produjeron dispersiones ligeramente turbias o translúcidas y solo a la más alta relación de 4,3 se obtuvo una dispersión clara. De acuerdo con esto, realizaciones de la presente invención incluyen:

20 (b) composiciones en las que la relación en peso de tensoactivo frente a sustancia farmacéutica es mayor o igual a 2,7; y

(c) composiciones en las que la relación en peso de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica es mayor o igual a 4,3.

Dichas realizaciones incluyen:

composiciones que contienen sustancia farmacéutica en una cantidad menor o igual a 4,6% y la relación en peso de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica es mayor o igual a 2,7; y

composiciones que contienen sustancia farmacéutica en una cantidad menor o igual a 6,3% y la relación en peso de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica es mayor o igual a 4,3.

Otras realizaciones preferidas incluyen cualquiera de las anteriores realizaciones anteriores en las que el tensioactivo es la Vitamina E TPGS.

Composiciones de la presente invención forman una dispersión clara bajo dilución en fluido gástrico simulado. Cuando la formulación forma una dispersión clara, translúcida o solo ligeramente turbia en dilución, esto es indicativo de que no ha habido precipitación o solo una cantidad limitada de Compuesto (1) y que el ingrediente activo ha quedado sustancialmente solubilizado. Tales sistemas son preferibles porque se esperaría generalmente de estos que dieran como resultado una mayor biodisponibilidad del ingrediente activo en la ingestión según se compara con una dispersión turbia en la que el ingrediente activo ha precipitado sustancialmente.

La claridad de la dispersión final puede verificarse con métodos habituales en la técnica.

La claridad puede determinarse midiendo el tamaño de gotas y partículas usando métodos de dispersión de luz láser (por ejemplo, dispersión de luz dinámica o dispersión de luz estática) que son métodos habituales en la técnica. Las diferentes relaciones de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica producirán diferentes tamaños de partícula/gota y diferentes niveles de claridad. Cuanto más pequeño sea el tamaño de las gotas de las partículas de la emulsión, microemulsión o micelares, más clara será la solución formada. Un valor típico del tamaño de partículas promedio para una dispersión final clara puede ser menor de 1 μm , mientras que para una dispersión ligeramente turbia o turbia el valor del tamaño de partículas será mayor de 1 μm . Los ejemplos de la composición que tienen diferente claridad y tamaño de gotas o partículas se muestran en el ejemplo 7.

Así, la composición tiene un tamaño promedio de partículas de menos de 1 μm bajo dilución en fluido gástrico simulado.

Disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en el contexto de la presente invención son propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol (tales como polietilenglicol de bajo peso molecular incluyendo pero no limitado a PEG300, 400, 600, etc.), glicerol, etanol, triacetin, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetil-acetamida o sus mezclas. En una realización, al menos un disolvente es un polietilenglicol de bajo peso molecular, por ejemplo, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, o sus mezclas. El disolvente preferido es una mezcla de agua, teniendo el polietilenglicol un peso molecular promedio mayor de 300 pero menor de 600 y propilenglicol. Todavía más preferido como disolvente es una mezcla de agua, propilenglicol y polietilenglicol 400. En otra realización preferida, el disolvente es una mezcla de agua y polietilenglicol 400. El disolvente, o mezcla de disolventes, comprende de 10% a 90% en peso de la composición total, siendo las cantidades preferidas de 60% a 90% en peso de la composición total.

En una realización preferida, el co-disolvente acuoso está presente en la composición en una cantidad de 0 a 50% en peso de la composición total, más preferiblemente de 0 a 30% en peso de la composición total, incluso más preferiblemente de 5 a 20% en peso de la composición total.

Las composiciones de la presente invención están preferiblemente sustancialmente libres de propilenglicol. En este contexto, "sustancialmente libre" significa menos o igual a 8% en peso, más preferiblemente menos o igual a 2% en peso, de propilenglicol en la composición. En una realización preferida, la composición de la presente invención no contiene ningún propilenglicol.

