

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 367**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2010 E 10731685 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2451438**

54 Título: **Composición Farmacéutica para un Inhibidor de Proteasa del Virus de la Hepatitis C**

30 Prioridad:

07.07.2009 US 223507 P

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

02.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHEN, FENG-JING y
SCHWABE, ROBERT J.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 464 367 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 para un Inhibidor de Proteasa del Virus de la Hepatitis C

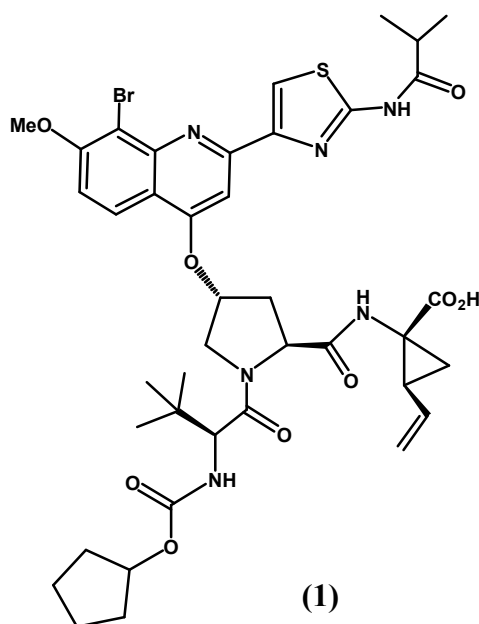
5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere, en general, a una composición farmacéutica de un inhibidor de proteasa del virus de la hepatitis C, a métodos para usar esta composición para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (VHC) y para la tratamiento de una infección por VHC.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto (1) siguiente:



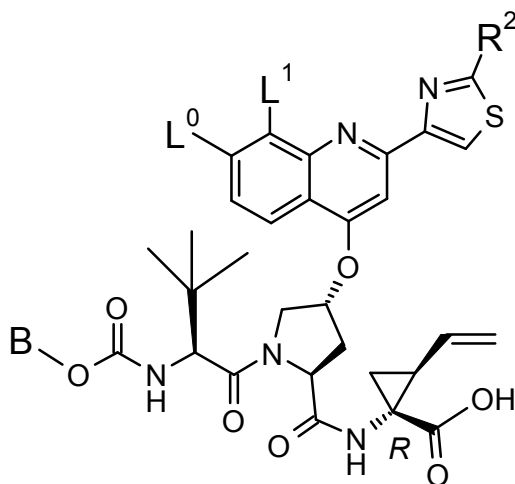
15

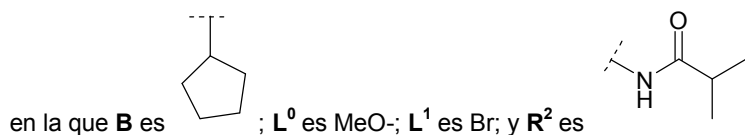
(en lo sucesivo "Compuesto (1)" o "compuesto de fórmula (1)") es conocido como un inhibidor potente y selectivo de la serina proteasa NS3 del VHC. El Compuesto (1) se incluye dentro del alcance de la serie de péptidos acíclicos de inhibidores del VHC descrita en los documentos US 6.323.180 y 7.514.557; y en la patente de Estados Unidos 7.585.845. El Compuesto (1) se describe específicamente como el Compuesto N° 1055 en la patente de Estados Unidos 7.585.845, y como el Compuesto N° 1008 en la patente de Estados Unidos 7.514.557. El Compuesto (1) puede prepararse de acuerdo con los procedimientos encontrados en las referencias citadas anteriormente. 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.

20

25

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





Un problema común entre los inhibidores de proteasa es que estos compuestos son lipófilos y tienen una baja solubilidad acuosa. Debido a la mala solubilidad acuosa, las preparaciones farmacéuticas sólidas y líquidas convencionales que contienen estos inhibidores no pueden absorberse por el paciente de una manera satisfactoria. De los diversos factores que pueden afectar a la biodisponibilidad de un fármaco cuando se administra por vía oral (que incluyen la solubilidad en agua, la absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal, la concentración de la dosificación y el efecto de primer paso), la solubilidad acuosa con frecuencia se encuentra entre los factores más importantes. Los compuestos poco solubles en agua con frecuencia presentan una absorción errática o incompleta en el tracto digestivo, y por lo tanto producen una respuesta menor que la deseable.

El compuesto (1) es zwitteriónico y es capaz de formar sales con bases y ácidos fuertes. Intentos de identificar sales de dicho compuesto en formas sólidas, lo cual mejoraría sustancialmente la solubilidad acuosa y por lo tanto la biodisponibilidad, no han sido satisfactorios. Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas del Compuesto (1) que tengan mejor biodisponibilidad.

Previamente se han presentado métodos de formulación de ciertos compuestos macrocíclicos lipófilos en formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, Cavanak, Patente de Estados Unidos N° 4.388.307, describe la preparación de formulaciones emulsionadas de ciclosporinas disponibles en el mercado, y Hauer et. al, Patente de Estados Unidos N° 5.342.625, y Meizner et al. documento WO 93/20833 describen la preparación de microemulsiones de ciclosporina y pre-concentrados de microemulsión. Komiya et. al, Patente de Estados Unidos N° 5.504.068, describen además la preparación de una formulación tópica mejorada de ciclosporina.

Ejemplos de formulaciones "auto-emulsionantes" de compuestos lipófilos incluyen Lipari et al, documento WO 96/36316, que describen un pre-concentrado auto-emulsionante que comprende un compuesto lipófilo, succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS) y una fase lipófila. Gao et al., Patente de Estados Unidos N° 6.121.313 describen una formulación auto-emulsionante de un inhibidor de proteasa de piranona que comprende el compuesto de piranona, una mezcla de mono- y di-glicéridos, uno o más disolventes y uno o más tensioactivos, y Gao et al, en la Patente de Estados Unidos N° 6.231.887 B1 describen una formulación auto-emulsionante de un inhibidor de proteasa de piranona que comprende el compuesto de piranona, una amina, uno o más disolventes y uno o más tensioactivos. Crison et al. Patente de Estados Unidos N° 5.993.858 describe una formulación de excipiente auto-microemulsionante que comprende una emulsión que incluye un aceite u otro material lipídico, un tensioactivo y un co-tensioactivo hidrófilo.

Patel et al. Patente de Estados Unidos N° 6.294.192 y 6.451.339, describe composiciones para la administración de un agente terapéutico hidrófobo que comprende un vehículo formado a partir de una combinación de un tensioactivo hidrófilo y un tensioactivo hidrófobo. Aylwin et al. Patente de Estados Unidos N° 6.652.880 describe una composición farmacéutica líquida en la que el ingrediente activo se disuelve en un vehículo líquido que comprende un glicérido de un ácido graso de cadena larga y un tensioactivo lipófilo.

