

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 380**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2012 E 12762305 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2598502**

54 Título: **Monohidrato de mesilato de N-[5-(aminosulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]-N-metil-2-4-[4-(2-piridinil)fenil]acetamida que tiene una distribución de tamaño de partícula específica y un rango de área de superficie específica para su uso en formulaciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

26.09.2011 WO PCT/EP2011/007803

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

24.09.2014

73 Titular/es:

**AICURIS GMBH & CO. KG (100.0%)
Friedrich-Ebert-Strasse 475
42117 Wuppertal, DE**

72 Inventor/es:

**SCHWAB, WILFRIED;
BIRKMANN, ALEXANDER;
PAULUS, KERSTIN;
VÖGTLI, KURT;
HAAG, DIETER;
MASS, STEPHAN y
RUEPP, KRISTIAN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 498 380 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).

Monohidrato de mesilato de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil]acetamida que tiene una distribución de tamaño de partícula específica y un rango de área de superficie específica para su uso en formulaciones farmacéuticas.

5 Descripción

[0001] La presente invención se refiere a sal cristalina monohidrato de monomesilato de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida en una distribución de tamaño de partícula definitiva y un rango de superficie específica, que ha mostrado un aumento de la estabilidad a largo plazo y la cinética de liberación de composiciones farmacéuticas, así como composiciones farmacéuticas que contienen dicho monohidrato de monomesilato de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida que tiene la distribución de tamaño de partícula anteriormente mencionado y un rango de superficie específica.

15 Antecedentes de la invención

[0002] Se conoce gracias al documento EP 1244641 B1 la síntesis de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, y se revela la utilización de los componentes ácidos que incluyen ácido metanosulfónico para la formulación de comprimidos que contienen una forma micronizada de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida en el documento WO 2006 / 103011 A1. Asimismo se describe que N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida está activa en las formulaciones parenterales, orales y tópicas (U. A. K. Betz et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46 (6), 1766 – 1772).

[0003] El documento EP 11007823 A1 es la solicitud de la patente europea anterior del solicitante relacionada con la presente invención y dirigida a una síntesis mejorada de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida y la sal monohidrato de mesilato de la misma utilizando derivados de ácido borónico o reactivos de borolano evitando al mismo tiempo los compuestos orgánicos tóxicos de estaño y la sal monohidrato de mesilato de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida.

[0004] Es objeto de la presente invención presentar una forma específica de una sal del compuesto N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida que exhibe propiedades mejoradas con respecto a la estabilidad y biodisponibilidad y por lo tanto, haciendo a esta forma específica de sal preferible para la fabricación de composiciones farmacéuticas y presenta composiciones farmacéuticas que contienen dicha sal específica, de modo que estas composiciones farmacéuticas exhiben propiedades mejoradas con respecto a la estabilidad y biodisponibilidad de la forma específica contenida de una sal del compuesto N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida.

[0005] El objeto de la presente invención es resolver mediante la enseñanza de las reivindicaciones independientes. Otras características ventajosas, aspectos, y detalles de la invención serán evidentes en las reivindicaciones dependientes, la descripción, las figuras, y los ejemplos de la presente solicitud.

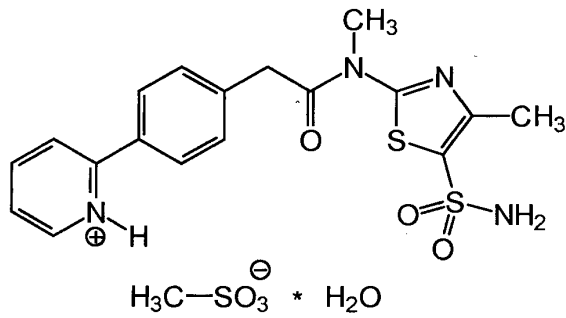
45 Descripción de la invención

[0006] Existen cuatro formas polimórficas y una forma amorfa de la base libre de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida a temperatura ambiente. Además, varios solvatos pueden detectarse para la base libre de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida dependiendo del disolvente. Basado en la existencia de las formas anteriormente mencionadas de la base libre de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida a temperatura ambiente, no se puede hallar ninguna conclusión sobre la estabilidad térmica. Por tanto, la base libre de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida no es adecuada para una formulación estable a largo plazo, ya que las propiedades a largo plazo de la base libre de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida no pueden ser determinadas. Además, la baja solubilidad es responsable de la liberación del fármaco y propiedades de resorción desfavorables en comparación con la sal mesilato monohidrato.

[0007] Inesperadamente, se descubrió que la sal monohidrato de mesilato de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida supera todos los inconvenientes de la base libre u otras sales si dicha sal monohidrato de mesilato tiene una DTP específica (distribución de tamaño de partícula), un RTP (rango de tamaño de partícula) y una SE (superficie específica).

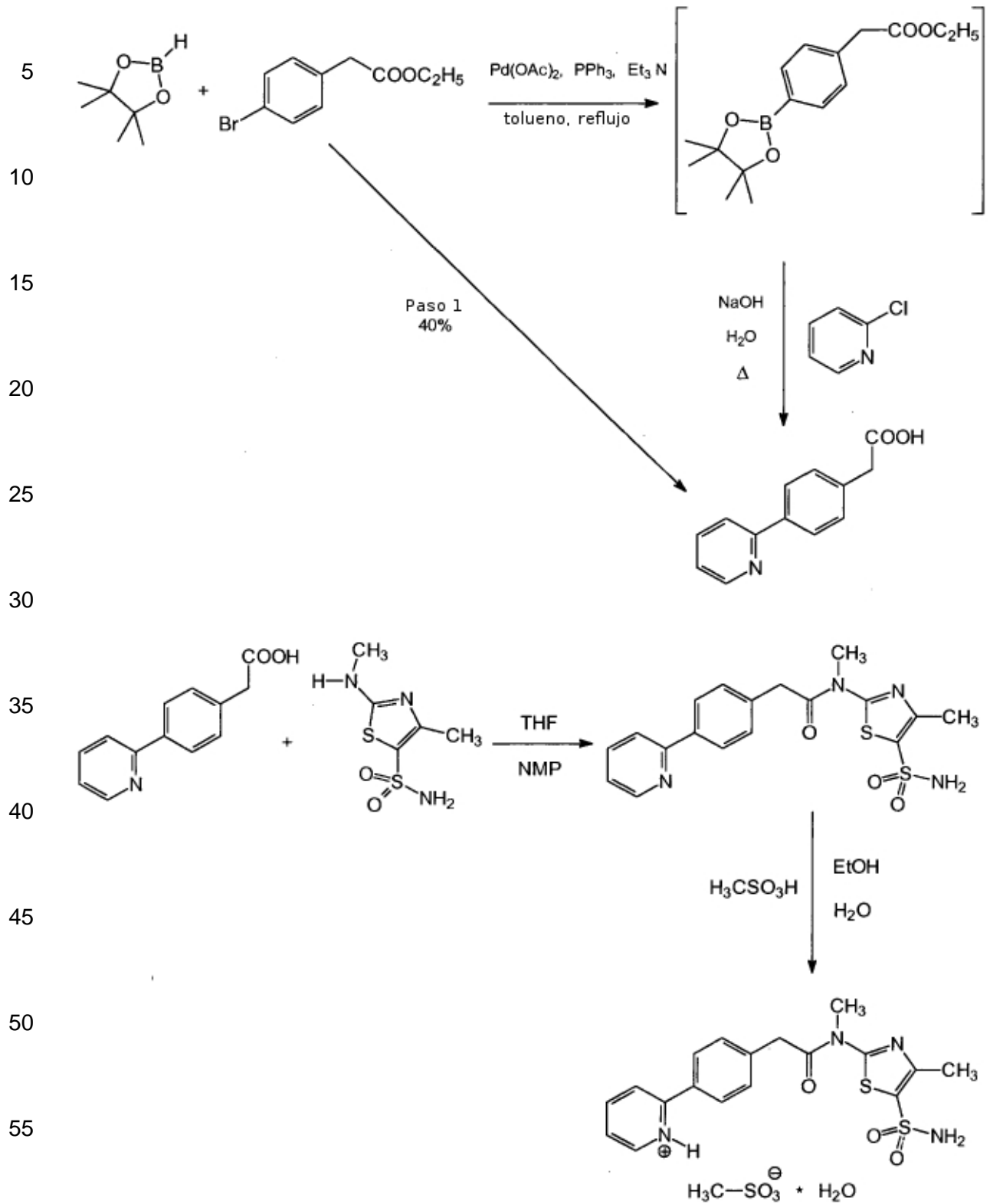
[0008] Así, la presente invención se refiere a una forma cristalina de sal monohidrato del ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida de la siguiente fórmula:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



donde las partículas del monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonyl) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida tienen un rango de tamaño de partícula de 1 a 500 μm , una distribución de tamaño de partícula definido por d(0,1) de 2 a 100 μm , d(0,5) de 30 a 210 μm y d(0,9) de 70 a 400 μm y una superficie específica menor a 1,0 m^2/g .

[0009] Se muestra a continuación la síntesis del monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonyl) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida:



60 **[0010]** La síntesis anterior utiliza un derivado de ácido borónico, un borolano o un reactivo borinano que reacciona con etil - 4 - bromofenilacetato con el fin de obtener el intermedio clave de ácido (4 - piridina - 2 - ilfenil) acético en una única fase con un rendimiento en general del 40 % de hipótesis. El ácido (4 - piridina - 2 ilfenil) acético reacciona con 4 - metil - 2 (metil - amino) - 1,3 - tiazol - 5 - sulfonamida en N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida (denominada también en la presente "base libre") que se convierte después en la sal monohidrato de monomesilato (denominada también en la presente "monohidratode mesilato" o sal monohidrato de mesilato") que exhibe una DTP, un RTP y una SE específicos. Se

65

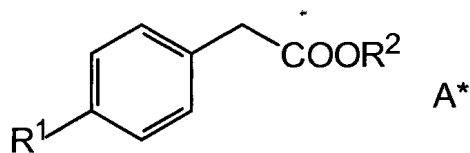
resumen a continuación las etapas de reacción única para la síntesis del monohidrato de mesilato de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida.

Etapla A: Reacción del compuesto A de la siguiente fórmula general A*

5

[0011]

10



15

donde

R¹ representa un grupo saliente y

R² representa un residuo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un residuo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono,

20

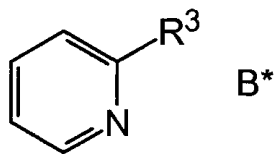
con un derivado de ácido borónico, borolano, borinano o reactivo de ácido diborónico con eliminación de R¹ – H o R¹ – B(OH)₂ y formación de un derivado de intermedio de ácido borónico del compuesto A,

en el que los catalizadores preferidos para la reacción son sistemas de reactivos de acetato de paladio con trietilamina y trifenilfosfina o PdCl₂(PPh₃)₂ con trietilamina,

25

en el que el derivado del intermedio de ácido borónico se hace reaccionar entonces con el compuesto B de piridina de la siguiente fórmula general B*

30



35

donde

R³ representa un grupo saliente

en condiciones básicas para obtener el ácido (4 – piridina – 2 – ilfenil) acético como una solución alcalina de la correspondiente sal de carboxilato.

40

[0012] El ácido (4 – piridina – 2 – ilfenil) acético se purificó mediante lavados simples en etapas de pH y filtración diferentes seguido por precipitación o cristalización, preferiblemente ajustando correctamente el pH de una solución acídica acuosa de ácido (4 – piridina – 2 – ilfenil) acético con una cantidad adecuada de base de 3,5 – 5,0, preferiblemente 3,8 – 4,7. Junto a la etapa de lavado simple y filtración, sin purificación adicional del ácido (4 – piridina – 2 – ilfenil)acético o cualquiera de los intermedios, se requiere, por ejemplo, recristalización o cromatografía.

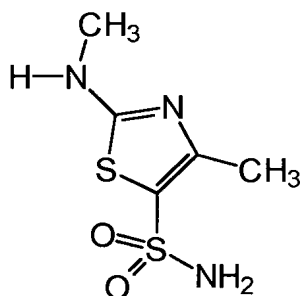
45

Etapla B: Hacer reaccionar el ácido (4 – piridina – 2 – ilfenil) acético obtenido en la etapa A con 4 – metil – 2 – (metilamino) – 1,3 – tiazol – 5 – sulfonamida

50

[0013]

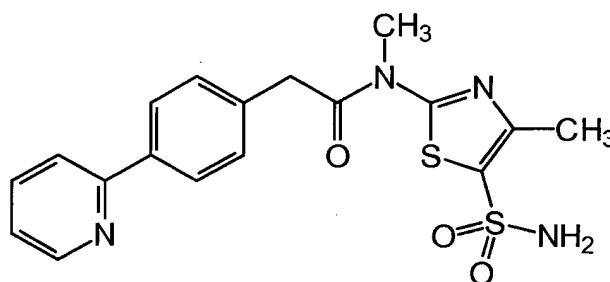
55



60

65

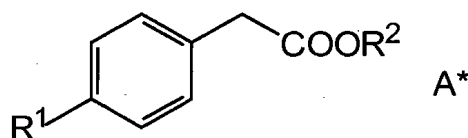
para obtener N - [5 - (aminosulfonyl) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida de la fórmula



[0014] La N - [5 - (aminosulfonyl) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida se convierte a continuación más preferiblemente (como la etapa C) en el ahora desconocido monohidrato de la sal mesilato de N - [5 - (aminosulfonyl) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida. El monohidrato de mesilato obtenido de N - [5 - (aminosulfonyl) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida se formula como partículas con un tamaño de partícula que oscila entre 1 μm y 500 μm y una distribución de tamaño de partícula definida por d(0,1) de 2 a 100 μm , d(0,5) de 30 a 210 μm y d(0,9) de 70 a 400 μm y una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2/g , y más preferiblemente una DTP definida por d(0,1) de 10 a 75 μm , d(0,5) de 100 a 175 μm , d(0,9) de 200 a 350 μm con una SE de partículas menor a 0,3 m^2/g .