Las composiciones de la presente invención están también preferiblemente sustancialmente libres de aminas. En este contexto, "sustancialmente libre" significa menos o igual a 2% en peso, más preferiblemente menos o igual a 1% en peso, incluso más preferiblemente menos o igual a 0,5% en peso, de amina en la composición. En una realización preferida la composición de la presente invención no contiene ninguna amina.

Las composiciones de acuerdo con la invención están sustancialmente libres de lípidos en la composición, porque estos compuestos podrían tener una influencia significativa en el sabor. De modo que evitando la adición o una reducción significativa de tales sustancias, puede lograrse una apetecibilidad apropiada, particularmente para uso pediátrico. En este contexto, "sustancialmente libre" significa menos o igual a 5% en peso, más preferiblemente menos o igual a 2% en peso, de lípido en la composición. En una realización preferida la composición de la presente invención no contiene ningún lípido.

5 La composición de acuerdo con la invención incluye opcionalmente otros excipientes, tales como antioxidantes (por ejemplo α -tocoferol, galato de propilo, palmitato ascórbico, BHT, BHA o sus mezclas) y/o agentes edulcorantes (por ejemplo, sucralosa, accesulfamo potasio, sacarina de sodio, o sus mezclas) y aromatizantes (por ejemplo, caramelo de mantequilla, menta de mantequilla, chicle, uva, cereza, fresa o sus mezclas). Así, por ejemplo, es preferido incluir agentes para edulcorar o aromatizar la formulación. Los expertos ordinarios en la técnica farmacéutica sabrán cómo seleccionar agentes edulcorantes o aromatizantes aceptables.

En una realización, la composición farmacéutica comprende:

- 10 (a) de 2% a 10% en peso del Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable;
 (b) de 10% a 30% en peso de tensioactivo; y
 (c) de 60% a 90% en peso de disolvente o mezcla de disolventes; y
 en la que la composición está sustancialmente libre de lípidos, o más preferiblemente no contiene ningún lípido.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende:

- 15 (a) de 2% a 10% en peso del Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable;
 (b) de 10% a 30% en peso de Vitamina E TPGS; y
 (c) de 60% a 90% en peso de una mezcla de agua, propilenglicol y polietilenglicol 400; y
 en la que la composición está sustancialmente libre de lípidos, o más preferiblemente no contiene ningún lípido.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende:

- 20 (a) de 2% a 10% en peso del Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable;
 (b) de 10% a 30% en peso de Vitamina E TPGS; y
 (c) de 60% a 90% en peso de una mezcla de agua y polietilenglicol 400; y
 en la que la composición está sustancialmente libre de lípidos, o más preferiblemente no contiene ningún lípido.

25 Realizaciones adicionales incluyen realizaciones, en las que la composición está (1) sustancialmente libre de propilenglicol o no contiene propilenglicol, y/o (2) está sustancialmente libre de una amina o no contiene una amina.

30 Un ejemplo de una metodología para la fabricación de las invenciones es como sigue: mezclar disolventes a una temperatura de 40°C - 50°C, añadir el tensioactivo y mezclar. Después añadir la sustancia farmacéutica y mezclar hasta la disolución completa. Añadir el edulcorante disuelto en agua y mezclar. Reducir la temperatura hasta 35-37°C, añadir los aromatizantes y mezclar.

35 Las formulaciones auto-dispersantes de acuerdo con la presente invención generan soluciones micelares cuando se mezclan con medio acuoso. La formulación puede mezclarse con un medio acuoso tal como agua, zumo de fruta o similares, antes de la ingestión. La formulación puede ingerirse en forma líquida de modo que se mezclará con fluido gástrico, formando una solución micelar in situ. En ciertas circunstancias, el Compuesto (1) puede precipitar de la disolución cuando la formulación se mezcla con fluido gástrico, dando como resultado la formación de una suspensión que tiene una apariencia turbia o "lechosa".

40 Las composiciones de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento de la infección viral por hepatitis C (HCV) y puede administrarse de acuerdo con los protocolos generales que se describen en la patente de EE.UU. 7.585.845. Los médicos expertos pueden seleccionar la administración apropiada para cualquier paciente particular siguiendo las recomendaciones de administración generales encontradas en dicha publicación de patente y usando el juicio médico fundamentado, tomando en consideración la edad, la talla, el estado de salud general, severidad de la afección y otras características del paciente en cuestión que se trate.