También se ha desarrollado un sistema de liberación de fármaco auto-emulsionante (SEDDS) para ciertos compuestos anti-VHC, como se describe en las Patentes de Estados Unidos 6.828.301 y 7.157.424 y en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2004/0033959. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad en la técnica de una formulación farmacéutica del Compuesto (1) que esté suficientemente optimizada, sea suficientemente estable y esté biodisponible.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención soluciona los problemas mencionados anteriormente proporcionando una composición farmacéutica basada en lípidos del Compuesto (1), adecuada para la administración oral a través de una cápsula rellena de líquido o semisólido. Las composiciones farmacéuticas basadas en lípidos de la presente invención constituyen un tipo de sistema de liberación de fármaco auto-emulsionante (en lo sucesivo "SEDDS"), y presentan una estabilidad y biodisponibilidad aceptables y por lo tanto son particularmente adecuadas para la liberación terapéutica del Compuesto (1).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más lípidos y tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de la presente invención opcionalmente pueden incluir uno o más ingredientes adicionales, por ejemplo, disolventes hidrófilos, agentes solidificantes, antioxidantes, etc., farmacéuticamente aceptables, como se ha analizará con más detalle a continuación. Las composiciones farmacéuticas son líquidas o semisólidas y preferiblemente se encapsulan en una cápsula para administración oral.

Otro aspecto importante de la presente invención implica un método para tratar una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero por medio de la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** muestra los resultados de un ensayo de disolución *in vitro* de tres formulaciones de acuerdo con la presente invención, que representa la cantidad en porcentaje de sal de Na del Compuesto (1) liberada/disuelta en función del tiempo.

10 La **Figura 2** muestra las concentraciones plasmáticas medias del Compuesto (1) en seis perros después de la dosificación de cinco formulaciones diferentes de sal de Na del Compuesto (1).

15 La **Figura 3** muestra las concentraciones plasmáticas medias del Compuesto (1) en tres perros después de la dosificación de cinco formulaciones diferentes de sal de Na del Compuesto (1).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Definición de expresiones y convenciones usadas

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria deben tener el significado que les dan los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto. Sin embargo, tal como se utilizan en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y a ello se adhieren los siguientes convenios.

25 El término "aproximadamente" significa dentro de 20%, preferentemente dentro de 10% y más preferentemente dentro de 5% de un valor o intervalo determinado. Por ejemplo, "aproximadamente 10%" significa entre 8% y 12%, preferentemente entre 9% y 11% y más preferentemente entre 9,5% y 10,5%. Cuando el término "aproximadamente" está asociado con un intervalo de valores, por ejemplo, "de aproximadamente X a Y", se entiende que el término "aproximadamente" modifica tanto el valor inferior (X) como el valor superior (Y) del intervalo mencionado. Por ejemplo, "entre aproximadamente 0,1 y 10%" es equivalente a "de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%".

35 Todos los porcentajes mencionados para cantidades de ingredientes en las composiciones son porcentajes en peso con respecto a la composición entera.

40 La expresión "farmacéuticamente aceptable" con respecto a una sustancia, tal como se usa en la presente documento significa que la sustancia es, dentro del alcance de un criterio médico razonable, adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebida, en proporción con una relación de beneficios/riesgo razonable, y eficaz para el uso deseado cuando la sustancia se usa en una composición farmacéutica.

45 El término "semisólido" significa un material que ni es sólido (comportamiento elástico) ni es líquido (comportamiento viscoso) y posee las características de viscosidad y elasticidad. Los ejemplos de materiales semisólidos incluyen geles, pomadas, cremas y líquidos altamente viscosos.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en un paciente, e incluyen:

- 50
- (i) la prevención de que aparezca la infección por el virus de la hepatitis C en un paciente, en particular cuando dicho paciente está predispuesto a dicha patología pero aún no se le ha diagnosticado;
 - (ii) la inhibición o mejoría de la infección por virus de la hepatitis C, es decir, la detección o ralentización de su desarrollo; o
 - (iii) el alivio de la infección por el virus de la hepatitis C, es decir, la regresión o cura de la patología.

55 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse rutinariamente por un experto habitual en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta descripción.

60 Realizaciones preferidas de la invención

65 Como realización general de la presente invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más lípidos farmacéuticamente aceptables y uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables. En una realización más específica, la composición farmacéutica consiste esencialmente en un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, uno o más lípidos farmacéuticamente aceptables y uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables.

Compuesto (1)

El Compuesto (1) puede usarse en su forma libre o en forma de su sal farmacéuticamente aceptable. La expresión sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal de un Compuesto (1) que es, dentro del alcance de un criterio médico razonable, adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, en proporción a una relación de beneficios/riesgos razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite y eficaz para el uso para el que está destinada.

La expresión incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas, por ejemplo en S. M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pág. 1-19 y en la Patente de Estados Unidos 7.585.845.

Una forma particularmente preferida del Compuesto (1) a usar en la composición de la presente invención es la forma de sal de sodio del Compuesto (1). Se proporcionan métodos para fabricar la forma de sal de sodio cristalina en la sección de Ejemplos del presente documento. La sal del sodio del Compuesto (1) podría ser cristalina, amorfa o mezclas de las mismas. También podría ser un polimorfo diferente de la sustancia farmacéutica cristalina actual como se describe en el presente documento. La sustancia farmacéutica del Compuesto (1) puede usarse directamente tal cual o puede someterse a un proceso apropiado para (1) reducir el grado de aglomeración de las partículas de sustancia farmacéutica y/o (2) reducir la distribución del tamaño de partículas de las partículas primarias de la sustancia farmacéutica. El proceso podría ser tamizado, desaglomeración, trituración en molino de impacto, trituración en molino de chorro o combinaciones de los mismos para reducir el tiempo de mezcla de la fabricación del material de relleno para la encapsulación.

La cantidad del ingrediente activo del Compuesto (1) que puede estar presente en la composición del sistema basado en lípidos puede variar ampliamente o puede ajustarse ampliamente dependiendo de la vía de administración deseada, la potencia del ingrediente activo particular que se use, la gravedad de la infección por el virus de la hepatitis C y la concentración requerida. En una realización particular, el compuesto de fórmula (1) está presente en el sistema basado en lípidos en una cantidad de aproximadamente 1% a 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5% a 30% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 10% a 20% en peso.

Material lipídico

Como es bien conocido en la técnica, un parámetro empírico usado comúnmente para caracterizar la hidrofilia e hidrofobia relativa de los compuestos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor "HLB"). Los tensioactivos con valores de HLB menores son más hidrófobos, tienen mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores de HLB mayores son más hidrófilos y tienen mayor solubilidad en soluciones acuosas. Usando los valores de HLB como una guía en general, los tensioactivos hidrófilos se consideran generalmente los compuestos que tienen un valor de HLB mayor de aproximadamente 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los que la escala de HLB no es aplicable en términos generales. De forma similar, los tensioactivos hidrófobos son compuestos que tienen un valor de HLB menor de aproximadamente 10.

Lípidos farmacéuticamente aceptables útiles en la composición de la presente invención incluyen cualquier material lipófilo que tenga un equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor de "HLB") menor o igual a 10 ($HLB \leq 10$) dentro de una solubilidad en agua limitada. Ejemplos de lípidos farmacéuticamente aceptables que son útiles incluyen un amplio espectro de materiales inmiscibles con agua tales como, por ejemplo, ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el lípido farmacéuticamente aceptable se selecciona entre: monoglicéridos de ácidos grasos caprílicos y cápricos, diglicéridos de ácidos grasos caprílicos y cápricos y mezclas de los mismos (por ejemplo CAPMUL[®] MCM de Abitech Corp.).