[0015] En la síntesis anterior, el término "grupo saliente" tal y como se utiliza en la presente, es un fragmento molecular que sale con un par de electrones en la ruptura heterolítica del enlace. Los grupos salientes pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos salientes aniónicos comunes son haluros como Cl^- , Br^- , e I^- , y ésteres de sulfonato, como paratoluenosulfonato ("tosilato", TsO^-), trifluorometanosulfonato ("triflato", TfO^- , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-$), bencenosulfonato ("besilato" $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}^-$) o metanosulfonato ("mesilato", MsO^-).

[0016] Como se muestra a continuación, la fórmula general A*

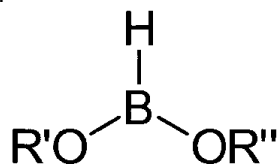


cubre todos los ésteres del ácido fenilacético que tiene un grupo saliente en el residuo de fenilo en la posición 4.

[0017] De este modo, R^1 representa preferiblemente - F, - Cl, -Br, - I, - OMs, - OTf y - OTs. El grupo "- OMs" se refiere a - Omesilato, el grupo "- OTf" se refiere a - Otriflato y el grupo "- OTs" se refiere a - Otosilato.

[0018] El grupo R^2 representa un residuo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un residuo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente - CH_3 , - C_2H_5 , - C_3H_7 , - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, - C_4H_9 , - $\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, - $\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{C}_2\text{H}_5$, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, - C_5H_{11} , - C_6H_{13} , ciclo - C_3H_5 , ciclo - C_4H_7 , ciclo - C_5H_9 , ciclo - C_6H_{11} . Más preferidos son - CH_3 , - C_2H_5 , - C_3H_7 , - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, - C_4H_9 , - $\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, - $\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{C}_2\text{H}_5$, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, y - C_5H_{11} . Especialmente más preferidos son - CH_3 , - C_2H_5 , - C_3H_7 , y - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

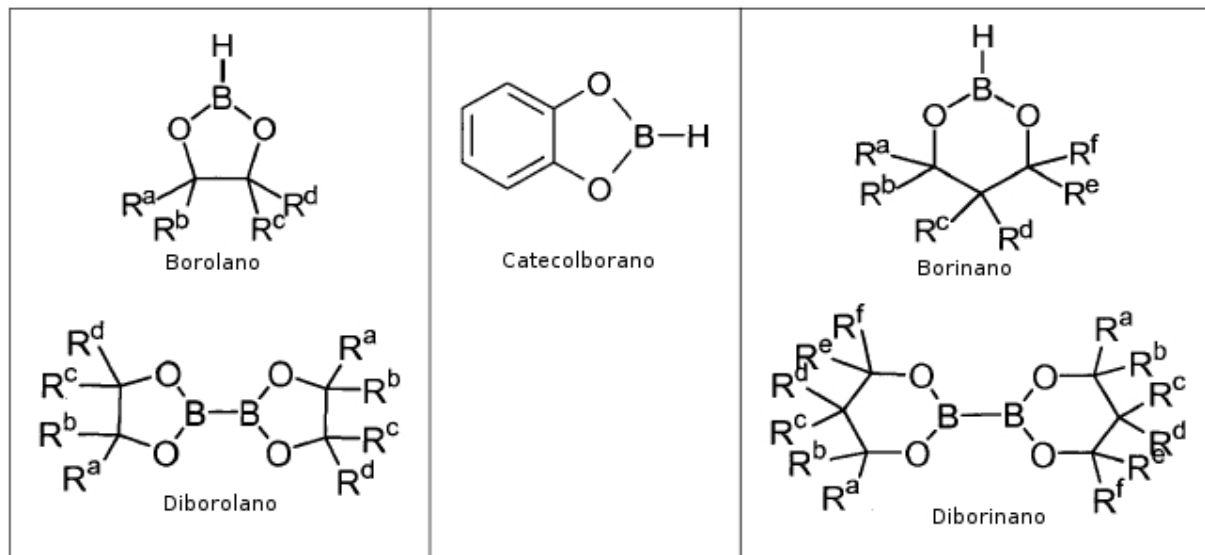
[0019] Diversos derivados de ácido borónico, borolanos y borinanos así como los derivados de ácido diborónico correspondientes pueden utilizarse en la etapa A de la síntesis de la invención revelada en la presente. Se prefieren los borolanos de la siguiente fórmula general:



donde cada R' y R'' son independientes de cualquier grupo alquilo sustituido o no sustituido, lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono o grupo cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono, o R' y R'' pueden también formarse junto al átomo de boro de un anillo heterocíclico donde R' y R'' forman juntos un grupo alquileno lineal o ramificado, sustituido o no sustituido con 2 a 10 átomos de carbono. Preferiblemente cada R' y R'' representan - CH_3 , - C_2H_5 , -

C_3H_7 , $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, y $-C_5H_{11}$ independientemente. Se prefieren los borolanos cíclicos.

[0020] Se prefieren los siguientes borolanos, borinanos y derivados de ácido diborónico:



donde cada R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^f representa independientemente un grupo alquilo sustituido o no sustituido, lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono o grupo cicloalquilo con 3 a 10 átomos de carbono. Se prefieren los residuos alquilo lineales con 1 a 6 átomos de carbono, y son más preferibles $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$ y $-CH(CH_3)_2$.

[0021] Ejemplos especialmente preferidos para el borono anterior que contiene compuestos son 4, 4, 5, 5 – tetrametil [1,3,2] dioxaborolano (pinacolborano), [1,3,2] dioxaborolano, [1,3,2] dioxaborinano, 5, 5 – dimetil [1,3,2] dioxaborinano, 4,6,6 – trimetil [1,3,2] – dioxaborinano, 4,4,6,6 – tetrametil [1,3,2] – dioxaborinano, 4,4,5,5,6,6 – hexametil [1,3,2] – dioxaborinano, diisopropoxiborano, hexahidrobenzo [1,3,2] dioxaborola, 9,9 – dimetil –3,5 – dioxa – 4 – bora – triciclo [6.1.1.6^{2,6}] decano, 6,9,9 – trimetil –3,5 – dioxa – 4 – bora – triciclo [6.1.1.6^{2,6}] decano, B2Pin2 (bis (pinacolato) diborano), bis(nepentil glicolato) diboro y catecolborano.

[0022] En la etapa A, este derivado de ácido borónico, borolano, borinano o reactivo de ácido diborónico se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general A* para obtener un borolano o intermedio del reactivo de borinano que no está aislado ni purificado. Esta reacción puede apoyarse mediante el uso de cualquier catalizador preparado *in situ* mediante la mezcla de sales de paladio como $[Pd(OAc)_2]$ y $PdCl_2$ con trifenilfosfina (PPh_3), tri –orto – toliilfosfina ($P(o-Tol)_3$), triciclohexilfosfina (PCy_3), tri – tert. – butilfosfina, 1,4 – Bis – (difenilfosfino) – butano (dppb), y 1,1' – Bis – (difenilfosfino) – ferroceno dppf o catalizadores preformados como $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Fibrecat 1032, y $Pd(dppf)Cl_2$ en presencia de diferentes bases orgánicas e inorgánicas como trietilamina (Et_3N), NaOAc, KOAc, y K_3PO_4 . Para calentar esta reacción, se utilizan temperaturas comprendidas entre 70 °C y 150 °C, preferiblemente entre 80 °C y 130 °C, más preferiblemente entre 90 °C y 110 °C. Además, se utilizan disolventes apróticos y preferiblemente apolares y preferiblemente disolventes aromáticos como benceno o tolueno o xilenos.

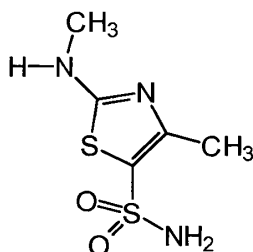
[0023] El intermedio del reactivo de ácido borónico se hace reaccionar posteriormente con un compuesto de pirinidil de la fórmula general B*. donde R^3 representa un grupo saliente. Así, R^3 representa $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OMs$, $-OTf$ y $-OTs$ y preferiblemente $-Cl$ o $-Br$.

[0024] El éster de ácido (4 – piridina – 2 – ilfenil) acético se trata *in situ* con una base acuosa para escindir el enlace del éster. Podría ser ventajoso calentar la mezcla de reacción durante la etapa de acoplamiento / saponificación a una temperatura moderada y preferiblemente a una temperatura que oscila entre 40 °C y 90 °C, más preferiblemente entre 45 °C y 80 °C, aún más preferiblemente entre 50 °C y 70 °C y lo más preferiblemente entre 55 °C y 65 °C.

[0025] Después de purificar y aislar el intermedio clave del ácido (4 – piridina – 2 – ilfenil) acético, se obtiene el ácido (4 – piridina – 2 – ilfenil) acético en un rendimiento del 40 % de la hipótesis que incluye una etapa de aislamiento y purificación.

[0026] A continuación, se hizo reaccionar el ácido (4 – piridina – 2 – ilfenil) acético con 4 – metil – 2 – (metilamino) – 1,3 – tiazol – 5 – sulfonamida de la fórmula

5

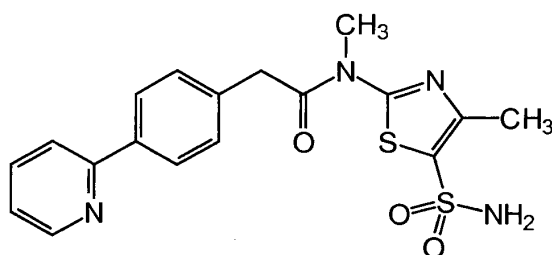


10

preparada según la síntesis revelada en el documento EP 1244641 B1 con el fin de obtener N - [5 - (aminosulfonyl) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida de la fórmula

15

20



25

30

[0027] Esta N - [5 - (aminosulfonyl) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida se convirtió a partir de ahí en la forma cristalina de sal monohidrato de mesilato, en la que el rango de tamaño de partícula normal es de 1 a 500 μm y la distribución del tamaño de partícula está preferiblemente definida por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 20 a 210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm y en la que las partículas cristalinas tienen una superficie específica menor a 1,0 m^2/g , y más preferiblemente la DTP se define por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ de 100 a 175 μm y $d(0,9)$ de 200 a 350 μm y la SE de las partículas es menor a 0,3 m^2/g .

35

[0028] El parámetro $d(0,1)$ se refiere al tamaño de malla de un único tamiz teórico que permite pasar el 10 % del total de todas las partículas de la muestra. Por lo tanto, $d(0,1) = 2 - 100 \mu\text{m}$ se refiere al límite superior del rango de tamaño de partícula que define el 10 % de las partículas más pequeñas en la muestra que oscilan entre 2 μm y 100 μm . Por lo tanto, el 10 % del total de las partículas tiene un tamaño de partícula de no más de $d(0,1)$ que se refiere en este caso a que tienen un tamaño máximo de entre 2 μm y 100 μm .

40

45

[0029] Por consiguiente, el parámetro $d(0,5)$ se refiere al tamaño de malla de un único tamiz teórico que permite pasar el 50 % del total de todas las partículas de la muestra. Por lo tanto, $d(0,5) = 30 - 210 \mu\text{m}$ se refiere al límite superior del rango de tamaño de partícula que define la mitad teórica de la muestra que contiene las partículas más pequeñas en la muestra que oscilan entre 30 μm y 210 μm . Por lo tanto, el 50 % del total de las partículas tiene un tamaño de partícula de no más de $d(0,5)$ que se refiere en este caso a que tienen un tamaño máximo de entre 30 μm y 210 μm . Por consiguiente, el parámetro $d(0,9)$ se refiere al tamaño de malla de un único tamiz teórico que permite pasar el 90 % del total de todas las partículas de la muestra, es decir, sólo se retiene el 10 % de la muestra. Por lo tanto, $d(0,9) = 70 - 400 \mu\text{m}$ se refiere al límite inferior del rango de tamaño de partícula que define el 10 % de las partículas más grandes en la muestra que oscilan entre 70 μm y 400 μm . Por lo tanto, el 90 % del total de las partículas tiene un tamaño de partícula de no más de $d(0,9)$ que se refiere en este caso a que tienen un tamaño máximo entre 70 μm y 400 μm .

50

55

[0030] Se prefiere además que el tamaño de partícula de las partículas de la forma cristalina monohidrato de monomesilato de N - [5 - (aminosulfonyl) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida oscilen entre 1 μm y 500 μm , preferiblemente entre 1,5 μm y 450 μm y más preferiblemente entre 2 μm a 400 μm . Por lo tanto, el rango de tamaño de partícula (RTP) del monohidrato de mesilato es de 1,0 μm a 500 μm , preferiblemente de 1,5 μm a 450 μm , más preferiblemente de 2,0 μm a 400 μm , aún más preferiblemente de 2,5 μm a 300 μm y lo más preferiblemente de 3,0 μm a 250 μm . Si el RTP no se menciona en absoluto o si se hace referencia al RTP sin indicar un valor determinado, se referirá a un rango de tamaño de partícula de 1 a 500 μm .