Los Ejemplos 1-5 describen la preparación de diversas formas cristalinas del Compuesto (1)

50 Ejemplo 1 – Preparación de forma cristalina tipo A del Compuesto (1)

El Compuesto (1) amorfo (**Lote** 7, 13,80 g) se añadió a un matraz de tres bocas de 1000 ml. Se añadió al matraz etanol absoluto (248,9 g). Con agitación, se calentó el contenido del matraz a un ritmo de 60 °C/hora hasta llegar a ~ 74 °C (el sólido no se disuelve a 74 °C). A continuación se añadió a la suspensión resultante agua (257,4 g) de manera lineal a lo largo de 4 horas, con agitación y manteniendo la temperatura a 74 °C. Cuando se hubo terminado la adición de agua, se redujo linealmente la temperatura hasta la temperatura ambiente a un ritmo de 8 °C/hora, y después se mantuvo a temperatura ambiente durante 6 horas, con agitación. Se separó por filtración el sólido resultante, y se lavó con 50 ml de mezcla EtOH/agua 1/1 (peso/peso). Se secaron los sólidos húmedos en el embudo durante 30 minutos extrayendo el N₂ a través de la torta. (el análisis XRPD de esta muestra indica que el difractograma es similar al del solvato de EtOH). A continuación se secaron los sólidos a 65-70 °C bajo vacío (P = 635 mm Hg) y una pequeña corriente de nitrógeno durante 1,5 horas. Mediante XPRD se confirmó que el sólido resultante (12,6 g, rendimiento corregido 95,5 %) era Compuesto (1) de tipo A.

Ejemplo 2 - Preparación de la sal sódica de Compuesto (1) - Método 1

5 Se añadieron a un vial 2,1 g de sal sódica amorfa de Compuesto (1) y 8,90 g de acetona, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separaron por filtración las aguas madres de la suspensión, y los sólidos resultantes se secaron durante 20 minutos con flujo de nitrógeno. Se obtuvieron 1,51 g de sal sódica cristalina de Compuesto (1) en forma de un sólido.

Ejemplo 3 - Preparación de la sal sódica de Compuesto (1) - Método 2

10 Se añadieron a un reactor de 250 ml 15,6 g de Compuesto (1) tipo A, 175 ml de acetona y 3,6 ml de agua, y se calentó a 53 °C para disolver el sólido. Se añadieron al reactor 900 µl de NaOH 10,0 N, y se sembró la disolución con tipo A. Se agitó a 53 °C durante 10 minutos la disolución sembrada. Se añadió una segunda porción de 900 µl de NaOH 10,0 N, y se agitó el conjunto a 53 °C durante 30 minutos, en el transcurso de los cuales se formó una suspensión. Se enfrió la suspensión hasta 19 °C a un ritmo de enfriamiento de 15 °C por hora, y se mantuvo durante una noche a 19 °C. Se filtró la suspensión finalmente resultante, y el sólido húmedo se lavó con 15 ml de acetona. Se secó el sólido durante 1 hora a 52 °C en vacío, con una corriente de nitrógeno, y después se expuso el sólido al aire del laboratorio durante una hora. Se obtuvieron 12,1 g de sal sódica de Compuesto (1) como sólido cristalino.