La cantidad de lípido en la composición puede variar en un amplio intervalo y la cantidad óptima para una composición particular dependerá del tipo y cantidad de los demás ingredientes en la composición como puede determinarse por el técnico farmacéutico experto. En general, sin embargo, el lípido farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 20% a 70% en peso, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 30% a 60% en peso, o en una cantidad de aproximadamente 40% a 50% en peso.

Tensioactivo hidrófilo

Para facilitar la auto-emulsión, la composición de la presente invención incluye un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB mayor o igual a 10 ($HLB \geq 10$) con una buena miscibilidad con agua. Ejemplos de tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables que son útiles incluyen aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácido graso de sorbitol polietoxilado (por ejemplo, Tween 80), sales biliares, lecitinas y mezclas de los mismos. Los tensioactivos preferidos incluyen succinato de tocoferil polietilenglicol (Vitamina E TPGS), polioxil 40-aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH40), y polioxil 35

aceite de ricino (Cremophor EL), y mezclas de los mismos.

La cantidad de tensioactivos hidrófilos en la composición también puede variar en un amplio intervalo y la cantidad óptima para una composición particular dependerá del tipo y cantidad de los demás ingredientes en la composición, como puede determinarse por el técnico farmacéutico experto. El tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable preferiblemente está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 70% en peso, preferiblemente de aproximadamente 20% a 50% en peso, y más preferiblemente de 25% a 35% en peso.

Disolvente hidrófilo

La composición de la presente invención opcionalmente puede comprender además un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable para: (1) mejorar la solubilidad de la sustancia farmacéutica activa y prevenir su precipitación de la formulación, (2) reducir el tiempo de mezcla de la composición de relleno líquida durante la fabricación para la encapsulación en cápsulas y/o (3) mejorar la dispersibilidad acuosa de la formulación. Ejemplos de disolventes hidrófilos que pueden usarse incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetil acetamida, agua o mezclas de los mismos. Disolventes hidrófilos preferidos incluyen propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 400), etanol, agua y mezclas de los mismos.

La cantidad de disolvente en la composición también puede variar en un amplio intervalo y la cantidad óptima para una composición particular dependerá del tipo y cantidad de los demás ingredientes en la composición como puede determinarse fácilmente por el experto. En general, sin embargo, el disolvente o disolventes están presentes en una cantidad de hasta aproximadamente 30% en peso, preferiblemente de hasta 15% en peso.

Agente de Solidificación

La composición de la presente invención opcionalmente puede comprender además un agente de solidificación para convertir la formulación líquida en un semisólido después de la encapsulación en cápsulas duras de dos piezas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de HPMC). Ejemplos de agentes de solidificación que pueden usarse incluyen polietilenglicoles, poloxámeros, polivinilpirrolidonas, poli(alcoholes vinílicos), derivados de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos, azúcares, polioles y mezclas de los mismos. Ejemplos preferidos específicos incluyen PEG de alto peso molecular incluyendo PEG3350, PEG6000, PEG8000, poloxámeros o mezclas de los mismos. La inclusión de un agente de solidificación es particularmente útil para composiciones que contienen propilenglicol o etanol para reducir la actividad del plastificante de gelatina de migración desde el relleno líquido a la cubierta de la cápsula mejorando de esta manera la estabilidad física con respecto al reblandecimiento y deformación de la forma de dosificación. Por otra parte, esta estrategia también es útil para composiciones que comprenden PEG400 para reducir la higroscopicidad del relleno y la fragilidad de la cápsula. Cuando se usa en la composición, el agente de solidificación preferiblemente está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20% en peso.

Ingredientes Opcionales Adicionales

Si se desea, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden incluir además aditivos farmacéuticos convencionales cuando sea necesario o deseable para obtener una formulación adecuada, tales como antioxidantes, lubricantes, disgregantes, conservantes, tampones, estabilizantes, eliminadores, agentes espesantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, fragancias, etc. Los aditivos adicionales que pueden ser útiles en las composiciones de la invención se describen en Llinas-Brunet et al., Patente de Estados Unidos N° 6.323.180 B1.

En una realización preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención contienen además uno o más antioxidantes. Los antioxidantes preferidos incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, sales sulfátido, ácido cítrico, galato de propilo, dl-alfa-tocoferol, palmitato de ascorbilo, BHT o BHA. Si está presente, el antioxidante generalmente está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a 1% en peso.

En otra realización preferida, la composición de la presente invención puede comprender además un eliminador de carbonilo activo (por ejemplo, aldehidos y cetonas) (por ejemplo, aminas incluyendo TRIS y meglumina) para reducir la reticulación de cápsulas de gelatina que podría afectar de manera adversa a la liberación de la formulación de la forma de dosificación.

Estabilizantes que pueden usarse pueden incluir, por ejemplo, algunos agentes alcalinos, incluyendo aminas, que elevan el pH aparente de la formulación de relleno.

Realizaciones Preferidas Adicionales

En realizaciones adicionales, la composición de la presente invención se caracteriza por no incluir (o tener sólo cantidades limitadas de) una o más clases de materiales que pueden incluirse típicamente en formulaciones

farmacéuticas. En el contexto de las descripciones proporcionadas a continuación, la frase "sustancialmente exento de" un cierto material generalmente significa que la formulación no contiene más que una cantidad muy pequeña del material, por ejemplo no más de 1% en peso, preferiblemente no más de 0,5%, e incluso más preferiblemente no más de 0,1% en peso.

- 5 La composición de la presente invención puede caracterizarse por una o más de las siguientes características:
- (1) carecer sustancialmente de cualquier compuesto de amina, o no contener ningún compuesto de amina;
 - (2) carecer sustancialmente de cualquier compuesto de alcohol, o no contener ningún compuesto de alcohol;
 - 10 (3) carecer sustancialmente de cualquier compuesto de triglicérido, o no contener ningún triglicérido;
 - (4) carecer sustancialmente de cualquier glicérido de un ácido graso de cadena larga o no contener ninguno de estos glicéridos;
 - (5) carecer sustancialmente de cualquier compuesto tensioactivo adicional o no contener ningún compuesto tensioactivo adicional;

15 Una realización particular de la composición de acuerdo con la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o consiste esencialmente en):

- (a) de aproximadamente 5% a 30% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 20 (b) de aproximadamente 30% a 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
- (c) de aproximadamente 20% a 50% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
- (d) opcionalmente hasta aproximadamente 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

25 Una realización particular adicional de la composición de acuerdo con la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o consiste esencialmente en):

- (a) de aproximadamente 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de aproximadamente 40% a 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
- 30 (c) de aproximadamente 25% a 35% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
- (c) de aproximadamente 5% a 15% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

35 Una realización particular adicional de la composición de acuerdo con la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o consiste esencialmente en):

- (a) de aproximadamente 5% a 30% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de aproximadamente 30% a 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos;
- 40 (c) de aproximadamente 20% a 50% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles, polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitinas y mezclas de los mismos;
- 45 (d) opcionalmente hasta aproximadamente 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetil acetamida, agua o mezclas de los mismos.