60

65

[0031] Además, se prefiere que la distribución de tamaño de partícula de las partículas de la forma cristalina monohidrato de mesilato de N - [5 - (aminosulfonyl) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida se caracterice por $d(0,1)$ de 4 μm a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 μm a 210 μm , $d(0,9)$ de 70 μm a 400 μm , más preferiblemente $d(0,1)$ de 6 μm a 95 μm , $d(0,5)$ de 50 μm a 200 μm y $d(0,9)$ de 100 μm a 390 μm , aún más preferiblemente $d(0,1)$ de 7 μm a 90 μm , $d(0,5)$ de 70 μm a 190 μm y $d(0,9)$ de 130 μm a 380 μm , todavía más preferiblemente $d(0,1)$ de 8 μm a 85 μm , $d(0,5)$ de 80 μm a 185 μm y $d(0,9)$ de 160 μm a 370 μm , todavía más

preferiblemente d(0,1) de 9 µm a 80 µm, d(0,5) de 9 µm a 180 µm y d(0,9) de 180 µm a 360 µm, aún más preferiblemente d(0,1) de 10 µm a 75 µm, d(0,5) de 100 µm a 175 µm y d(0,9) de 200 µm a 350 µm y lo más preferiblemente d(0,1) de 11 µm a 70 µm, d(0,5) de 110 µm a 170 µm y d(0,9) de 220 µm a 340 µm.

- 5 **[0032]** Además, se prefiere que la superficie específica de las partículas cristalinas sea menor a 1.0 m² / g, más preferiblemente menor a 0.9 m² / g, aún más preferiblemente menor a 0.8 m² / g, aún más preferiblemente menor a 0.7 m² / g, aún más preferiblemente menor a 0.6 m² / g, aún más preferiblemente menor a 0.5 m² / g, aún más preferiblemente menor a 0.4 m² / g, y lo más preferiblemente que la SE de las partículas sea menor a 0.3 m² / g.
- 10 **[0033]** Tal y como se utiliza en la presente, el término “ monohidrato de mesilato”, o “forma cristalina monohidrato de mesilato”, o “monohidrato de ácido metanosulfónico”, o “ forma cristalina monohidrato de ácido metanosulfónico” o “ monohidrato de mesilato de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida”, o “monohidrato de ácido metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida” se refiere a la forma cristalina monohidrato del
- 15 ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida que tiene la DTP, RTP y SE cómo se definen en la presente.
- [0034]** Según la invención, la forma cristalina monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida se mezcla
- 20 preferiblemente con y se utiliza en combinación con ácido acetilsalicílico, trifluridina, idoxuridina, foscarnet, cidofovir, ganciclovir, aciclovir, penciclovir, valaciclovir, famciclovir y / o valganciclovir. Son combinaciones especialmente preferidas con ácido acetilsalicílico o aciclovir o penciclovir o ácido acetilsalicílico y aciclovir o ácido acetilsalicílico y penciclovir.
- 25 **[0035]** El monohidrato de mesilato de la invención o las combinaciones de fármacos mencionadas anteriormente se utilizan preferiblemente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades infecciosas y la prevención de la transmisión de una enfermedad infecciosa y en especial enfermedades infecciosas causadas por el virus del herpes simple.
- 30 **[0036]** La forma cristalina monohidrato de mesilato de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida que se obtiene según la síntesis revelada anteriormente se utiliza a continuación para preparar una composición farmacéutica, en la que el monohidrato de mesilato de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida tiene una
- 35 distribución de tamaño de partícula (DTP), una superficie específica (SE) y un rango de tamaño de partícula (RTP) como se definen en la presente. A esta composición farmacéutica se podrían añadir ácido acetilsalicílico, trifluridina, idoxuridina, foscarnet, cidofovir, ganciclovir, aciclovir, penciclovir, y / o sus respectivos profármacos valaciclovir, famciclovir y / o valganciclovir. Algunos proveedores utilizan el nombre acyclovir en lugar de aciclovir. Además, estas composiciones farmacéuticas son preferiblemente composiciones farmacéuticas sólidas sin disolventes, diluyentes, o líquidos que exhiben propiedades solubilizantes en el ingrediente farmacéutico activo para que las partículas no se
- 40 disuelvan y permanezcan inalteradas respecto a su distribución de tamaño de partícula, rango de tamaño de partícula y superficie específica.
- [0037]** En el documento WO 2006 7 103011 A, se ha descrito un proceso de granulación húmedo para la preparación de un comprimido para la forma de base utilizando varios ácidos que incluyen ácido metanosulfónico.
- 45 En una serie de experimentos de cristalización a partir de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida y ácido benzoico, ácido láctico, y ácido sulfúrico, podría aislarse una sal cristalina (aparentemente se produce en formas polimórficas diferentes) únicamente con ácido sulfúrico. Sin embargo, utilizando ácido sulfúrico en el proceso de granulación húmedo dio como resultado un comprimido que exhibe propiedades de disolución desfavorables (véase la Tabla 3 del documento WO 2006 / 103011 A). Repitiendo
- 50 el proceso de granulación húmedo (véase el ejemplo 5 del documento WO 2006 / 103011 A) utilizando 1 equivalente metanosulfónico como componente ácido dio como resultado un granulado, que contenía una mezcla de base libre cristalina y sal monohidrato de mesilato (aproximadamente 90:10, detectable por comparación de los espectros de difracción en polvo de rayos X, que no cambió significativamente durante 4 semanas a 40 °C (véase la Figura 1). Este mesilato / mezcla de base libre era inapropiada para la formulación del comprimido, debido a la baja solubilidad
- 55 y comportamiento de disolución, la ocurrencia de al menos cuatro formas polimórficas y el riesgo adicional de interconversión adicional entre la base y la forma de la sal en condiciones de almacenamiento a largo plazo (también depende del contenido de agua y de la higroscopicidad de la mezcla del comprimido). Por lo tanto, fue muy sorprendente que pudiera obtenerse una sal monohidrato de mesilato definitiva de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida y que esta sal monohidrato de mesilato definitiva de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil]
- 60 – acetamida con la DTP, RTP y SE característicos como se describen en la presente, superara todos los problemas de la técnica anterior y presentara la oportunidad de preparar composiciones farmacéuticas farmacológicamente aplicables, estables, y estables a largo plazo que mostraron claras ventajas para las formulaciones sólidas.
- 65 **[0038]** Con el fin de formar comprimidos, se mejora la fluidez de una mezcla de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil]

– acetamida que tiene la DTP, RTP y SE como los definidos en la presente con ingredientes farmacéuticos usuales con partículas más grandes y una distribución de tamaño de partícula más estrecha. Mientras que el tamaño de partícula disminuye, pueden predominar numerosas fuerzas entre partículas como el interbloqueo mecánico, enlace de hidrógeno, fuerzas electrostáticas y de van der Waals sobre la gravedad. Estas fuerzas actúan en la superficie de las partículas y las partículas más pequeñas que tienen una superficie mayor con respecto a su masa que otras más grandes. Además, estos resultados pueden ser diferentes debido a las diferencias en la configuración de la medición de la fluidez, humedad del aire, y / o propiedades de las partículas como el tamaño de partícula original. Una amplia distribución del tamaño de partícula induce la segregación que influye en la fuerza de formación del comprimido, peso del comprimido y uniformidad del contenido de los comprimidos. Una amplia distribución de tamaño de partícula causa más problemas de segregación durante la formación de los comprimidos que el lote de gránulo con una distribución de tamaño menor sin un rango definido. Por lo tanto, debido a los diversos rangos de tamaño de partícula posibles, a las distribuciones de tamaño de partícula y a las superficies específicas ajustables mediante diversas técnicas, fue imprevisible para los expertos que los rangos para DTP, SE y RTP como se define en la presente fueran los más adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas.

[0039] La distribución de tamaño de partícula más estrecha de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, por ejemplo para un tamaño de partícula medio dado, tienen un menor número de partículas grandes y pequeñas, es una ventaja para la compresión directa como método de fabricación de comprimidos. La distribución de tamaño de partícula resultante de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, donde la DTP, RTP y SE como se definen en la presente y preferiblemente donde se define la distribución de tamaño de partículas por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2 / g , y más particularmente definida por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ de 100 a 175 μm y $d(0,9)$ de 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2 / g , que tiene características físicas, que son particularmente adaptadas para que sean capaces de permitir la fabricación por compresión directa sin una etapa de granulación húmeda o seca.

[0040] Según la invención, se prefiere que al menos un 65 % v / v, más preferiblemente al menos un 70 % v / v, incluso más preferiblemente al menos un 80 % v / v, incluso más preferiblemente al menos un 85 % v / v, incluso más preferiblemente al menos un 90 % v / v, incluso más preferiblemente al menos un 95 % v / v y lo más preferido al menos un 99 % v / v de partículas de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida disminuyan a un rango de tamaño de partícula de 2 a 400 μm . Además, se prefiere que el 40 % v / v de partículas de monohidrato de ácido metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida disminuyan a un rango de tamaño de partícula de 2 – 250 μm .

[0041] Se descubrió sorprendentemente que utilizando la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida en una forma de partículas, donde la DTP, RTP y SE cómo se definen en la presente y preferiblemente donde la distribución de tamaño de partícula se define por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2 / g , y más preferiblemente definida por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ de 100 a 175 μm , $d(0,9)$ de 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2 / g en la mezcla final que muestra el flujo libre y características de polvo cohesivo mejorados y muestra una compactación cohesiva y comportamiento de granulación en seco, cuyos efectos son significativos para la compresión directa eficiente y robusta. Si hay demasiadas partículas de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, están presentes las partículas con un tamaño inferior a 4 μm , en el último procesamiento, tienden a causar *picking* y *sticking*. Si hay demasiadas partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, están presentes las partículas de tamaño superior a 400 μm , la capacidad de compresión se vuelve demasiado pobre. Por lo tanto, se observa que al menos el 65 % v / v de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida disminuye a un rango de tamaño de partícula de 2 a 400 μm , donde la distribución de tamaño de partícula es preferiblemente definida por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2 / g , y más preferiblemente definida por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ de 100 a 175 μm , $d(0,9)$ de 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2 / g . Cuando se procese la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, su distribución de tamaño de partícula permanece sustancialmente sin cambios, normalmente permanece sin cambiar totalmente. En vista de la mejora de las características generales, se prefiere que al menos un 65 % v / v, más preferiblemente al menos un 70 % v / v, incluso más preferiblemente al menos un 80 % v / v, incluso más preferiblemente al menos un 85 % v / v, incluso más preferiblemente al menos un 90 % v / v, incluso más preferiblemente al menos un 95 % v / v y lo más preferiblemente al menos un 99 % v / v de partículas de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida con la DTP, RTP y SE cómo se definen en la presente y más preferiblemente disminuyan a un rango de

tamaño de partícula de 2 a 400 μm , donde la distribución de tamaño de partícula se define preferiblemente por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2/g , y más preferiblemente definida por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ de 100 a 175 μm , $d(0,9)$ de 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2/g .

5 **[0042]** Una ventaja adicional de los comprimidos según la invención es que el comprimido tendrá una velocidad de disolución optimizada basada en su distribución de tamaño de partícula de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida que tiene la DTP, RTP y SE cómo se definen en la presente, y por lo tanto, el fármaco puede ser absorbido en la corriente sanguínea mucho más rápido en comparación con la N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida o sales de las mismas. Además, los sorprendentes tiempos de dispersión obtenidos con los comprimidos según la invención son ventajosos para los comprimidos tragables. En una realización adicional, los comprimidos según la invención pueden presentarse para la dispersión en agua.

15 **[0043]** La forma cristalina de sal monohidrato de mesilato de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, donde la DTP, RTP y SE como se definen en la presente, exhibe propiedades de estabilidad a largo plazo aumentadas, una cinética de liberación deseada y una estabilidad a largo plazo para composiciones farmacéuticas, superior a otras sales de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, conocidas en la técnica anterior que incluye también otras sales de mesilato.

20 **[0044]** Como es evidente, la Figura 4 muestra un análisis único de la estructura de rayos X de cristal de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, la sal se forma entre el mesilato y el anillo de piridinil protonado. Además, se incorporan exactamente un mol equivalente de ácido metanosulfónico y un mol equivalente de agua a la estructura de cristal, donde los átomos de hidrógeno de la molécula de agua forman puentes de hidrógeno con átomos de oxígeno de dos moléculas diferentes de mesilato.

25 **[0045]** Las condiciones preferidas para la cristalización del monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, se preparan en una suspensión de la base en 10 vol. (vol. = L / kg de base libre) de etanol / agua (1:1), se añaden 1,15 equivalentes de ácido metanosulfónico a 50 – 55 $^{\circ}\text{C}$ durante < 15 min, se siembran con 0,5 % mol del producto final, se envejecen durante 1 – 1,5 h a 50 $^{\circ}\text{C}$ y se enfrían a 20 – 25 $^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 h.

30 **[0046]** Después de la agitación adicional durante 1 h, el producto final puede ser aislado por filtración y secado *in vacuo* en un rendimiento de > 95 %. Utilizando este procedimiento, el monohidrato de ácido metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida con la DTP, RTP y ASE como se definen en la presente y preferiblemente que tiene un rango de tamaño de partícula de 2 a 400 μm , donde la distribución de tamaño de partícula es preferiblemente definida por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2/g , y más preferiblemente definido por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ de 100 a 175 μm , $d(0,9)$ de 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2/g en pureza > 99% que contiene < 2 ppm de Pd residual se puede preparar de forma reproducible con respecto al rendimiento, pureza, forma polimórfica, DTP, RTO y SE a partir de una solución supersaturada de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida por cristalización en condiciones controladas tal y como se describen a continuación.