20 Ejemplo 4 - Preparación de la sal sódica de Compuesto (1) - Método 3

25 Se cargaron en un reactor 25,4 kg de Compuesto (1) amorfo, 228 L de THF y 11,1 kg de NaOH (aq) al 10% en peso. Se mezclaron los componentes a 25 °C para disolver todo el sólido. Se filtró la disolución resultante, y se lavaron el reactor y el filtro con 23 L de THF. Se eliminaron 180 L de disolvente por medio de destilación atmosférica a 65 °C. Se añadieron 195 L de MIBK y se eliminaron 166 L de disolvente mediante destilación a vacío a ~ 44 °C. Se añadieron de nuevo al reactor 161 L de MIBK y 0,41 kg de agua, y se calentó su contenido a 70 °C. Se añadieron 255 g de semillas de la sal de sodio del Compuesto (1) a 70 grados C y se añadieron 1,42 L de agua en 1,5 horas. Después de añadido el agua, se mantuvo la suspensión a 70 °C durante 45 minutos, y después se enfrió hasta 45 °C en el transcurso de 1 hora. Se filtró la suspensión resultante, y se lavó con 64 L de MIBK que contenía ~0,8% en peso de agua. Se secó a 55 °C la torta húmeda para proporcionar ~ 25 Kg de sal sódica cristalina de Compuesto (1).

Ejemplo 5 - Preparación de la sal sódica de Compuesto (1) - Método 4

35 Se añadieron a un reactor 2,00 g de Compuesto (1) amorfo, 9,96 g de THF y 0,11 g de agua, y se agitó a temperatura ambiente para disolver el sólido. Se añadieron gota a gota 0,820 ml de NaOEt al 21% en peso en etanol, mientras se agitaba la disolución, para obtener la disolución A. Se añadieron a un segundo reactor 15,9 g de n-BuAc y 160 µl de agua, y se calentaron a 65 °C (disolución B). Se añadieron 2,56 g de disolución A a la disolución B, a 65 °C, y se sembró la mezcla resultante con 40 mg de siembra de sal sódica de Compuesto (1). Se dejó envejecer la mezcla sembrada a 65 °C durante 45 minutos. Se añadieron 2,56 g de disolución B a la disolución A y se envejeció durante 45 minutos, en cuatro intervalos separados. Después de la última adición y envejecimiento, se enfrió la suspensión a 50 °C en el transcurso de 1 hora, y se filtró. Se lavó la torta húmeda con 6 ml de n-BuAc que contenía 0,5% en peso de agua. El sólido final se secó a 50 °C en vacío con una pequeña corriente de nitrógeno. Se obtuvo sal sódica de Compuesto (1) como un sólido cristalino.

45 El siguiente ejemplo proporciona otros ejemplos de formulaciones farmacéuticas de la presente invención.

Ejemplo 6: Composiciones farmacéuticas de sal de sodio del Compuesto (1).

50 Se mezclaron los siguientes ingredientes en la Tabla IV, V, VI, VII, VIII y IX para formar una formulación líquida.

Tabla IV: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) que comprenden diferentes cargas de fármaco

Ingrediente	F325 % p/p	F324 % p/p	F145 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	2,2	4,4	6,3
Polietilenglicol 400	36,5	34,3	42,7
Propilenglicol	5,4	5,4	7,2
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	29,6	29,6	26,8
Agua purificada	22,4	22,4	13,4
Sucralosa	1,9	1,9	1,8
Caramelo de mantequilla	2,0	2,0	0,9
Menta de mantequilla	-	-	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0

ES 2 445 516 T3

Tabla V: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) comprendiendo diferentes relaciones de Vitamina E TPGS frente a DS

Ingrediente	F296 % p/p	F145 % p/p	F331 % p/p	F355 % p/p	F332 % p/p	F333 % p/p	F334 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	2,2	6,3	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Polietilenglicol 400	56,1	42,7	45,9	50,4	54,9	57,6	59,4
Propilenglicol	7,1	7,2	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	17,7	26,8	18,0	13,5	9,0	6,3	4,5
Agua purificada	13,3	13,4	22,4	22,4	22,4	22,4	22,4
Sucralosa	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Mantequilla de menta	0,9	0,9	-	-	-	-	-
Caramelo de mantequilla	0,9	0,9	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0	100,0	100	100	100,0	100,0
dispersión 25x en fluido gástrico (pH 1,2)	Claro	Claro	Claro	Claro	Ligeramente turbio	Ligeramente turbio	Turbio

- 5 Tabla VI: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) que comprenden diferentes combinaciones de disolventes

Tabla VII: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) que comprenden bajos niveles de agua