50 Una realización particular adicional de la composición de acuerdo con la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o consiste esencialmente en):

- (a) de aproximadamente 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (1) en forma de la sal de sodio;
- (b) de aproximadamente 40% a 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre monoglicéridos de ácidos grasos caprílico y cáprico; diglicéridos de ácidos grasos caprílico y cáprico y mezclas de los mismos;
- 55 (c) de aproximadamente 25% a 35% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre succinato de tocoferil polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40-aceite de ricino hidrogenado y polioxil 35 aceite de ricino y mezclas de los mismos;
- 60 (d) de aproximadamente 5% a 10% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polietilenglicol, etanol, agua y mezclas de los mismos.

Método de Fabricación y Encapsulación

65 La composición de la presente invención puede prepararse de una manera convencional, por ejemplo, por un método que comprende mezclar los componentes líquidos entre sí, por ejemplo, el o los lípidos, tensioactivos y

disolventes farmacéuticamente aceptables; opcionalmente calentando la mezcla obtenida si es necesario para fundir suficientemente uno o más de los componentes de la mezcla; añadir el compuesto de fórmula (1) a la mezcla resultante y mezclar adicionalmente hasta que se solubiliza todo o sustancialmente todo el compuesto de fórmula I, por ejemplo, hasta que la solución es visualmente transparente. Este método de preparación de la composición constituye otro aspecto de la presente invención.

La solución de relleno resultante después se formula en la forma de dosificación deseada, por ejemplo, cápsula, incluyendo cápsulas de cubierta dura o de gel blando (por ejemplo, cápsulas de gelatina duras o blandas), por medio de una tecnología de fabricación conocida. Los ejemplos de cápsulas de gelatina blanda que pueden usarse incluyen los descritos en el documento EP 649651 B1 y en la Patente de Estados Unidos 5.985.321.

En una realización particularmente preferida, la composición de la presente invención se encapsula en cápsulas elásticas blandas, por ejemplo cápsulas de gelatina blanda y otras cápsulas blandas que no son de origen animal. Como la composición puede carecer sustancialmente de disolvente polar, puede ofrecer la ventaja de usar una composición de gel convencional lista para su uso para la cubierta de la cápsula o un desarrollo sencillo de un nuevo gel para la cubierta de la cápsula para minimizar los desafíos y costes del desarrollo. Como una cápsula blanda puede soportar un mayor volumen de relleno, la composición de la presente invención tendrá la ventaja de proporcionar una mayor carga de fármaco.

Debe indicarse que la composición de la presente invención puede comprender además agua intrínseca a la sustancia farmacéutica, excipientes (en particular de tensioactivos de disolventes que son de naturaleza hidrófila) y generada durante el proceso de encapsulación. Particularmente durante la encapsulación de la formulación de relleno con cápsulas de gelatina blanda, grandes cantidades de humedad pueden migrar al interior de la formulación de relleno desde las cintas de gelatina húmedas. Es importante retirar todo el exceso de humedad de la composición de relleno usando un proceso de secado apropiado para evitar cualquier precipitación y degradación hidrolítica de la sustancia farmacéutica y el reblandecimiento excesivo de la cápsula. Típicamente, las cápsulas de gelatina blanda terminadas de la presente invención no deben comprender más de 5% en peso y más preferiblemente no más de 3% en peso de agua en la formulación de relleno.

Uno de los descubrimientos importantes en la relación con las composiciones de la presente invención es que la solubilidad de sal de sodio del Compuesto (1) aumenta según se reduce la temperatura. Esta propiedad inesperada ofrece una oportunidad única de mejorar la estabilidad del producto farmacéutico por almacenamiento en frío (por ejemplo, refrigeración) sin el problema de la posible precipitación del fármaco a una temperatura inferior. Como resultado, las composiciones de la presente invención tienen una ventaja inesperada en el desarrollo del envasado que permite usar un amplia serie de materiales de envasado.

Métodos de uso terapéutico

Los compuestos de fórmula (1) son eficaces como inhibidores de la proteasa del VHC y estos compuestos y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, por lo tanto, son útiles para inhibir la replicación del VHC y en el tratamiento de la infección por VHC en un mamífero. Por lo tanto, la presente invención también se refiere al tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Niveles de dosificación de los compuestos de fórmula (1) y diversos regímenes de tratamiento en la monoterapia para la prevención y tratamiento de la infección por el VHC son como se indica en la Patente de Estados Unidos 7.585.845. Como apreciará el experto en la materia, sin embargo, es posible utilizar menores dosificaciones con las composiciones de la presente invención dependiendo del nivel de mejora de biodisponibilidad. También es posible una terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales como se describe con detalle en la Patente de Estados Unidos 7.585.845. El agente o agentes adicionales puede combinarse con los compuestos de esta invención para crear una sola forma de dosificación, o como alternativa, este o estos agentes adicionales pueden administrarse por separado a un mamífero como parte de una forma de dosificación múltiple. Una cantidad terapéuticamente eficaz apropiada de la composición farmacéutica a administrar puede determinarse rutinariamente por un experto habitual en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta descripción.

Para que esta invención pueda entenderse mejor, se presentan los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen el objetivo de ilustrar realizaciones de esta invención y de ninguna manera deben considerarse limitantes del alcance de la invención.

Características del Producto Farmacéutico

El sistema de administración de fármaco basado en lípidos de la presente invención se seleccionó debido a la naturaleza lipófila de la sal de sodio del Compuesto (1). Las formulaciones SEDDS (sistema de administración de fármaco auto-emulsionante) basadas en lípidos pueden solucionar la absorción limitada por la solubilidad. Como la sustancia farmacéutica está en solución en la forma de dosificación y se mantiene en solución después del contacto

con el medio acuoso debido a las propiedades auto-emulsionantes de la formulación, la absorción no está limitada por la velocidad de disolución.

Se ha desarrollado una formulación de cápsula de gelatina blanda rellena de líquido de acuerdo con la presente invención para uso en ensayos clínicos. Los atributos de comportamiento importantes incluyen:

- la biodisponibilidad (liberación rápida durante la disolución *in vitro*; absorción comparable en perros al polvo previo para formulaciones de solución oral)
- estabilidad (estabilidad química y física demostrada de la forma de dosificación en condiciones de almacenamiento a largo plazo ICH, 25°C/60%HR)
- facilidad de fabricación (tamaños de lotes de hasta 25 kg posibles para soportar los requisitos del ensayo)

En la sección de Ejemplos del presente documento se proporcionan datos que demuestran las características superiores de estabilidad y biodisponibilidad de la formulación de cápsula de la presente invención.