35 **[0047]** La cristalización espontánea de una solución sobresaturada da lugar a la coprecipitación de la base libre. Para estimular este proceso, se disolvió una muestra de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida en una mezcla de etanol y agua (1:1) a 50 $^{\circ}\text{C}$ y después se enfrió y se mezcló a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante unas 5 horas. Las muestras del precipitado fueron tomadas por microscopía que exhibe principalmente pequeñas agujas (Figura 3 A) en contraste con el monohidrato de mesilato, que se cristaliza como prismas (Figura 3 B). Mediante la investigación de agujas aisladas que se aplican a RMN ^1H (resonancia magnética nuclear) no se pudo detectar el mesilato, aunque se exhibió la existencia de la forma básica libre. Manteniendo una suspensión de este precipitado a 0 $^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente, se muestra un lento crecimiento de los prismas que consumen las agujas (Figura 3 C), que sostiene una conversión muy lenta a la forma de la sal de mesilato. Este experimento demuestra la importancia de la selección de las condiciones de cristalización bien definidas.

40 **[0048]** Para obtener monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida en la DTP, RTP y ASE deseados, se prefieren agitar de moderado a lento esta mezcla y una rampa de enfriamiento plana de esta mezcla a temperatura ambiente. Además, se prefiere añadir el ácido metanosulfónico sobre 5 – 15 min a alta temperatura y mantener la mezcla resultante a esta temperatura elevada durante 1 o 2 horas tras la finalización de la adición del ácido metanosulfónico. EL enfriamiento se realiza a temperatura ambiente entre 2 a 3 horas y la mezcla se agita

lentamente durante otra hora a temperatura ambiente. A continuación, los cristales se filtraron, se lavaron con alcohol / agua y se secaron al vacío a una temperatura entre 20 °C y 60 °C, preferiblemente a partir de 20 °C y finalizando a 60 °C.

5 **[0049]** Una forma modificada para obtener monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida en la DTP, RTP y SE deseados se aplica a las siguientes condiciones para la cristalización. El ácido metanosulfónico se añade a temperaturas elevadas, y preferiblemente entre 30 °C y 90 °C, más preferiblemente entre 35 °C y 80 °C, aún más preferiblemente entre 40 °C y 70 °C, todavía más preferiblemente entre 45 °C y 60 °C y lo más preferiblemente a 50 °C - 55 °C a la
10 mezcla de un disolvente orgánico y agua que contiene N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida que proporciona una solución supersaturada del mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida. Son preferibles los disolventes orgánicos que son miscibles o consolutos con agua como MeOH, EtOH, n - PrOH, l - PrOH, acetronitrilo, THF, acetona. Además, se prefiere añadir cristales de semilla de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida a esta mezcla supersaturada también a temperaturas elevadas entre 30 °C a 90 °C, preferiblemente 35 °C a 80 °C, más preferiblemente 40 °C a 70 °C, todavía más preferiblemente 45 °C a 60 °C y los más preferiblemente a 50 °C - 55 °C. Se prefieren también agitar de forma moderada a lenta de esta mezcla y un enfriamiento lento de esta mezcla a temperatura ambiente. Además, se prefiere añadir el ácido metanosulfónico durante 5 a 15 minutos a temperatura elevada y mantener la mezcla resultante a esta temperatura elevada durante 0,5 a 5 horas y más preferiblemente de 1 a 2 horas tras la finalización de la adición del ácido metanosulfónico. Se realizó el enfriamiento a temperatura ambiente en 1 a 5 horas y preferiblemente entre 2 a 3 horas y la mezcla se agitó a partir de ese momento lentamente durante preferiblemente otra hora a temperatura ambiente. Se filtraron los cristales, se lavaron con alcohol / agua y preferiblemente se secaron al vacío a temperaturas entre 20 °C y 60 °C, preferiblemente comenzando a 20 °C y finalizando a 60 °C.

[0050] La forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida con la DTP, RTP y ASE definidos en la presente, exhibe una cinética de liberación optimizada de composiciones farmacéuticas y una biodisponibilidad mejorada. Además, son excelentes las propiedades de almacenamiento, en especial la estabilidad a largo plazo del ingrediente farmacéutico activo (IFA), así como las de formulaciones farmacéuticas. Los espectros de difracción en polvo de rayos X de los comprimidos recubiertos de película (concentraciones 5 mg, 25 mg, 100 mg, molidos para la medición en comparación con el placebo) después de 24 meses a temperatura ambiente no revelaron cambios en la cristalinidad (véanse las Figuras 5 a 7).

[0051] En comparación con la sal de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, el monohidrato de sal de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, donde la distribución de tamaño de partícula está preferiblemente definida por d(0,1) de 2 a 100 µm, d(0,5) de 30 a 210 µm y d(0,9) de 70 a 400 µm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m² / g, y más preferiblemente definida por d(0,1) de 10 a 75 µm, d(0,5) de 100 a 175 µm, d(0,9) de 200 a 350 µm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m² / g, preferiblemente menor a 0,6 m² / g, y lo más preferiblemente menor a 0,3 m² / g, sorprendentemente y de manera inesperada tiene una termoestabilidad de hasta 170 °C. Una clara ventaja del monohidrato de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, donde se encuentran DTP, RTP y SE como se definen en la presente, es su estabilidad a largo plazo probada. Por lo tanto, la invención de monohidrato de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, que se caracteriza por la DTP, RTP y SE revelados en la presente, es más adecuada para la preparación de los comprimidos estables a largo plazo en comparación con la base libre de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida.

[0052] Según la invención, la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida es un compuesto útil para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades infecciosas y / o prevención de la transmisión de enfermedades infecciosas.

[0053] La forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida es altamente activa contra los herpesvirus y las infecciones causadas por el herpesvirus y / o transmisión del o de los virus del herpes. Además, la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida de la invención es especialmente útil para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y / o profilaxis de enfermedades, que son causadas por el herpesvirus o causadas por la transmisión de un o unos virus del herpes.

[0054] La sal monohidrato de mesilato de la invención es especialmente útil para el tratamiento y / o profilaxis de infecciones, que son causadas por los virus del herpes simple, o para la prevención de la transmisión de un o unos virus del herpes. Las infecciones con los virus del herpes simple (VHS, subtipo 1 y 2) se clasifican en uno de los

diversos trastornos basados en el lugar de infección. La infección orofacial del herpes simple, los síntomas visibles de las denominadas coloquialmente calenturas o fiebres, afectan a la cara y boca. El herpes orofacial es la forma más común de infección. El herpes genital es la segunda forma más común de una infección por herpes simple. Aunque se cree en gran parte que el herpes genital es causado por el VHS – 2, están aumentando las infecciones genitales por el VHS – 1. Otros trastornos como panadizos herpéticos, herpes gladiatorium, herpes ocular (queratitis), encefalitis herpética, meningitis de Mollaret, herpes neonatal y posiblemente la parálisis de Bell son también causadas por los virus del herpes simple.

[0055] La sal monohidrato de mesilato de la invención es por lo tanto útil en el tratamiento y / o profilaxis de las infecciones causadas por los virus del herpes simple y / o en la prevención de la transmisión de los virus del herpes simple.

[0056] La sal monohidrato de mesilato de la presente invención puede mezclarse y administrarse con un agente antiinflamatorio como ácido acetilsalicílico y acetaminofeno. De este modo, son preferidas las combinaciones de monohidrato de mesilato de la invención con ácido acetilsalicílico y / o acetaminofeno así como composiciones farmacéuticas como una combinación.

[0057] Además, el monohidrato de mesilato de la invención puede mezclarse y utilizarse en combinación con un agente antiviral. El agente antiviral es preferiblemente un antimetabolito y lo más preferiblemente un análogo de nucleobase, un análogo de nucleótidos o un fármaco del análogo nucleósido. Es preferido además si el agente antiviral es útil contra los herpesvirus y / o contra la transmisión de un o unos virus del herpes y se selecciona del grupo de fármacos que comprende de manera no limitante o está formado por: trifluridina, idoxuridina, foscarnet, cidofovir, ganciclovir, aciclovir o penciclovir o los respectivos profármacos valaciclovir, famciclovir o valganciclovir.

[0058] La mezcla de monohidrato de mesilato de la invención y un agente activo adicional como un antiinflamatorio, inmunomodulador, o un agente antiviral, como vacunas terapéuticas, siRNAs, olegonucleótidos antisentido, nanopartículas, o inhibidores de la captación de virus como n – docosanol, pueden administrarse de manera simultánea en una única composición farmacéutica o en más de una composición farmacéutica, donde cada composición comprende al menos un agente activo.

[0059] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse en un sólido convencional y un adyuvante hecho farmacéuticamente convencional en un nivel de dosificación adecuado de manera conocida. Las preparaciones preferidas pueden adaptarse a la aplicación oral. Estas formas de administración incluyen, por ejemplo, píldoras, comprimidos, comprimidos de película, comprimidos recubiertos, formulaciones de liberación sostenida, y cápsulas.

[0060] Las composiciones farmacéuticas según la presente invención comprenden entre 5 a 70 % en peso, más preferiblemente 10 a 30 % en peso de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida (todos los datos de porcentaje son porcentajes en peso basados en el peso de la preparación farmacéutica), donde se definen en la presente la DTP, RTP y SE. La composición farmacéutica comprende normalmente 2 a 600 mg de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N – [5 – (aminosulfonil) – 4 – metil – 1,3 – tiazol – 2 – il] – N – metil – 2 – [4 – (2 – piridinil) fenil] – acetamida, preferiblemente 5 a 500 mg, más preferiblemente 10 a 300 y particularmente preferible 20 a 200 mg, donde DTP, RTP y SE como se definen en la presente.

[0061] La composición farmacéutica según la invención comprende de manera opcional uno o más rellenos, que, por ejemplo, se seleccionan del grupo formado por: celulosa microcristalina, celulosa de fibra, fosfatos de calcio y manitol. Preferiblemente, según la invención, se utilizan celulosa microcristalina y manitol. La composición farmacéutica comprende de manera oportuna entre 20 y 80 %, preferiblemente 40 a 80 %, particularmente preferido 45 a 70 % de celulosa microcristalina y 1 a 40 %, preferiblemente 5 a 30 %, particularmente preferido 10 a 20 % de manitol. La preparación farmacéutica según la invención puede comprender al menos un auxiliar de desintegración, que es, por ejemplo, seleccionado del grupo formado por almidón, almidón pregelatinizado, glicolatos de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio (= croscarmelosa sódica) y otras sales de carboximetilcelulosa. Puede utilizarse también una mezcla de los dos agentes de desintegración. Según la invención, se prefiere el uso de croscarmelosa sódica. La composición farmacéutica comprende de manera oportuna entre 3 y 35 %, preferiblemente 5 a 30 % y particularmente preferido 5 a 10 % de auxiliar(es) de desintegración. La composición farmacéutica de la invención puede comprender al menos un lubricante seleccionado del grupo formado por ácidos grasos y sus sales. Según la invención, es particularmente preferido el uso de estereato de magnesio.

[0062] La composición farmacéutica de la invención puede comprender un agente de flujo, que podría ser una sílice coloidal anhidra o polvos de talco. Según la invención, se prefiere particularmente el uso de sílice coloidal anhidra. El agente de flujo es utilizado de manera oportuna en una cantidad del 0,3 al 2,0 %, particularmente preferido del 0,4 al 1,5 % y lo más preferiblemente del 0,5 al 1 %.