Ingrediente	F305 % p/p	F304 % p/p	F327 g/% p/p	F336 g% p/p	F299 g% p/p	F326 % p/p	F213 % p/p	F212 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	2,2	2,2	2,2	4,4	4,4	4,4	6,3	6,3
Polietilenglicol 400	45,1	42,4	40,8	39,7	43,0	38,5	23,1	32,0
Propilenglicol	-	6,0	7,1	-	5,7	7,1	26,8	17,9
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	32,2	30,2	28,3	29,6	28,6	28,2	26,8	26,8
Agua purificada	16,1	15,1	18,0	22,4	14,4	17,9	13,4	13,4
Sucralosa	2,2	2,1	1,8	1,9	1,9	1,9	1,8	1,8
Mantequilla de menta	1,1	1,0	0,9	-	1,0	1,0	0,9	0,9
Caramelo de mantequilla	1,1	1,0	0,9	2,0	1,0	1,0	0,9	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ingrediente	F343 % p/p	F344 % p/p	F345 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	4,4	4,4	4,4
Polietilenglicol 400	76,3	71,3	66,3
Propilenglicol	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	5	5	10
Agua purificada	5	10	10
Sucralosa	1,9	1,9	1,9
Caramelo de mantequilla	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0	100,0

Tabla VIII: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) que comprenden diferentes tensioactivos

5

Ingrediente	F170 % p/p	F172 % p/p	F340 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	6	6	6,3
Polietilenglicol 400	49,6	49,6	42,8
Propilenglicol	6,8	6,8	7,1
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	12,8	12,8	-
Cremophor EL	8,5	-	-
Cremophor RH 40	-	8,5	26,8
Agua purificada	12,8	12,8	13,4
Sucralosa	1,7	1,7	1,8
Mantequilla de menta	0,9	0,9	0,9
Caramelo de mantequilla	0,9	0,9	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0

Tabla IX: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) que comprenden aminas

Ingrediente	F383 % p/p	F382 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	4,60	4,60
Polietilenglicol 400	54,6	54,3
Propilenglicol	5,4	5,4
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	13,5	13,5
Agua purificada	17,9	17,9
Tris	0,2	0,4
Sucralosa	1,9	1,9
Caramelo de mantequilla	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0

10 Ejemplo 7: Composiciones farmacéuticas de sal de sodio del Compuesto (1).

Se mezclaron los siguientes ingredientes en la Tabla X para formar una formulación líquida.

Una muestra de 10 mL de tales composiciones se dispersó y agitó con 250 mL de fluido gástrico (pH1,2) durante 1 hora. Se midió una muestra de la dispersión resultante tanto por dispersión de luz estática o alternativamente por dispersión de luz dinámica (conocida como espectroscopia de correlación de fotones o PCS). Los resultados de la observación visual y del tamaño de partículas se muestran en la Tabla X.

15

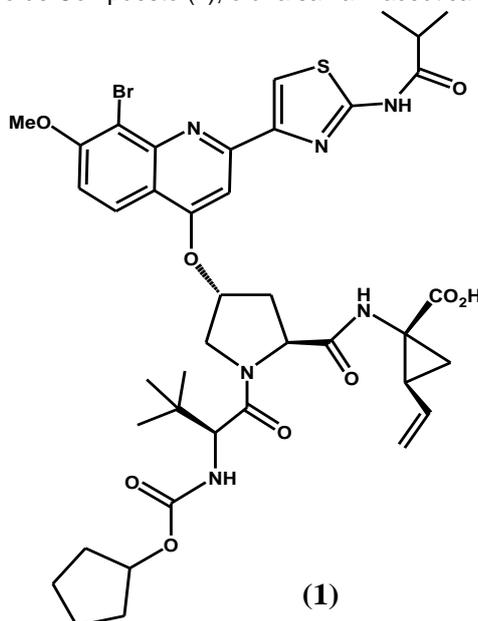
Tabla X: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) comprendiendo diferentes relaciones de Vitamina E TPGS frente a DS