La claridad óptica de las formulaciones de la presente invención se observó visualmente y se midió espectroscópicamente. Las formulaciones de relleno se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 1 proporcionado a continuación (así como las formulaciones correspondientes de vehículo y placebo), y se diluyeron hasta soluciones de 100 veces en medio acuoso. La absorbancia de cada solución se midió a 400 nm y 450 nm, usando un patrón de agua purificada, y los resultados detallados se proporcionan en la sección de Ejemplos del presente documento. Los resultados demuestran absorbancias de las dispersiones en el intervalo de 2,36 a 2,99 a 400 nm de 0,35 a 2,96 a 450 nm. Por consiguiente, una realización adicional se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en la que después de la dilución con una solución acuosa a una relación entre solución acuosa y composición de 100:1 en peso, la composición forma una dispersión acuosa que tiene una absorbancia mayor de aproximadamente 1,0 a una longitud de onda de aproximadamente 400 nm, y preferiblemente mayor de aproximadamente 2,0 a una longitud de onda de aproximadamente 400 nm.

Ejemplos

Se fabricaron tres formulaciones de relleno líquidas diferentes, dos de las cuales se encapsularon en cápsulas de gel blanda (SGC) y una encapsuló en una cápsula de cubierta dura (HSC).

Ejemplo 1 - Formulación N° 1 de Cápsula de Gel Blando

La composición de la formulación de relleno líquida:

Ingrediente	Monografía	Funcionalidad	% p/p
Sal de Na del Compuesto (1)		API	15,0
Mono-, Diglicéridos de Ácido Caprílico/Cáprico (Capmul® MCM)		Lípido	46,3
Polioxil 35 aceite de ricino (Cremophor® EL)	NF	Tensioactivo	30,8
Propilenglicol	USP	Disolvente	7,7
DL- α -tocoferol	USP	Antioxidante	0,2
Total			100,0

Se prepararon dos formulaciones de producto farmacéutico de cápsula de gel blando específicas de acuerdo con la formulación N° 1 general anterior, un producto de 40 mg y un producto de 120 mg:

Ingrediente	Función	40 mg	120 mg
		mg/cápsula	mg/cápsula
Sal de Na del Compuesto (1) (triturado)	Sustancia farmacéutica	42,30 ¹	126,90 ²
Mono/Diglicéridos de Ácido Caprílico/Cáprico	Fase de lípido	130,57	391,70
Polioxil 35 Aceite de ricino (NF) Macrogolglicerol Ricinoleato (Ph. Eur.)	Tensioactivo	86,86	260,57
Propilenglicol	Disolvente	21,71	65,14
Vitamina E (dl-alfa tocoferol) (USP) All-rac-alfa-tocoferol (Ph. Eur.)	Antioxidante	0,56	1,69
Nitrógeno ³	Adyuvante de procesamiento	c.s.	c.s.
Peso de relleno total		282,00	846,00
Cubierta de cápsula de gelatina blanda	Cubierta	280 ⁴	590 ⁵
Peso húmedo de cápsula total		562	1436
Peso seco de cápsula total		480	1250

¹ 42,30 mg de sal de Na del Compuesto (1) es equivalente a 40,0 mg del resto activo.

² 126,90 mg de sal de Na del Compuesto (1) es equivalente a 120,0 mg del resto activo.

³ El nitrógeno se usa como adyuvante de procesamiento y no aparece en el producto final.

5 ⁴ El peso aproximado de la cubierta de la cápsula antes del secado y acabado es de 280 mg. El peso aproximado de la cubierta de la cápsula después del secado y acabado es de 198 mg.

⁵ El peso aproximado de la cubierta de la cápsula antes del secado y acabado es de 590 mg. El peso aproximado de la cubierta de la cápsula después del secado y acabado es de 404 mg.

10 **Ejemplo 2 - Formulación N° 2 de Cápsula de Gel Blando**

La composición de la formulación de relleno líquida:

Ingrediente	Monografía	Funcionalidad	% p/p
Sal de Na del Compuesto (1)		API	15,0
Mono-, Diglicéridos de Ácido Caprílico/Cáprico (Capmul® MCM)		Lípido	42,4
Polioxil 35 aceite de ricino (Cremophor® EL)	NF	Tensioactivo	33,9
Propilenglicol	USP	Disolvente	-
ácido oleico		Lípido	8,5
DL- α -tocoferol	USP	Antioxidante	0,2
Total			100,0

15 Se preparó una formulación de producto farmacéutico de cápsula de gel de blando de 150 mg específica de acuerdo con la fórmula general anterior.

Ejemplo 3 - Formulación N° 3 de Cápsula de Cubierta Dura

20 La composición de la formulación de relleno líquida:

Ingrediente	Monografía	Funcionalidad	% p/p
Sal de Na del Compuesto (1)		API	20,0
Mono-, Diglicéridos de Ácido Caprílico/Cáprico (Capmul® MCM)		Lípido	53,8
Polioxil 35 aceite de ricino (Cremophor® EL)	NF	Tensioactivo	23,0
Propilenglicol	USP	Disolvente	3,0
DL- α -tocoferol	USP	Antioxidante	0,2
Total			100,0

Se preparo una formulación de producto farmacéutico de cápsula de cubierta dura de 150 mg específica de acuerdo con la fórmula general anterior.

Preparación de formulaciones 1-3:

La sustancia farmacéutica se tritura en un molino de chorro para eliminar los agregados grandes de manera que el tiempo de mezcla para la fabricación del material de relleno sea consistente y razonablemente corta. La distribución diana de tamaño de partículas de la sustancia farmacéutica es reducir el x90 (v/v) a no más de 10 micrómetros y el x98 (v/v) a no más de 20 micrómetros como se mide por Sympatec. Todos los excipientes en la formulación de relleno se combinan en un recipiente de mezcla y se mezclan hasta la uniformidad antes de añadir la sustancia farmacéutica. Después de la adición de la sustancia farmacéutica, la mezcla continua hasta que la solución de relleno es transparente por inspección visual. A lo largo de la preparación se usa una atmósfera de nitrógeno sobre la solución de relleno como práctica convencional. La solución de relleno se pasa a través de un filtro para retirar cualquier partícula extraña. La encapsulación del material de relleno filtrado en cápsula se realiza utilizando la tecnología y los controles en proceso convencionales de las cápsulas de gelatina blanda o de gelatina dura. Las cápsulas rellenas se secan y después se lavan con una solución de acabado/lavado antes del envasado dando como resultado cápsulas brillantes y farmacéuticamente elegantes.

Ejemplo 4 - Estudios de Estabilidad Química

La estabilidad se ha evaluado en una formulación prototipo de una cápsula de mayor concentración (150 mg, con respecto a la sal de sodio) con las mismas cantidades relativas de excipientes de relleno y una formulación de gel como la Formulación N° 1 (Ejemplo 1) y que es cualitativamente igual a la Formulación N° 1. No se detectó ningún cambio significativo en el ensayo o en perfil de impurezas después de 12 meses a 25°C/60%HR o 30°C/70%HR.

Ejemplo 5 - Estudios de Disolución y Biodisponibilidad

Se ha usado un método de disolución *in vitro* para evaluar la formulaciones 1-3. Los resultados demuestran la liberación de la formulación de relleno de la cápsula y la dispersión de la sustancia farmacéutica en el sistema de liberación de fármaco auto-emulsionante basado en lípidos tras el contacto con el medio acuoso. Véase la **Figura 1**. El ensayo de disolución se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo: 2 cápsula de 150 mg para cada formulación; realizado en 500 ml de solución de tampón acetato pH 4,5 por recipiente; 100 rpm, cestas a 37° C.