- 5 **[0063]** Una composición farmacéutica particularmente preferible comprende: 5 % - 30 % de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, donde la DTP, RTP y SE como se definen en la presente y preferiblemente la distribución de tamaño de partícula se define por d(0,1) de 2 a 100 μm , d(0,5) de 30 a 210 μm y d(0,9) de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2 / g , y más preferiblemente definida por d(0,1) de 10 a 75 μm , d(0,5) de 100 a 175 μm , d(0,9) de 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2 / g , 5 % - 10 % de croscarmelosa sódica, 0,5 a 0,7 % de estereato de magnesio, 40 % - 70 % de celulosa microcristalina, 10 % - 20 % de manitol y 0,5 % a 1 % de sílice coloidal anhidra.
- 10 **[0064]** Las composiciones farmacéuticas adicionales según la invención comprenden preferiblemente: 30 % a 90 %, más preferiblemente 50 a 70 % en peso de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, donde la DTP, RTP y SE como se definen en la presente y preferiblemente la distribución de tamaño de partícula se define por d(0,1) de 2 a 100 μm , d(0,5) de 30 a 210 μm y d(0,9) de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2 / g , y más preferiblemente definida por d(0,1) de 10 a 75 μm , d(0,5) de 100 a 175 μm , d(0,9) de 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2 / g (todo los datos de porcentajes son porcentajes en peso basados en el peso de las preparaciones farmacéuticas). La composición farmacéutica comprende normalmente 20 a 750 mg de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, donde DTP, RTP y SE como se definen en la presente y preferiblemente 50 a 500 mg, y particularmente preferible 50 a 250 mg basado en un única dosis.
- 15 **[0065]** La composición farmacéutica según la invención comprende de manera opcional uno o más aglutinantes en seco, que, por ejemplo, se seleccionan del grupo formado por: celulosa microcristalina, celulosa de fibra, fosfatos de calcio y manitol. Preferiblemente, se utiliza celulosa microcristalina. Esta está disponible comercialmente bajo el nombre AvicelB, por ejemplo. La composición farmacéutica comprende de manera oportuna 10 a 20 %, preferiblemente 1 a 10 %, particularmente preferido 1 a 5 % de aglutinante(s) en seco. La preparación farmacéutica según la invención puede comprender al menos un auxiliar de desintegración, que es, por ejemplo seleccionado del grupo formado por almidón, almidón pregelatinizado, glicolatos de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio (= croscarmelosa sódica) y otras sales de carboximetilcelulosa. Puede utilizarse también una mezcla de los dos agentes de desintegración. Es preferible el uso de croscarmelosa sódica y polivinilpirrolidona reticulada o una mezcla de los dos. La composición farmacéutica comprende de manera oportuna 3 a 35 %, preferiblemente 10 a 30 % y particularmente preferido 15 a 25 % de auxiliar(es) de desintegración. La composición farmacéutica de la invención puede comprender al menos un lubricante seleccionado del grupo formado por ácidos grasos y sus sales. Según la invención, es particularmente preferido el uso de estereato de magnesio.
- 20 **[0066]** Una composición farmacéutica para un comprimido con 25 mg de ingrediente farmacológico activo (calculado como forma de base) comprende 32,3 mg de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, donde la DTP, RTP y SE como se definen en la presente y preferiblemente la distribución de tamaño de partícula se define por d(0,1) de 2 a 100 μm , d(0,5) de 30 a 210 μm y d(0,9) de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2 / g , y más preferiblemente definida por d(0,1) de 10 a 75 μm , d(0,5) de 100 a 175 μm , d(0,9) de 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2 / g , 60,9 mg de celulosa microcristalina, 9,8 mg de croscarmelosa sódica, 20,0 mg de manitol, 1,3 mg de sílice coloidal anhidra y 0,9 mg de estereato de magnesio. El peso total de la mezcla es de 125,0 mg.
- 25 **[0067]** Una composición farmacéutica adicional para un comprimido con 100 mg de ingrediente farmacológico activo que comprende 129,0 mg de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, 243,4 mg de celulosa microcristalina, 39,0 mg de croscarmelosa sódica, 80,1 mg de manitol, 5,0 mg de sílice coloidal anhidra y 3,5 mg de estereato de magnesio. El peso total de la mezcla es de 500,0 mg.
- 30 **[0068]** Además, la presente invención incluye asimismo composiciones farmacéuticas para una aplicación sublingual, cuyas preparaciones además de vehículos típicos contienen al menos monohidrato de ácido mono metanosulfónico N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, donde la DTP, RTP y SE como se definen en la presente, como ingrediente activo.
- 35 **[0069]** Una composición farmacéutica de la invención puede contener los siguientes conservantes: fenoxietanol, solución de formaldehído, parabenos, pentanediol, o ácido sórbico.
- 40 **[0070]** Como portador farmacéuticamente aceptable, excipiente y / o diluyentes pueden utilizarse portadores tales como preferiblemente un portador inerte como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estereato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (cápsulas rellenas con líquido); aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, resinas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras, azúcares como sacarosa, almidones derivados de
- 45 **[0070]** Como portador farmacéuticamente aceptable, excipiente y / o diluyentes pueden utilizarse portadores tales como preferiblemente un portador inerte como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estereato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (cápsulas rellenas con líquido); aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, resinas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras, azúcares como sacarosa, almidones derivados de
- 50 **[0070]** Como portador farmacéuticamente aceptable, excipiente y / o diluyentes pueden utilizarse portadores tales como preferiblemente un portador inerte como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estereato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (cápsulas rellenas con líquido); aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, resinas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras, azúcares como sacarosa, almidones derivados de
- 55 **[0070]** Como portador farmacéuticamente aceptable, excipiente y / o diluyentes pueden utilizarse portadores tales como preferiblemente un portador inerte como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estereato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (cápsulas rellenas con líquido); aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, resinas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras, azúcares como sacarosa, almidones derivados de
- 60 **[0070]** Como portador farmacéuticamente aceptable, excipiente y / o diluyentes pueden utilizarse portadores tales como preferiblemente un portador inerte como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estereato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (cápsulas rellenas con líquido); aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, resinas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras, azúcares como sacarosa, almidones derivados de
- 65 **[0070]** Como portador farmacéuticamente aceptable, excipiente y / o diluyentes pueden utilizarse portadores tales como preferiblemente un portador inerte como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estereato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, talco, manitol, alcohol etílico (cápsulas rellenas con líquido); aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, resinas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras, azúcares como sacarosa, almidones derivados de

trigo, arroz de maíz y patata, resinas naturales como acacia, gelatina y tragacanto, derivados de algas como ácido alginico, alginato de sodio y alginato de calcio - amonio, materiales de celulosa como metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y compuestos inorgánicos como silicato de aluminio - magnesio; lubricantes como ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, estereato de magnesio, estereato de calcio, o estereato de potasio, ácido esteárico, ceras de alto punto de fusión, y otros lubricantes solubles en agua como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y D, L - leucina; agentes de desintegración (desintegrantes) como almidón, metilcelulosa, resina de guar, almidones modificados como almidón de carboximetil de sodio, resinas naturales y sintéticas como garrofín, karaya, guar, tragacanto y agar, derivados de celulosa como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, alginatos como ácido alginico y alginato de sodio, arcillas como bentonitas, y mezclas efervescentes; agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes; deslizantes son por ejemplo dióxido de silicón y talco; absorbentes adecuados son arcilla, óxido de aluminio, diluyentes adecuados son agua o soluciones de agua / propilenglicol para inyecciones parenterales, jugo, azúcares como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol, almidones derivados de trigo, arroz de maíz y patata, y celulosas como celulosa microcristalina.

[0071] Los siguientes ejemplos están incluidos para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia deben apreciar que las técnicas reveladas en los ejemplos siguientes representan técnicas descubiertas por el inventor que funcionan bien en la práctica de la invención, y por lo tanto, pueden considerarse para constituir modos para su práctica. Sin embargo, aquellos expertos en la materia deberían, a tenor de la presente divulgación, apreciar que pueden realizarse algunos cambios en las realizaciones específicas reveladas y obtener todavía resultados parecidos o similares sin alejarse de la presente invención.

[0072] Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden administrarse a un paciente que lo necesite en una dosis diaria de 20 a 750 mg de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, donde la DTP, RTP y SE están definidos en la presente y preferiblemente la distribución de tamaño de partícula se define por d(0,1) de 2 a 100 μm , d(0,5) de 30 a 210 μm y d(0,9) de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2 / g , y más preferiblemente definida por d(0,1) de 10 a 75 μm , d(0,5) de 100 a 175 μm , d(0,9) de 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2 / g , preferiblemente 50 a 500 mg y particularmente preferible 50 a 250 mg en base a una única dosis. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden administrarse a un paciente que lo necesite tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, tres veces por semana, dos veces por semana, o una vez por semana. La administración de la base tres veces por semana, dos veces por semana o una vez por semana es preferida y especialmente preferida es una administración semanal, es decir; una administración una vez a la semana de una composición farmacéutica que contiene entre 400 mg y 500 mg de monohidrato ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida de la invención. Además, se prefiere empezar la administración del monohidrato de mesilato de la presente invención con una alta dosificación de carga, por ejemplo, con una única dosis inicial de 400 a 800 mg y continuar la administración con una dosis menor de 100 mg a 150 mg por día o por semana durante el periodo de tratamiento.

[0073] Resultarán evidentes para los expertos en la materia modificaciones adicionales y realizaciones alternativas de varios aspectos de la invención en vista a esta descripción. En consecuencia, esta descripción tiene un fin meramente ilustrativo y tiene como objetivo enseñar a aquellos expertos en la técnica la manera general de realizar la invención. Se comprende que las formas de la invención mostradas y descritas en la presente son tomadas como ejemplos de realizaciones. Los elementos y materiales pueden sustituirse por aquellos ilustrados y descritos en la presente, pueden modificarse las partes y procesos, y algunas características de la invención pueden utilizarse de manera independiente, mientras todo sea evidente para los expertos en la materia después de tener el beneficio de esta descripción de la invención. Los cambios pueden realizarse en los elementos descritos en la presente sin alejarse de la presente invención tal y como se describe en las siguientes reivindicaciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de monohidrato de metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida con DTP, RTP y SE inventivas.

Etapas 1 (acoplamiento de Suzuki - Miyaura y saponificación)

[0074] Se carga un reactor inertizado con bis (trifenilfosfina) paladio (II) cloruro (0,010 eq) y se reinertiza. A continuación, se añade tolueno (1,65 vol). Después de calentarlo a 40 °C se añade trietilamina (3,00 eq). Se añade una solución de etil - 4 - bromofenilacetato (1,00 eq) en tolueno (0,82 vol). La suspensión resultante se calienta a 90 - 95 °C antes de la dosificación de pinacol borano durante 60 - 90 minutos. La agitación a 90 - 95 °C se mantiene durante al menos 2 horas más antes de que se compruebe la conversión por HPLC. Después de enfriarla a 10 °C, se carga 2 - cloropiridina (1,00 eq) a la mezcla de la reacción. Después, se añade el 30 % de NaOH (6,00 eq) seguido por calentamiento a 55 - 60 °C. La agitación a esta temperatura se mantiene durante al menos 4 horas antes de que se compruebe la conversión por HPLC. Una vez que la conversión se considere completa, la mezcla de reacción se concentra a 300 mbar hasta 0,8 vol (vol se refiere a Kg de material de inicio (= 1,00 eq) en la etapa

respectiva, es decir; L / Kg material de inicio) del destilado que ha sido recogido. La mezcla de reacción se diluye con agua (2,72 vol), se enfría a 20 °C y se separan las fases. La capa orgánica se desecha, mientras que se ajusta el pH de la capa acuosa a un pH 1 añadiendo un 33 % de HCl a 20 °C. Se añaden MIBK (2,30 vol) y Celite (165 g / Kg) y la mezcla resultante se agita durante al menos 15 minutos a 20 °C antes de que los sólidos se eliminen por filtración. El reactor y la torta de filtrado se levantan sucesivamente con agua y el filtrado combinado se transfiere de nuevo al reactor. Las fases se separan y la capa acuosa se lava dos veces más con MIBK. Después de la dilución con agua, la solución del producto ácido acuoso se calentó a 55 °C y se filtró a través de un tapón con Celite en la parte inferior y carbón activado en la parte superior. El tapón Celite / carbón se lavó una vez más con agua precalentada (0,5 vol, 55 °C) y el filtrado combinado se volvió a cargar en el reactor. A 20 °C, se ajustó el pH a ~ 3,0 añadiendo un 30 % de NaOH antes de que se caliente la solución del producto a 60 °C. Se dosificó más NaOH para ajustar el pH a 4,1 – 4,3. La suspensión resultante se agitó durante 1 – 1,5 h a 60 °C antes de ser enfriada a 20 °C. Después de la agitación adicional durante al menos 1 h a esta temperatura, se filtró el producto, se lavó dos veces con agua, se presecó en un flujo de N₂ y se secó finalmente al vacío a 50 – 65 °C. Rendimiento normal: 38 – 40 %.

15 Etapa 2 (acoplamiento de amida)

[0075] Se cargó el reactor con el producto de la etapa 1 (1,00 eq) y 4 – metil – 2 - (metilamino) -1,3 – tiazol – 5 - sulfonamida (01:02 eq). Se añaden THF (7:08 vol) y NMP (1,11 vol). La suspensión resultante se enfría a 0 °C antes de la adición de 1 – etil – 3 - (3 - dimetilaminopropil) carbodiimida clorhidrato (1,23 eq) en 4 porciones iguales durante > 90 min. Después de al menos 2 horas más a 0 °C, la mezcla de reacción se calienta a 20 °C. A esta temperatura, se continúa la agitación durante 2 h adicionales antes de que se compruebe la conversión por HPLC. Entonces, a 10-15 °C sobre el 2 % (0,2 vol) de la mezcla de reacción se añade al agua (12,3 vol) durante al menos 5 min. La fina suspensión resultante se agita a 10 - 15 °C durante al menos 1 h antes de la dosificación de la mayor parte restante de la mezcla de reacción durante > 4 h. La agitación a 10-15 °C se continúa durante al menos 0,5 h antes de que los sólidos se separen por filtración, se lavan con agua y se sequen sobre un filtro nutsche en un flujo constante de N₂ hasta que se consideró suficientemente seco (LOD < 45 % p / p; LOD: pérdida por desecación).

[0076] La alimentación del reactor se cargó con el producto crudo, THF (8,15 vol), y agua (hasta 1,17 vol. dependiendo de la pérdida en el secado del producto crudo). La suspensión resultante se calentó a 60-65 °C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se obtiene una solución casi clara que se somete a filtración de los residuos utilizando un filtro de lente que se puede calentar calentado a 60 °C. La alimentación del reactor, las líneas de transferencia y el filtro se lavaron sucesivamente con una mezcla de THF (0,44 vol) y agua purificada (0,06 vol) a 60 - 65 °C. Los filtrados combinados se recogieron en un reactor separado y se calentaron a 50 - 55 °C. El contenido del reactor, agua (3,23 vol) se dosificó durante al menos 30 min. La agitación a 50 - 55 °C se continuó durante 1 - 1,5 h antes de añadirse gradualmente de porción de agua (8,93 vol.) durante 2 horas. Después de la agitación durante 1 - 1,5 horas a 50 °C, se enfrió la suspensión resultante a 5 °C durante 2,5 h y se agitó durante 0,5 h más. Entonces, los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con agua (3 x 2,96 vol) y se secaron previamente en el filtro nutsche en un flujo constante de N₂. El secado final se llevó a cabo al vacío a 50 - 65 °C utilizando un secador cónico. Rendimiento normal: 78 – 83 %.