ES 2 445 516 T3

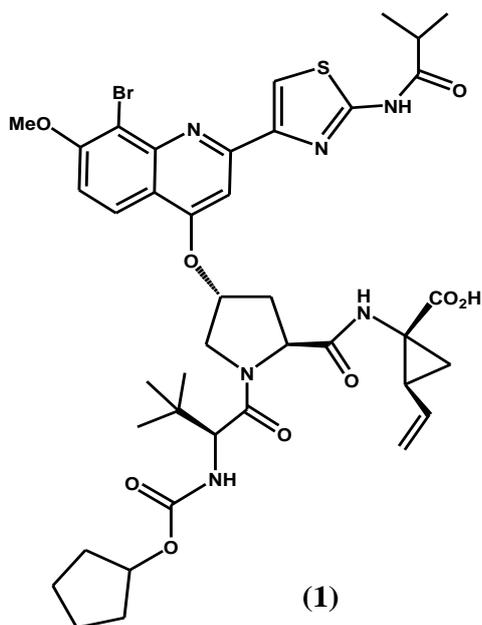
Ingrediente	F331 % p/p	F332 % p/p	F333 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	4,4	4,4	4,4
Polietilenglicol 400	45,9	54,9	57,6
Propilenglicol	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	18,0	9,0	6,3
Agua purificada	22,4	22,4	22,4
Sucralosa	1,9	1,9	1,9
Mantequilla de menta	-	-	-
Caramelo de mantequilla	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100	100,0
dispersión 25x en fluido gástrico (pH 1,2)	Claro	Ligeramente turbio	Ligeramente turbio
Tamaño promedio de partículas medido por dispersión de luz dinámica o PCS	0,064 µm	-	-
Tamaño promedio de partículas (medido por dispersión de luz estática)	-	19,21 µm	16,41 µm

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende:
 (a) menos de o igual a 4,6% en peso de Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 5 (b) al menos un 10% a 30% en peso de tensioactivo; y
 (c) al menos un 60% a 90% en peso de un disolvente farmacéuticamente aceptable;
 en donde la relación en peso de tensioactivo a Compuesto (1) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es
 mayor que o igual a 2,7;
 10 y en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos,
 y en donde la composición forma una dispersión clara que tiene un tamaño medio de partículas menor que 1 μm tras
 la dilución en fluido gástrico simulado.
- 15 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tensioactivo tiene un
 equilibrio hidrófilo/lipófilo mayor que 10.
- 20 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tensioactivo es la Vitamina E
 TPGS, un aceite de ricino polietoxilado, un aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, un éster graso de polioxietilen-
 sorbitan, un macroglicérido de caprilocaproilo o una mezcla de los mismos.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el disolvente
 farmacéuticamente aceptable es propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, triacetin, dimetil
 isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetil-acetamida o sus mezclas.
- 25 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el disolvente es una mezcla de
 agua, teniendo el polietilenglicol un peso molecular promedio mayor que 300 pero menor que 600 y propilenglicol.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica
 no contiene ningún lípido.
- 30 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica
 está sustancialmente libre de propilenglicol.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica
 está sustancialmente libre de una amina.
- 35 9. Una composición farmacéutica líquida que comprende:
 (a) menos de o igual a 6,3% en peso de Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- (b) al menos un 10% a 30% en peso de tensioactivo; y
(c) al menos un 60% a 90% en peso de un disolvente farmacéuticamente aceptable;
en donde la relación en peso de tensioactivo a Compuesto (1) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mayor que o igual a 4,3;
y en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos,
y en donde la composición forma una dispersión clara que tiene un tamaño medio de partículas menor que 1 μm tras la dilución en fluido gástrico simulado.
- 10 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el tensioactivo tiene un equilibrio hidrófilo/lipófilo mayor que 10.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el tensioactivo es Vitamina E TPGS, un aceite de ricino polietoxilado, un aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, un éster graso de polioxietilensorbitan, un macroglicérido de caprilcaproilo o una mezcla de los mismos.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, triacetin, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetil-acetamida o sus mezclas.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el disolvente es una mezcla de agua, polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio mayor de 300 pero menor de 600 y propilenglicol.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica no contiene lípido alguno.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente exenta de propilenglicol.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente exenta de una amina.