Además, la biodisponibilidad de las cápsulas de formulación SEDDS se ha demostrado *in vivo* en perros, mostrando una absorción comparable a formulaciones de solución oral de "polvo en frasco" anteriores que se ha demostrado que da como resultado una exposición suficiente en estudios clínicos humanos. A continuación se proporcionan el protocolo y los resultados de estos estudios *in vivo*.

Estudio de Formulación Cruzada de Cinco Vías en Perros Beagle

Animales/Diseño: 6 perros beagle macho en un diseño cruzado. Hubo un periodo de eliminación de una semana entre las visitas 1 y 2 y las visitas 3 y 4. Hubo una eliminación de dos semanas entre las visitas 2 y 3 y las visitas 4 y 5.

Pretratamiento: Pentagastrina a 6 µg/kg IM una hora antes de la dosificación con formulaciones:

Estado de alimentación: en ayunas durante una noche (alimentados después de un tiempo de 4 horas)

Formulaciones:

A— Fase solución oral de polvo en frasco (PIB), dosis 150 mg, 48 mg/ml
 B— Fase Ib/II solución oral de polvo en frasco (PIB), dosis 150 mg, 48 mg/ml
 C— Formulación N° 1 cápsula SGC 1, dosis 150 mg
 D— Formulación N° 2 cápsula SGC 2, dosis 150 mg
 E— Formulación N° 3 cápsula HGC, dosis 150 mg

Dosificación: Las soluciones orales PIB de fase Ia y Ib/II se formularon con 48 mg/ml de sal de Na del Compuesto (1). Los perros recibieron la dosis a un volumen de aproximadamente 3,13 mL (dosis de 150 mg) seguido de 50 mL de agua por medio de una sonda. Las formulaciones C, D y E se formularon para que contuvieran 150 mg de sal de Na del Compuesto (1) en cada cápsula. Los perros recibieron una cápsula seguida de 50 mL de agua a través de una sonda.

Extracción de muestra de sangre: Se extrajeron muestras de sangre (~2 ml) antes de la dosis, y 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 30 y 48 h después de la dosis.

Anticoagulante: Li-Heparina

Tabla 1. Compendio de Parámetros farmacocinéticos del Compuesto (1) en Perros Beagle (n = 6) después de la Administración Oral de Sal de Na del Compuesto (1) en Cinco Formulaciones Diferentes^a

Parámetro PK	Formulación				
	A	B	C	D	E
C _{máx} (ng/ml)	6.271 (57)	6.326 (43)	7.391 (50)	10.394 (30)	8.036 (42)
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/ml)	33.980 (70)	33.523 (57)	45.565 (55)	57.485 (35)	43.647 (52)
t _{máx} (h)	3 (2-3)	2 (0,67-2)	3,5 (1,5-24)	3 (2-4)	2,5 (1-4)

^a Los datos se presentan como media (%RSD) excepto para el valor de t_{máx} que se presenta como mediana (intervalo). La tabla incluye los datos de todos los perros independientemente de la emesis.

Las concentraciones plasmáticas medias correspondientes del Compuesto (1) en todos los perros después de la dosificación con las cinco formulaciones diferentes de sal de Na del Compuesto (1) (n = 6) se muestran en la **Figura 2**.

Tabla 2. Resumen de Parámetros Farmacocinéticos del Compuesto (1) en Perros Beagle (n = 3) después de la Administración Oral de Sal de Na del Compuesto (1) en Cinco Formulaciones Diferentes^a

Parámetro PK	Formulación				
	A	B	C	D	E
C _{máx} (ng/ml)	8.315 (35)	8.416 (21)	9.846 (19)	12.744 (15)	9.707 (30)
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/ml)	47.336 (58)	42.623 (35)	65.399 (25)	72.894 (16)	48.214 (11)
t _{máx} (h)	3 (2-3)	2 (1,5-2)	4 (2-6)	3 (2-4)	3 (2-4)

^a Los datos se presentan como media (%RSD) excepto para el valor de t_{máx} que se presenta como mediana (intervalo). La tabla excluye todos los datos de todas las formulaciones para los perros que vomitaron; 1494, 1912, 1916.

Las concentraciones plasmáticas medias correspondientes del Compuesto (1) en los tres perros después de la dosificación con las cinco formulaciones diferentes de sal de Na del Compuesto (1) (n = 3) se muestran en la **Figura 3**.

Ejemplo 6 - Estudios de Claridad Óptica

La claridad óptica de las formulaciones de la presente invención se observó visualmente y se midió espectroscópicamente. Las formulaciones de relleno se prepararon de acuerdo con la Formulación N° 1 (Ejemplo 1), así como las formulaciones correspondientes de vehículo y placebo, y cada una se diluyó hasta soluciones de 100 veces en tres medios acuosos diferentes a diferentes niveles de pH. La absorbancia de cada solución se midió tanto inmediatamente como después de 30 minutos a 400 nm y 450 nm, usando un patrón de agua purificada, y los resultados detallados se proporcionan más adelante. Los resultados demuestran absorbancias de las dispersiones resultantes en el intervalo de 2,36 a 2,99 a 400 nm y de 0,35 a 2,96 a 450 nm.

Formulaciones:

% diana	Formulación 1	Vehículo	Placebo
Sal de Na del Compuesto (1)	15,0	-	-
Capmul MCM	46,3	54,5	61,3
Cremophor EL	30,8	36,2	30,8
Alfa tocoferol	0,2	0,2	0,2
Propilenglicol	7,7	9,1	7,7
Total	100,0	100,0	100,0

Proceso General:

- Añadir 0,1 g de muestra de formulación a 20 mL de vial de centelleo
- Añadir 9,9 mL de medio acuoso al vial
- Dispersar bien mediante mezcla manual
- Medir inmediatamente o dejar en reposo durante 30 minutos
- Dispersar la muestra antes de la lectura uv

Transferir una alícuota a una celda uv con una longitud de trayectoria de 1 cm
Absorbancia medida como una sola determinación o a través de un intervalo de longitudes de onda

5 Medio acuoso: fluido gástrico simulado (SGF)
tampón acetato
fluido intestinal simulado (SIF)
Equipo espectrofotómetro Cary 50 UV-Vis
Software: programa software Cary "simple reads"

10 Resultados de Claridad Óptica (tiempo cero):

Dilución 100x de Formulación 1	Absorbancia		Observación Visual a Tiempo Cero Translucido/ Transparente
	400 nm	450 nm	
SGF pH 1,2	2,94	0,38	Transparente
Tampón acetato pH 4,5	2,62	2,46	
SIF pH 6,8	2,60	2,46	
Dilución 100x de Vehículo			
SGF pH 1,2	2,40	2,36	Turbio
Tampón acetato pH 4,5	2,36	2,31	Turbio
SIF pH 6,8	2,45	2,39	Turbio
Dilución 100x de Placebo			
SGF pH 1,2	2,61	2,48	Turbio
Tampón acetato pH 4,5	2,56	2,51	Turbio
SIF pH 6,8	2,57	2,64	Turbio