40 Etapa 3 (Formación de la sal)

[0077] El reactor se cargó con el producto de la etapa 2 (1,00 eq), etanol (4,96 vol) y agua (4,96 vol). Después de calentar la suspensión resultante a 50 - 55 °C, se añadió ácido metanosulfónico (1,15 eq) durante < 15 min. La disolución completa de los materiales de partida se observó normalmente en el final de la adición. Inmediatamente dentro de los próximos 5 minutos, la agitación se redujo a la tasa mínima aceptable y la mezcla de reacción se sembró con monohidrato metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) – 4 – metil - 1,3 – tiazol – 2 - il] – N – metil – 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida (0,005 eq) que se preparó en la forma polimórfica deseada en un experimento precedente. La agitación lenta a 50 - 55 °C se continuó durante 60 - 90 min antes de enfriarla a 20 - 25 °C durante > 2,5 h. Después de la agitación durante 1 hora más, los sólidos se filtraron, se lavaron con etanol / agua 5,02 v / v (3,10 vol), se presecaron en un flujo de nitrógeno y transfirieron a un secador cónico para el secado final *in vacuo* a 20 - 60 °C. Rendimiento normal: > 95 %.

55 Análisis de partículas y detección

[0078] Para la dispersión líquida se utilizó un analizador de tamaño de partículas Malvern Mastersizer 2000 con una unidad de dispersión Malvern Hydro 2000 S. El agente dispersante fue Span™ 80 se utilizó en una concentración de 0,1 % (volumen / volumen) en n - heptano. La velocidad de agitación fue de 2500 revoluciones por minuto. Normalmente, se preparó una mezcla de 50 miligramos de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) – 4 – metil - 1,3 – tiazol – 2 - il] – N – metil – 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida en un vial que contiene 4 a 5 mL de dispersante. En caso de que se haya producido cualquier aglomerado, a continuación, esta se convirtió en partículas primarias por tratamiento con ultrasonidos durante 10 segundos. Los expertos en la materia pueden reconocer que el tratamiento ultrasónico es una práctica común en la conversión de aglomerados a partículas más pequeñas. Una vez que se había generado la suspensión, la suspensión se transfirió al Malvern Mastersizer 2000 con una unidad de dispersión Hydro 2000S por pipeteado, hasta que se alcanzó un intervalo óptimo de concentración. El intervalo de concentración óptimo se evaluó por el valor de oscurecimiento mostrado en

5 el Malvern Mastersizer 2000. Normalmente, los valores óptimos de oscurecimiento oscilan entre 10 y 20 por ciento. Después, la medición se realizó con la sustracción automática del antecedente. Los datos fueron analizados automáticamente utilizando la ecuación de difracción de Fraunhofer. Para la microscopía, se utilizó bien la mezcla líquida utilizada para el análisis de tamaño de partícula o bien un nuevo lote. El tamaño de las partículas observadas se determinó extraído por medio del análisis de software *análisis start 5,0* (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH). El procedimiento descrito anteriormente cumple con USP 429 (medición de la difracción de la luz de tamaño de partícula) y Ph. Eur. 2.9.31 (análisis de tamaño de partícula por difracción de la luz láser). Además, el análisis de tamaño de partícula por difracción de la luz láser, se realizó una investigación óptica utilizando un microscopio. En caso de las mediciones de liberación, debe realizarse una prueba de idoneidad del sistema antes de la dispersión, que es una práctica común para los expertos en la materia.

Ejemplo 2:

15 **[0079]** Los ensayos revelados en el ejemplo 2 se llevaron a cabo con el fin de investigar la influencia de la distribución de tamaño de partícula (DTP) del ingrediente farmacéutico activo (IFA) sobre las propiedades de disolución de los núcleos de los comprimidos.

20 **[0080]** El término "distribución del tamaño de partícula" de un polvo o material granular, o partículas dispersas en el fluido, tal y como se utiliza en esta aplicación, es una lista de valores o una función matemática que define las cantidades relativas de partículas presentes, clasificadas según su tamaño. Los valores $d(0,1)$, $d(0,5)$ y $d(0,9)$ indican que un 10 %, un 50 % y un 90% de las partículas medidas son menores o iguales que el tamaño indicado. Por ejemplo, la media de valores de $d(0,1) = 52$, $d(0,5) = 129$ y $d(0,9) = 257$ del 10 % de las partículas era menor o igual a 52 μm , el 50 % era menor o igual a 129 μm y el 90 % era menor o igual a 257 μm (véase la Tabla 1, lote de ensayo G05). Con el fin de estudiar las propiedades de disolución de los núcleos de los comprimidos con diferentes DTP de la invención de monohidrato de ácido metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida, se prepararon 100 mg y 25 mg (calculados como forma de base libre) de núcleos de comprimido que contienen la invención de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida en una cantidad de 129 y 32,3 mg, respectivamente.

30 Tipo y tamaño de los núcleos de los comprimidos

[0081]

- 35 - Núcleo de comprimido de 100 mg, diámetro 11 mm
- Núcleo de comprimido de 25 mg, diámetro 7 mm

Equipamientos

40 **[0082]** Mezcla: Bohle MC5 con tubo de vidrio

Formación de comprimidos

[0083]

- 45 • Prensa rotativa Kilian con una cámara de zapata de llenado.
• Estampación de concentración de dosis de 100 mg: 11 r11 o 12 r11 con marcas para corte en un sitio
• Estampación de concentración de dosis de 25 mg: 7r6

50 Análisis

[0084]

- 55 • Disolución (1,000 ml, HCl 0,1 M, aparato de paletas según el aparato 2 USP, velocidad de la paleta 50 revoluciones por minuto, $n = 6$)

Compuestos (IFA, ingrediente farmacéutico activo)

60 **[0085]** IFA: monohidrato de ácido metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2-il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, en el que al menos el 65% v / v de partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] - acetamida que disminuyen a un intervalo de tamaño de partícula de 2 a 500 micrómetros (μm).

65 **[0086]** G01, G02, G03, G04, G05 son cinco lotes de ensayo del comprimido diferentes de monohidrato de ácido metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil]

acetamida, caracterizado en el que el tamaño de partícula se encuentra en un rango de 1 a 400 µm con una distribución de tamaño de partícula de d(0,1) d(0,5) y d(0,9) tal y como se muestra en la Tabla 1.

5 **Tabla 1:** Distribución de tamaño de partícula /DTP) de lotes diferentes de monohidrato de ácido metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) – 4 – metil - 1,3 – tiazol – 2 - il] – N – metil – 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida.

Número de lote IFA	Número de lote del ensayo	Distribución de tamaño de partícula			Superficie específica [m ² /g]
		d(0.1) [µm]	d(0.5) [µm]	d(0.9) [µm]	
BXR4FLS	G01	3	51	102	0,7
BXR3NC1	G02	43	118	254	0,1
NE-023932 – A – 4 - 26 crudo 1#1 M1	G03	1	4	11	2,4
NE – 023932 – A – 4 - 27 IPC 1#1	G04	22	66	143	0,2
NE-023932 – lote – 02 - 2010	G05	52	129	257	0,1

20 **Preparación de las mezclas finales**

[0087] Se prepararon cinco mezclas finales (lotes G01 a G05) con diferentes lotes IFA. Las formulaciones de los núcleos (concentración de dosis de 25 mg y 100 mg (calculadas como forma de base libre)

25 **Tabla 2: Formulación de 25 mg y 100 mg dosis fuerza (calculado como base libre)**

Componente	Mg por comprimido de 25 mg	Mg por comprimido de 100 mg
monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) – 4 – metil - 1,3 – tiazol – 2 - il] – N – metil – 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] - acetamida	32,3 (sal)	129,0 (sal)
Celulosa microcristalina	60,9	243,4
Croscarmelosa sódica	9,8	39,0
Manitol	20,0	80,1
Sílice coloidal anhidra	1,3	5,0
Estereato de magnesio	0,9	3,5
Mezcla final total	125,2	500,0

30 **[0088]** Las mezclas finales se prepararon tamizando las materias primas utilizando un tamiz de 1,0 mm. El monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) – 4 – metil - 1,3 – tiazol – 2 - il] – N – metil – 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] - acetamida, es decir, el IFA, en el que la distribución de tamaño de partícula oscila entre 1 y 400 mm, se mezclaron celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, manitol y sílice coloidal anhidra durante 30 minutos en un mezclador de caída libre. Se añadió estearato de magnesio, y las mezclas se mezclaron durante 5 minutos adicionales. No se observaron problemas durante el proceso.

45 **[0089]** Las propiedades residuales de los lotes G01 a G05 se muestran en las Tablas 3 y 4.

50 **Tabla 3: Propiedades residuales de mezclas finales**

Parámetro	G01	G02	G03	G04	G05
Densidad aparente [g / ml]	0,413	0,435	0,385	0,403	0,440
Densidad compactada [g / ml]	0,510	0,526	0,563	0,500	0,550
Fluidez [cot]	1,25	1,16	0,893	1,09	1,28

55 **[0090]** Se observó una diferencia significativa en la densidad aparente en el lote G03. Esta fue la mezcla final, que contiene el IFA micronizado. Por lo tanto, la densidad aparente fue menor en comparación con las mezclas que contienen IFA más grueso.

60 **[0091]** El lote G03 también tuvo la peor fluidez de todas las mezclas finales. Esto también puede ser explicado por el uso de IFA micronizado.

Formación de comprimidos

65 **[0092]** Las mezclas finales a partir de los lotes G01 a G04 y una parte del lote G05 de la mezcla final se comprimieron como una concentración de dosis de 100 mg. La otra parte del lote G05 de la mezcla final se comprimieron como una concentración de dosis de 25 mg.

[0093] No se han producido más problemas durante la compresión de los lotes G01, G02, G04 y G05 de concentración de dosis de 100 mg,

5 [0094] Sorprendentemente, se descubrió que el peso del comprimido era fluctuante durante la compresión del lote G03. Inesperadamente, se produjeron problemas con la uniformidad de peso. Además, la masa del comprimido se adhirió a los estampados. Era obvio que ambos problemas fueron causados por el uso del IFA de micronizado. Por lo tanto, es ventajoso omitir una etapa de micronización para la formación de comprimidos, que se traducirá en una mejor manipulación y menor tiempo de producción.

10 [0095] Se realizó sin problemas la compresión del lote G05 de concentración de dosis de 25 mg.

[0096] Los datos del IPC (controles durante el proceso) de los lotes G01 - G05 se muestran en las Tablas 4 y 5.

15 **Tabla 4:** Datos del IPC de la concentración de 100 mg

Parámetro	Valor nominal	G01	G02	G03	G04	G05
Peso [mg]	485 - 515	498	500	497	506	516
Diámetro [mm]	10,8 – 11,2	12,1	12,1	12,1	12,1	12,1
Altura [mm]	determinar	5,7 – 5,8	5,7	5,7 – 5,8	5,7	5,6 – 5,7
Dureza [N]	> 50	73	70	67	74	87
Desintegración [min]	< 5	20 - 30 seg	15 - 25 seg	20 - 30 seg	20 - 25 seg	15 - 25 seg

25 **Tabla 5:** Datos del IPC de la concentración de 25 mg

Parámetro	Valor nominal	G05
Peso [mg]	122 – 128	127
Diámetro [mm]	6,8 – 7,2	7,1
Altura [mm]	determinar	3,6 – 3,7
Dureza [N]	> 50	56
Desintegración [min]	< 5	20 - 28 seg

35 **Análisis**

[0097] Los comprimidos o cápsulas orales siguen siendo uno de los medios más eficaces de tratamiento disponible. La eficacia de dichas formas de dosificación se basa en la disolución de fármacos en los fluidos del tracto gastrointestinal antes de la absorción en el circulación sistémica. Por consiguiente, la velocidad de disolución del comprimido o cápsula es crucial.

40 [0098] Disolución: Los criterios para la disolución en medios con un pH de 1 es Q = 75 tras 45 minutos.

Influencia de la distribución de tamaño de partícula en la disolución:

45 [0099] Se llevó a cabo la disolución de los núcleos de lotes G01 a G05. Los resultados de la disolución se muestran en la Figura 8 y la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados de disolución para los lotes G01 – G05

Lote	15			30			45		
	Media [%]	Min [%]	Max [%]	Media [%]	Min [%]	Max [%]	Media [%]	Min [%]	Max [%]
G01 100 mg	90	83	97	93	85	99	96	90	99
G02 100 mg	82	80	84	90	88	91	91	90	94
G03 100 mg	100	98	101	100	97	102	100	98	102
G04 100 mg	99	97	100	100	98	102	101	101	102
G05 100 mg	90	87	93	99	98	102	103	102	105
G05 25 mg	102	101	104	104	102	105	104	102	105

60 [0100] Los resultados de la disolución de los lotes G01 - G05 son según la especificación. No hay diferencias significativas en la disolución de núcleos, que contiene IFA más fino o más grueso.

[0101] Uniformidad de contenido (UC): Se probó la uniformidad de contenido de los lotes G01 a G04. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

65

Tabla 7: Resultados de la UC de los lotes G01 – G04

Lote	Media del ensayo (%)	Desviación estándar	Valor de aceptación
G01	98,2	1,1917	3,2
G02	101,2	1,2599	3,0
G03	97,9	3,1110	8,1
G04	103,3	1,3640	5,1

[0102] Todos los resultados cumplen con la Farmacopea Europea 2.9.40. La uniformidad del contenido del lote G03 es inferior en comparación con la uniformidad de contenido de los otros lotes. Es obvio que esto está relacionado con los problemas durante la compresión basada en el IFA micronizado.

CONCLUSIONES

[0103] La distribución de tamaño de partícula del IFA tiene una influencia en las propiedades de residuales de la mezcla final y de las características de formación de comprimidos. El lote G03, que contiene el IFA micronizado, tiene una peor fluidez. Por lo tanto, los problemas con un peso uniforme se produjeron durante la compresión. Además, se observaron problemas de adhesión y los resultados UC de los núcleos no son tan buenos como los resultados de los núcleos con el IFA no micronizado. Mediante el uso del IFA no micronizado, no hubo influencia de la distribución de tamaño de partícula, donde la distribución de tamaño de partícula se determina preferiblemente por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2/g , y más preferiblemente definidas por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ 100 a 175 μm , $d(0,9)$ 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2/g , obtenidas en la uniformidad de peso y UC. Los resultados no muestran una marcada influencia de la distribución de tamaño de partícula en la disolución de los núcleos ya que todos están dentro de los rangos predefinidos.

Ejemplo 3:

[0104] Comprimido que contiene 60 mg de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida (correspondiente según la invención a 76,9 mg de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida), donde al menos el 65% v / v son partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, donde la distribución de tamaño de partícula se determina preferiblemente por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $D(0,9)$ de 70 a 400 μm con un área de superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2/g , y más preferiblemente definido por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ 100 a 175 μm , $d(0,9)$ 200 a 350 μm , con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2/g ; contenido de compuesto activo sobre el 59 % (basado en un comprimido sin barnizar):

Forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida	76,9 mg
Avicel PH 101	118,0 mg
Lactosa, fina	40,0 mg
Ac - Di - Sol	20,0 mg
Polivinilpirrolidona 25	10,0 mg
Estereato de magnesio	2,0 mg
Peso total	266,9 mg

Ejemplo 4:

[0105] Comprimido que contiene 50 mg de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida (correspondiente según la invención a 76,9 mg de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida), donde al menos el 65% v / v son partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, donde la distribución de tamaño de partícula se determina preferiblemente por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $D(0,9)$ de 70 a 400 μm con un área de superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2/g ,

y más preferiblemente definida por d (0,1) de 10 a 75 μm , d (0,5) 100 a 175 μm , d (0,9) 200 a 350 μm , con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2 / g ; contenido de compuesto activo sobre el 59 % (basado en un comprimido sin barnizar):

5	Forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida	64,0 mg
10	Polivinilpirrolidona 25	3,5 mg
	Celulosa microcristalina	20,0 mg
	Croscamelosa sódica	10,0 mg
	Estereato de magnesio	0,9 mg
	Barniz HPMC opcional	3,0 mg
15	Peso total	101,4 mg

Ejemplo 5:

20 **[0106]** La estructura cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida de la Fórmula $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$, $M = 516.62$, $F(000) = 540$, placa de color, tamaño $0,02 \cdot 0,13 \cdot 0,15 \text{ mm}^3$, grupo espacial triclinico P - 1, $Z = 2$, $a = 9,4908(7) \text{ \AA}$, $b = 9,5545(7) \text{ \AA}$, $c = 14,4137(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 86,130(3)^\circ$, $\beta = 72,104(3)^\circ$, $\gamma = 68,253(4)^\circ$, $V = 1153,68(15) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1,487 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$. El cristal se midió en un difractor Nonius KappaCCD a 293 K utilizando radiación Mo - K α monocromada de grafito con $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 30,065^\circ$. Trasmisión mínima / máxima 0,95 / 0,99, $\mu = 0,370 \text{ mm}^{-1}$. La suite COLLECT se ha utilizado para la recogida e integración de datos. De los 43.492 reflejos en total, 6761 eran independientes (fusión $r = 0,026$). De estos, 4955 se consideraron observados ($I > 3.0\sigma(I)$) y se utilizaron para refinar 298 parámetros. La estructura se resolvió por métodos directos utilizando el programa SIR92. El refinamiento de cuadrados mínimos contra F se llevó a cabo en todos los átomos sin hidrógeno utilizando el programa CRYSTALS. $R = 0,0313$ (datos observados), $wR = 0,0432$ (todos los datos), $\text{GOF} = 1,0736$. Densidad electrónica residual mínima / máxima = $-0,28 / 0,33 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$. Los pesos de los polinomios de Chebychev se utilizaron para completar el refinamiento. **[0107]** La Tabla 8 muestra parámetros de la estructura única de cristal de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida.

35 **Tabla 8.** Parámetros de la estructura única de cristal de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida.

Parámetro	Valor
Fórmula	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$
Peso de la fórmula	516,62 g / mol
Z, densidad calculada	2, 1,487 Mg X m-3
F(000)	540
Descripción y tamaño del cristal	Placa de color, 0,02 X 0,13 X 0,15 mm ³
Coefficiente de absorción	0,370 mm ⁻¹
45 Transmisión min / max	0,95 / 0,99
Temperatura	293 K
Radiación (longitud de onda)	Mo K α ($\lambda = 0,7103 \text{ \AA}$)
Sistema del cristal, grupo de espacio	Triclinico, P -1
50 A	9,4908 (7) \AA
B	9,5545(7) \AA
C	14,4137(9) \AA
α	86,130(3) $^\circ$
β	72,104(3) $^\circ$
γ	68,253(4) $^\circ$
55 V	1153,68(15) \AA^3
Min / max Θ	2,426 $^\circ$ / 30,065 $^\circ$
Número de reflejos recogidos	43492
Número de reflejos independientes	6761 (fusión $r = 0,026$)
60 Número de reflejos observados	4955 ($I > 3.0\sigma(I)$)
Número de parámetros refinados	298
R	0,0313 (datos observados con)
rW	0,0432 (todos los datos)
Bondad de ajuste	1,0736
65 Densidad de electrón residual	-0,28 / 0,33 $\text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$

5 **[0108]** Una ventaja de los comprimidos según la invención es que el comprimido tendrá una velocidad de disolución optimizada basada en la distribución de tamaño de partícula de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida, donde la distribución de tamaño de partícula se determina preferiblemente por d (0,1) de 2 a 100 μm , d (0,5) de 30 a 210 μm y d (0,9) de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2 / g , y más preferiblemente definidas por d (0,1) de 10 a 75 μm , d (0,5) 100 a 175 μm , d (0,9) 200 a 350 μm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2 / g , y por lo tanto, el fármaco puede ser absorbido en el torrente sanguíneo mucho más rápido que en comparación con N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida en forma de base cristalina. Además, los sorprendentes tiempos de dispersión obtenidos con los comprimidos según la invención son ventajosos para comprimidos tragables. En una realización adicional, los comprimidos según la invención se pueden presentar para la dispersión en agua.

15 **[0109]** Por lo tanto, se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en sujetos humanos después de la administración de dosis tanto únicas como múltiples de la sal monohidrato de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil]-acetamida, donde la distribución del tamaño de las partículas se determina preferiblemente por d (0,1) de 2 a 100 μm , d (0,5) de 30 a 210 μm y d (0,9) de 70 a 400 μm con un área de superficie específica de las partículas de menos de 1,0 m^2 / g , y más preferiblemente definida por d (0,1) de 10 a 75 μm , d (0,5) 100 a 175 μm , d (0,9) 200 a 350 μm , con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m^2 / g .

20 **[0110]** Las dosis únicas orales de la sal mesilato monohidrato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil]-acetamida usando las formulaciones según el ejemplo 2, Tabla 2, se administraron a seis voluntarios por etapa de dosis. La forma general de las concentraciones de plasma contra los perfiles de tiempo fueron similares en todas las dosis.

25 **[0111]** Hubo un aumento rápido y continuo de las concentraciones plasmáticas de conmutación intercambiables en un período de velocidad de absorción marcadamente más lenta y la evidencia de un efecto de estancamiento en la exposición. A partir de ah para ahí, para todas las dosis investigadas, hubo una disminución de las concentraciones de partida después de 4,0 a 4,5 horas tras la administración. Esta fase fue seguida por una fase de exposición prolongada, que se caracterizó por una semivida larga, lo cual es favorable para el tratamiento de enfermedades infecciosas. La media de eliminación terminal de la semivida ($t_{1/2z}$) osciló entre 52 h y 85 h.

30 **[0112]** Para las dosis de 5 mg a 480 mg hubo un incremento proporcional a la dosis en la AUC_{∞} (AUC , área bajo la curva); una dosis única de 600 mg no causó ningún aumento adicional de la exposición, tal y como se muestra por la $AUC_{0-\infty}$ (véase la Figura 9).

35 **[0113]** Las concentraciones plasmáticas máximas se relacionaron linealmente con las dosis de 5 mg a 400 mg. En la dosis más alta de hasta 600 mg, no se obtuvo ningún aumento adicional de la exposición, tal y como se muestra tanto por la C_{max} y la $AUC_{0-\infty}$. La media de t_{max} osciló entre 1,5 y 4,25 horas sin ninguna relación obvia con la dosis. Un resumen de los parámetros farmacocinéticos de dosis única se muestra en la Tabla 9.

40 **[0114]** **Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos después de aumentar las dosis únicas orales de la sal monohidrato de monomesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil]-acetamida en las formulaciones según la formulación descrita en la página 20** donde la distribución del tamaño de partículas se determina preferiblemente por d (0,1) de 2 a 100 μm , d (0,5) de 30 a 210 μm y d (0,9) de 70 a 400 μm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m^2 / g , y más preferiblemente definidas por d (0,1) de 10 a 75 μm , d (0,5) 100 a 175 μm , d (0,9) 200 a 350 μm , con una superficie específica las partículas menor a 0,3 m^2 / g .

45 **[0115]** A continuación, se definen las abreviaturas utilizadas en la Tabla 9.

50 **[0116]** $AUC_{0-\infty}$: Área bajo el analito frente al tiempo de concentración desde el momento de la administración hasta el infinito, calculada como

55

60
$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-last} + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

65 donde AUC_{0-last} se define como el área bajo el analito frente al tiempo de concentración hasta el tiempo de la última concentración calificable, calculada por la suma lineal arriba / abajo y C_{last} se define como la última concentración observada del analito cuantificable. λ_z es la constante de velocidad de eliminación terminal aparente, determinada por la regresión lineal de los puntos terminales de ln - lineal analito curva concentración - tiempo.

C_{max} es la concentración del analito máxima observada y t_{max} es el tiempo para alcanzar la C_{max} ; $t_{1/2z}$ se define como la semivida de eliminación terminal aparente, calculado como

$$t_{1/2z} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z}$$

donde λ_z se define como anteriormente.

[0117] TMR: Tiempo medio de residencia; AUMC calculada dividida por la AUC, en la que AUMC es el área bajo el primer momento de la curva de concentración-tiempo desde cero hasta ∞ con la extrapolación de la fase terminal y la AUC es el área bajo la curva concentración-tiempo desde cero hasta ∞ con la extrapolación de la fase terminal.

[0118] CL / F se refiere a la distancia tras la administración oral de un fármaco y A_e se refiere a la cantidad de fármaco que se excreta en la orina.

Tabla 9:

Dosis [mg]	Parámetro (media; n = 6 voluntarios / dosis)						
	AUC _{0-∞} [ng · h/mL]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} [h]	t _{1/2z} [h]	TMR [h]	CL/F [L/h]	Ae [% de dosis]
5	5800	74	4,00	80	117	0,89	0
10	11670	170	1,50	85	116	0,87	0
20	18540	234	2,77	76	105	1,10	0
40	40680	608	3,50	72	94	1,00	0
80, hombres	87220 (99790)b	1306 (1499)b	2,50	74	94	0,94	0,16
80, mujeres	96230 (90050)b	1999 (1853)b	4,00	58	77	0,85	0,31
160	130800	2613	3,50	63	83	1,28	0,15
240	216900	3600	4,00	64	82	1,15	0,21
320	241100	4648	2,25	57	70	1,47	0,16
400	320300	6926	4,25	57	64	1,31	0,15
480	387200	6921	3,25	53	72	1,33	0,26
600	320800	6442	4,25	52	65	2,00	0,09

a. Para la t_{max}, se da la media; b. valor normalizado para el peso corporal de un sujeto de 70 Kg;

[0119] Basado en los datos para la dosis de 80 mg, las mujeres parecían exhibir una mayor exposición en comparación con los hombres según la AUC_∞ y C_{max} (véase la Tabla 9). Sin embargo, la normalización del peso corporal reveló que esta aparente diferencia podría ser explicada por el menor peso corporal de las mujeres voluntarias en comparación con los hombres. Por lo tanto, no se debe esperar relevancia clínica de cualquier diferencia relacionadas con el género de farmacocinética.

[0120] Resumen de los resultados del Ejemplo 6: Para las dosis de 5 mg a 400 y 480 mg, respectivamente, había un aumento de la AUC_∞ y C_{max} con la dosis lineal, es decir, proporcional a la dosis; las dosis más altas no aumentan la exposición. La media de la semivida de eliminación terminal (t_{1/2z}) osciló entre 52 h y 85 h. No se detectó ninguna diferencia clínica relacionada con el género relevante en la exposición de una dosis única de 80 mg.