Resultados de Claridad Óptica (30 minutos):

Dilución 100x de Formulación 1	Absorbancia		Observación visual después de 30 minutos Translucido/ Transparente
	400 nm	450 nm	
SGF pH 1,2	2,99	0,35	Transparente
Tampón acetato pH 4,5	2,92	2,96	
SIF pH 6,8	2,67	2,64	
Dilución 100x de Vehículo			
SGF pH 1,2	2,44	2,41	Turbio
Tampón acetato pH 4,5	2,47	2,44	Turbio
SIF pH 6,8	2,37	2,34	Turbio
Dilución 100x de Placebo			
SGF pH 1,2	2,68	2,55	Turbio
Tampón acetato pH 4,5	2,48	2,41	Turbio
SIF pH 6,8	2,50	2,42	Turbio

15

Ejemplos 7 a 12 - Fabricación de sal de Na del Compuesto (1)

20 Pueden encontrarse métodos que pueden usarse para preparar el Compuesto (1) amorfo en la Patente de Estados Unidos N° 6.323.180, Patente de Estados Unidos 7.514.557 y Patente de Estados Unidos 7.585.845. Pueden encontrarse métodos que pueden usarse para preparar la sal de sodio del Compuesto (1) en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2010/0093792, y en los ejemplos presentados a continuación.

Ejemplo 7 – Preparación del Tipo A del Compuesto (1)

25 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
30 después se mantuvo a temperatura ambiente durante 6 horas, con agitación. Se separó por filtración el sólido

5 resultante, y se lavó con 50 ml de mezcla EtOH/agua 1/1 (peso/peso). Se secó el sólido húmedo durante 30 minutos en el embudo, succionando 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 al vacío (P = 635 mm Hg) y una pequeña corriente de nitrógeno durante 1,5 horas. Mediante XRPD se confirmó que el sólido resultante (12,6 g, rendimiento corregido 95,5%) era Compuesto (1) de tipo A.

Ejemplo 8 - Preparación de la sal sódica del Compuesto (1) - Método 1

10 Se añadieron a un vial 2,1 g de sal sódica amorfa del 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 del Compuesto (1) en forma de un sólido.

Ejemplo 9 - Preparación de la sal sódica del Compuesto (1) - Método 2

15 Se añadieron a un reactor de 250 ml 15,6 g del 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 al 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 del Compuesto (1) como sólido cristalino.

Ejemplo 10 - Preparación de la sal sódica del Compuesto (1) - Método 3

20 Se cargaron en un reactor 25,4 kg del Compuesto (1) amorfo, 228 l de THF y 11,1 kg de NaOH (ac) 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 del Compuesto (1).

Ejemplo 11 - Preparación de la sal sódica del Compuesto (1) - Método 4

30 Se añadieron a un reactor 2,00 g del 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 agitando la solución para conseguir la disolución A. Se añadieron 15,9 g de n-BuAc y 160 µl de agua a un segundo reactor y se calentó a 65 grados 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 del 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 del Compuesto (1) como un sólido cristalino.

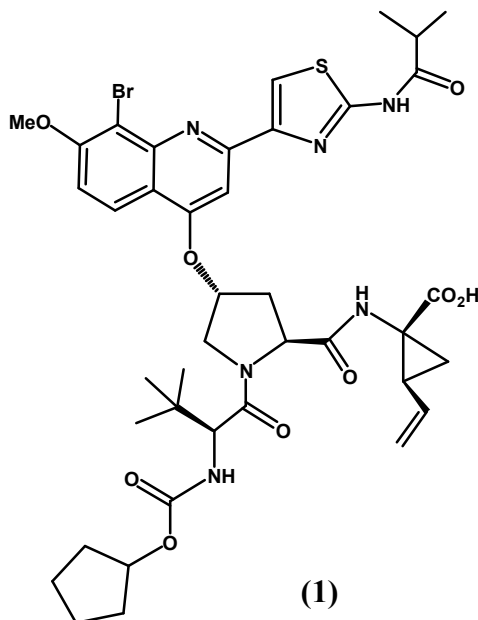
Ejemplo 12 - Preparación de la sal sódica del Compuesto (1) - Método 5

35 A temperatura ambiente, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (21% en peso; 306 ml) a una solución del Compuesto (1) (745 g) en THF (2000 ml) y agua (76,5 ml) con agitación. Después de la agitación durante 30 minutos, la mezcla se filtró y el filtro se lavó con THF (85 ml). La solución resultante se calentó a 65°C y se trató con acetato de butilo filtrado (6640 ml, opcionalmente pre-calentado a 65°C) en 30 minutos. Se añadieron cristales seminales (0,50 g), y la mezcla se agitó a 65°C durante 2 horas, comenzando la cristalización después de aproximadamente 30 minutos. La suspensión se enfrió a 50°C en menos de 1 hora y se agitó a esta temperatura durante una hora más. El compuesto del título se aisló por filtración, se lavó con acetato de butilo filtrado (765 ml, opcionalmente pre-calentado a 50°C) y se secó a 65°C durante aproximadamente 16 h dando sal de sodio cristalina del Compuesto (1) (~ 725 g).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende:
 (a) un compuesto de fórmula (1):

5



(1)

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) uno o más lípidos farmacéuticamente aceptables; y
- (c) uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables;
- 10 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto del fórmula (1) está presente como la sal de sodio.
- 15 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 1 a 50% en peso.
- 20 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el lípido farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 20% a 70% en peso.
- 25 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el lípido farmacéuticamente aceptable se selecciona entre: ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua, y mezclas de los mismos.
- 30 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 70% en peso.
- 35 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitinas y mezclas de los mismos.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetil-acetamida, agua o sus mezclas.
- 40 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicaciones 8 ó 9, en la que el disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de hasta 30% en peso.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que

después de la dilución con una solución acuosa a una relación entre solución acuosa y composición de 100:1 en peso, la composición forma una dispersión acuosa que tiene una absorbancia mayor que aproximadamente 1,0 a una longitud de onda de aproximadamente 400 nm.

- 5 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- 10 (A)
- (a) de 5% a 30% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - (b) de 30% a 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
 - (c) de 20% a 50% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
 - (d) opcionalmente hasta 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
- 15 o
- (B)
- (a) de 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - (b) de 40% a 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
 - (c) de 25% a 35% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
 - (d) de 5% a 15% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
- 20 o
- (C)
- (a) de 5% a 30% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - (b) de 30% a 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos;
 - (c) de 20% a 50% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles, polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitinas y mezclas de los mismos.
 - (d) opcionalmente hasta 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetil acetamida, agua o mezclas de los mismos;
- 35 o
- (D)
- (a) de 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (1) en forma de la sal de sodio;
 - (b) de 40% a 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre monoglicéridos de ácidos grasos caprílico y cáprico; diglicéridos de ácidos grasos caprílico y cáprico y mezclas de los mismos;
 - (c) de 25% a 35% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre succinato de tocoferil polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40-aceite de ricino hidrogenado y polioxil 35 aceite de ricino y mezclas de los mismos;
 - (d) de 5% a 10% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polietilenglicol, etanol, agua y mezclas de los mismos.
- 40
- 45
- 50
- 55

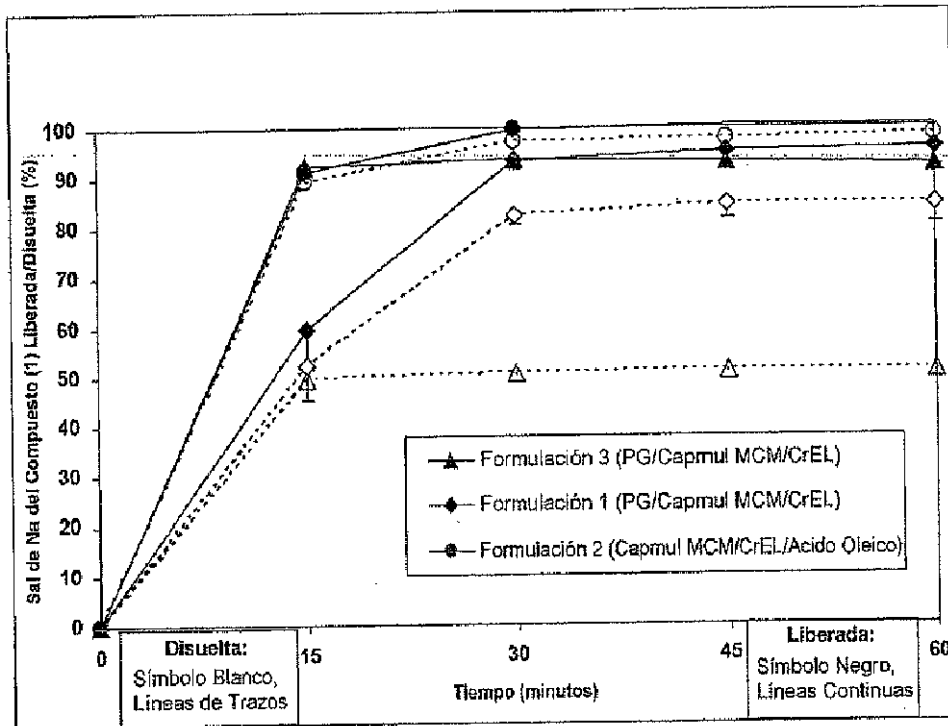


FIG. 1

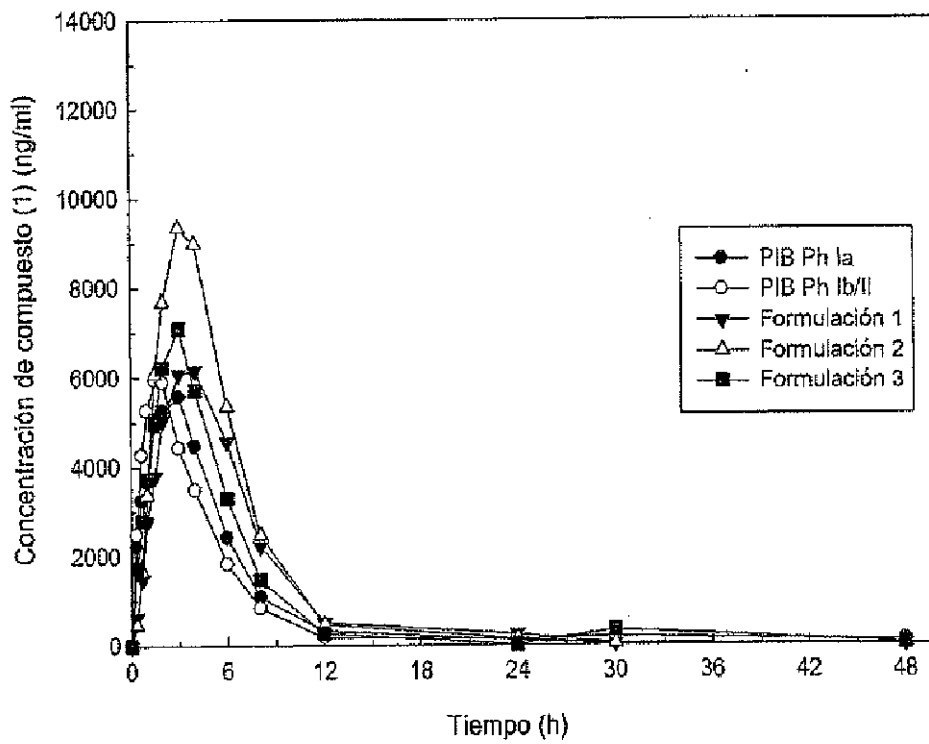


FIG. 2

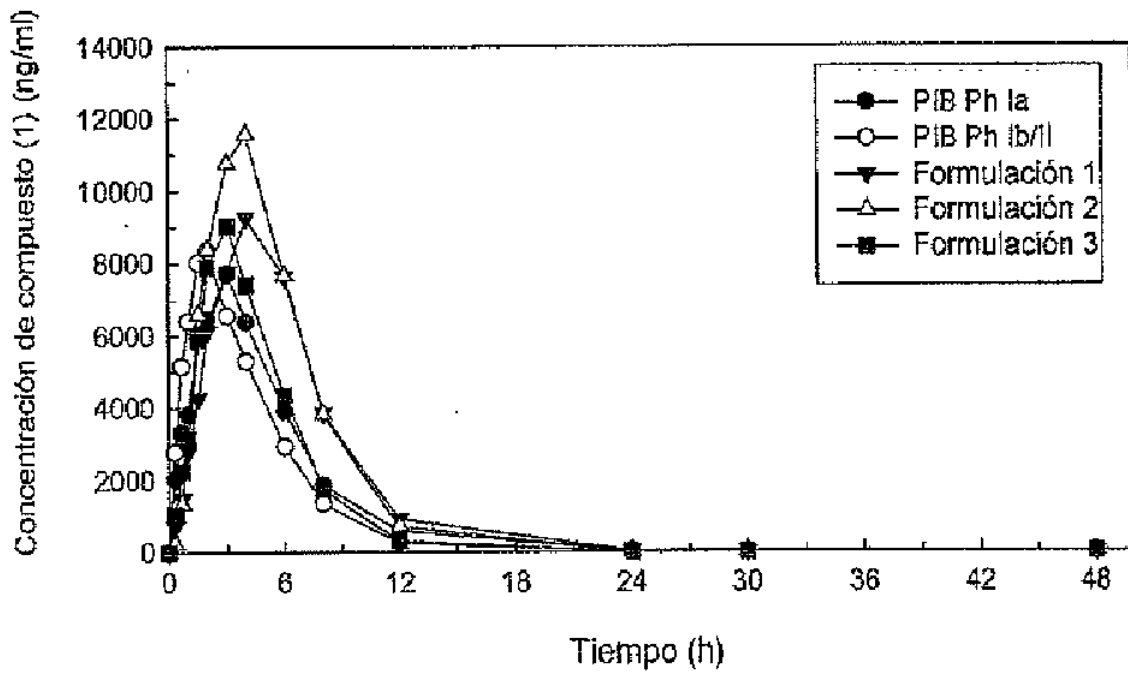


FIG. 3