Ejemplo 7:

Dosis múltiples escalonadas y farmacocinética

[0121] Para las tres dosis de la sal monohidrato de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida en la formulación según el ejemplo 1, Tabla 2, donde la distribución de tamaño de partículas se determina preferiblemente por d (0,1) de 2 a 100 µm, d (0,5) de 30 a 210 µm y d (0,9) de 70 a 400 µm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m² / g, y más preferiblemente definida por d (0,1) de 10 a 75 µm, d (0,5) 100 a 175 µm, d (0,9) 200 a 350 µm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m² / g, se investigó (5, 25, y 100 mg, una administración oral por día, 20 días), las curvas individuales de concentración - tiempo de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] N metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida en el día 1 (después de la primera administración) fueron muy similares en su forma general y la pendiente en esos perfiles obtenidos en el ensayo de dosis única escalonada (véase el Ejemplo 6). En cuanto al ensayo de dosis única escalonada presentado en el Ejemplo 6, se produjeron aumentos proporcionales de la dosis en el AUC_{0-24h} y C_{max} en el día 1.

[0122] Durante el tratamiento de 20 días con las administraciones de la sal mesilato monohidrato de N-[5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida, en donde la

distribución del tamaño de partículas se determina preferiblemente por d (0,1) de 2 a 100 µm, d (0,5) de 30 a 210 µm y d (0,9) de 70 a 400 µm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m² / g, y más preferiblemente definidas por d (0,1) de 10 a 75 µm, d (0,5) 100 a 175 µm, d (0,9) 200 a 350 µm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m² / g, una vez al día, la consecución de condiciones de estado constante se demostró por concentraciones mínimas prácticamente idénticas o concentraciones "de punto mínimo" de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida conseguidas entre los días 9 y 13. En estado constante, hubo una variabilidad interindividual baja de las concentraciones mínimas o "punto mínimo" con CVs (coeficiente de variación) entre 16,7 y 21,7 % (día 21). Para todas las dosis, el individuo y la media de las curvas de concentración - tiempo de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida en el día 21 fue muy similar en su forma y pendiente a los perfiles obtenidos en el día 1.

[0123] La Tabla 10 resume la farmacocinética del estado constante de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida.

[0124] **Tabla 10:** Parámetros farmacocinéticos del estado constante de N-[5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida en el día 21 tras las administraciones diarias de 5, 25, o 100 mg de la sal monohidrato de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida en la formulación según el ejemplo 2, Tabla 2, donde la distribución del tamaño de partículas se determina preferiblemente por d (0,1) de 2 a 100 µm, d (0,5) de 30 a 210 µm y d (0,9) de 70 a 400 µm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m² / g, y más preferiblemente definidas por d (0,1) de 10 a 75 µm, d (0,5) 100 a 175 µm, d (0,9) 200 a 350 µm, con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m² / g, en voluntarios sanos (n = 12 por dosis).

[0125] A continuación se definen las abreviaturas utilizadas en la Tabla 10.

[0126] C_{pendiente}: medición de la concentración de plasma inmediatamente antes de la dosificación en el día 21 (al final del intervalo de dosificación en estado constante); AUC_T, es decir, la AUC en estado constante (área bajo la curva) dentro del intervalo de dosificación de 24 horas, C_{max,ss} se refiere a la concentración de analito máxima observada en el estado constante. C_{av} se define como la media de concentración plasmática durante el intervalo de dosificación de la sal monohidrato de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2-il] - N metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida en estado constante, R - AUC se refiere a la proporción de acumulación de AUC, es decir AUC_T / AUC_{0-24h, día1}, R - C_{max} se refiere al cociente de acumulación de C_{max}, es decir, C_{max, ss} / C_{max, día1}; t_{1/2z} como se define como anteriormente.

Tabla 10:

Dosis [mg]	C _{min} [ng / mL]	AUC _T [ng · h / mL]	C _{max,ss} [ng / mL]	C _{av} [ng / mL]	R - AUC	R - C _{max}	T _{1/2z} [h]
5	187	2059	301	213	5,2	5,0	82,6
25	832	23430	1358	977	5,3	5,3	68,6
100	3743	108800	6358	4540	5,1	5,3	59,8

[0127] Para las tres dosis aplicadas, se produjo un aumento proporcional de la dosis para todas las medidas de la exposición en estado constante (C_{pendiente}, AUC_T, C_{max, ss}, y C_{av}) (véase la Tabla 10).

[0128] Por tanto el AUC y la C_{max}, el cociente de acumulación R de todas las dosis aplicadas fue muy similar a un factor de 5 (véase la Tabla 10).

[0129] El tiempo para alcanzar la C_{max, ss} fue similar para las tres dosis (0,5 a 4,5 h). La fluctuación de pico - punto mínimo en estado constante osciló entre el 59 y el 64 %.

[0130] La eliminación de la semivida estaba en el mismo intervalo que como después de la aplicación de dosis única con 82,6 h (5 mg), 68,6 h (25 mg), y 59,8 h (100 mg). El aclaramiento total aparente (CL / F) se estimó que era similar para todas las dosis investigadas (0,99 a 1,08 L / h).

[0131] **Resumen de los resultados del Ejemplo 7:** En condiciones de estado estable, un aumento en la dosis de la sal monohidrato de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida en la formulación según el ejemplo 2, Tabla 2, en el que la distribución del tamaño de las partículas se determina preferiblemente por d (0,1) de 2 a 100 µm, d (0,5) de 30 a 210 µm y d (0,9) de 70 a 400 µm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m² / g, y más preferiblemente definido por d (0,1) de 10 a 75 µm, d (0,5) de 100 a 175 µm, d (0,9) de 200 a 350 µm con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m² / g,

g, resultó en un aumento proporcional de la exposición a la N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida. En general, las concentraciones plasmáticas en estado constante se esperan aproximadamente cinco veces mayores que después de la administración de una sola dosis de la misma dosis de este siendo un reflejo de la semivida y el intervalo de dosificación. La variabilidad interindividual de la exposición en estado constante fue bastante baja según lo revelado por un bajo coeficiente de variación, por ejemplo, para concentraciones mínimas o "punto mínimo" y las fluctuaciones máxima y mínima. La tasa de eliminación y las semividas terminales en el estado de equilibrio fue comparable a la situación de una sola dosis.

[0132] Estos resultados demuestran claramente que el uso de la sal monohidrato de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] - acetamida, en el que la distribución del tamaño de las partículas se determina preferiblemente por d (0,1) de 2 a 100 µm, d (0,5) de 30 a 210 µm y d (0,9) de 70 a 400 µm con una superficie específica de partículas menor a 1,0 m² / g, y más preferiblemente definido por d (0,1) de 10 a 75 µm, d (0,5) de 100 a 175 µm, d (0,9) de 200 a 350 mm, con una superficie específica de partículas menor a 0,3 m² / g en las formulaciones como se describió anteriormente, una dosis una vez al día (o incluso una administración menos frecuente) es suficiente para alcanzar una concentración plasmática adecuada para el tratamiento de enfermedades virales, por ejemplo, la infección por un o unos virus del herpes. Además, en un ensayo en humanos, se ha demostrado que la administración de una dosis mayor de 400 mg a 600 mg y preferiblemente de aproximadamente 500 mg de la sal de monohidrato de mesilato de la presente invención también es suficiente para alcanzar una concentración plasmática adecuada para el tratamiento de infecciones virales enfermedades, por ejemplo, la infección por un o unos virus del herpes.

Descripción de las figuras

[0133]

- Figura 1 muestra la superposición de difracciones de rayos X de polvos obtenidos después de los experimentos de granulación; de arriba a abajo: monohidrato de mesilato de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida (base libre), N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida, granulación de base libre utilizando 1 equivalente de ácido metanosulfónico según el documento WO 2006/103011, ejemplo 5; la curva inferior muestra la matriz de granulación en blanco.
- Se analizó una mezcla 1: 1 (peso : peso) de base libre y monohidrato de mesilato con difracción de rayos X de polvos como calibración de la relación de base libre a la sal. La relación se calculó sobre la base de la integración y muestra la mezcla de granulación que tiene un contenido de la forma de monohidrato de mesilato del 8 al 12 por ciento.
- Figura 2 muestra la superposición de los espectros de difracción de rayos X de polvos de granulaciones de una mezcla de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida con ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida después de un almacenamiento cerrado a 40 °C durante cuatro semanas (arriba), después del almacenamiento cerrado a 40 °C durante cuatro días (medio) y de la muestra inicial, es decir, la mezcla de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida con ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida.
- Figura 3 muestra imágenes de microscopía de
A) forma de base libre,
B) forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida y
C) el material cristalizado espontáneo después de la adición de ácido metanosulfónico.
- Figura 4 muestra la estructura de rayos X del monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida con puentes de hidrógeno indicados. Se muestra que el átomo de nitrógeno en el anillo de piridinilo (parte inferior derecha) está protonado y que se forma un puente de hidrógeno entre el hidrógeno, que protona el nitrógeno del anillo piridinilo y un oxígeno del anión mesilato, y se forma otro puente de hidrógeno entre otro oxígeno del anión mesilato y el hidrógeno de la molécula de agua mientras que el otro hidrógeno de la molécula de agua forma un puente de hidrógeno con el oxígeno del otro anión mesilato.
- Figura 5 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvos de un comprimido recubierto con película con 5 mg del monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida, en el que la distribución del tamaño de las partículas se determina preferiblemente por d (0,1) de 2 a 100 µm, d (0,5) de 30 a

210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm con superficie específica de partículas menor a $1,0 \text{ m}^2 / \text{g}$, y más preferiblemente definido por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ 100 a 175 μm , $d(0,9)$ de 200 a 350 μm con superficie específica de partículas menor a $0,3 \text{ m}^2 / \text{g}$, un comprimido de placebo y de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida después de 24 meses a 25 °C.

5 Figura 6 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvos de un comprimido recubierto con película con 25 mg de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida, en el que la distribución del tamaño de las partículas se determina preferiblemente por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm con superficie específica de partículas menor a $1,0 \text{ m}^2 / \text{g}$, y más preferiblemente definido por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ 100 a 175 μm , $d(0,9)$ de 200 a 350 μm con superficie específica de partículas menor a $0,3 \text{ m}^2 / \text{g}$, un comprimido de placebo y de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamidadespués de 24 meses a 25 °C

10

15 Figura 7 muestra el espectro de difracción de rayos X de polvos de un comprimido recubierto con película con 100 mg de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida, en el que la distribución del tamaño de las partículas se determina preferiblemente por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm con superficie específica de partículas menor a $1,0 \text{ m}^2 / \text{g}$, y más preferiblemente definido por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ 100 a 175 μm , $d(0,9)$ de 200 a 350 μm con superficie específica de partículas menor a $0,3 \text{ m}^2 / \text{g}$, un comprimido de placebo y de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida después de 24 meses a 25 °C.

20

25 Figura 8 muestra las curvas de disolución de los seis comprimidos diferentes según la Tabla 7.

 Figura 9 muestra la relación entre las dosis individuales (5 mg - 600 mg) de comprimidos que contienen monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida, en el que la distribución del tamaño de las partículas se determina preferiblemente por $d(0,1)$ de 2 a 100 μm , $d(0,5)$ de 30 a 210 μm y $d(0,9)$ de 70 a 400 μm con superficie específica de partículas menor a $1,0 \text{ m}^2 / \text{g}$, y más preferiblemente definido por $d(0,1)$ de 10 a 75 μm , $d(0,5)$ 100 a 175 μm , $d(0,9)$ de 200 a 350 μm con superficie específica de partículas menor a $0,3 \text{ m}^2 / \text{g}$, y la AUC_∞ , medido como N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) fenil] acetamida.

30

35

40

45

50

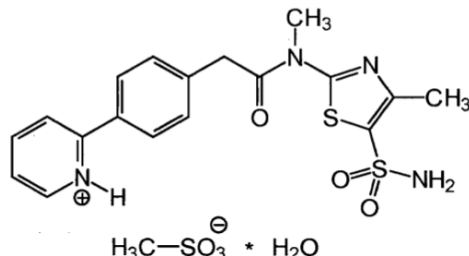
55

60

65

Reivindicaciones

1. Forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida de la siguiente fórmula



en el que las partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida tienen un intervalo de tamaño de partícula de 1 a 500 μm , con una distribución de tamaño de partícula que se define por d (0,1) de 2 a 100 μm , d (0,5) de 30 a 210 μm y d (0,9) de 70 a 400 μm y una superficie específica inferior a 1,0 m^2 / g .

2. Forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida según la reivindicación 1, en el que las partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamidatiene un intervalo de tamaño de partículas de 2 μm a 400 μm .

3. Forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por d (0,1) de 10 a 75 μm , d (0,5) de 100 a 175 μm , d (0,9) de 200 a 350 μm .

4. Forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida tienen una superficie específica menor a 0,3 m^2 / g .

5. Forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en combinación con ácido acetilsalicílico, trifluridina, idoxuridina, foscarnet, cidofovir, ganciclovir, aciclovir, penciclovir, valaciclovir, famciclovir y / o valganciclovir.

6. Forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento y / o la profilaxis de enfermedades infecciosas y / o la prevención de la transmisión de una enfermedad infecciosa.

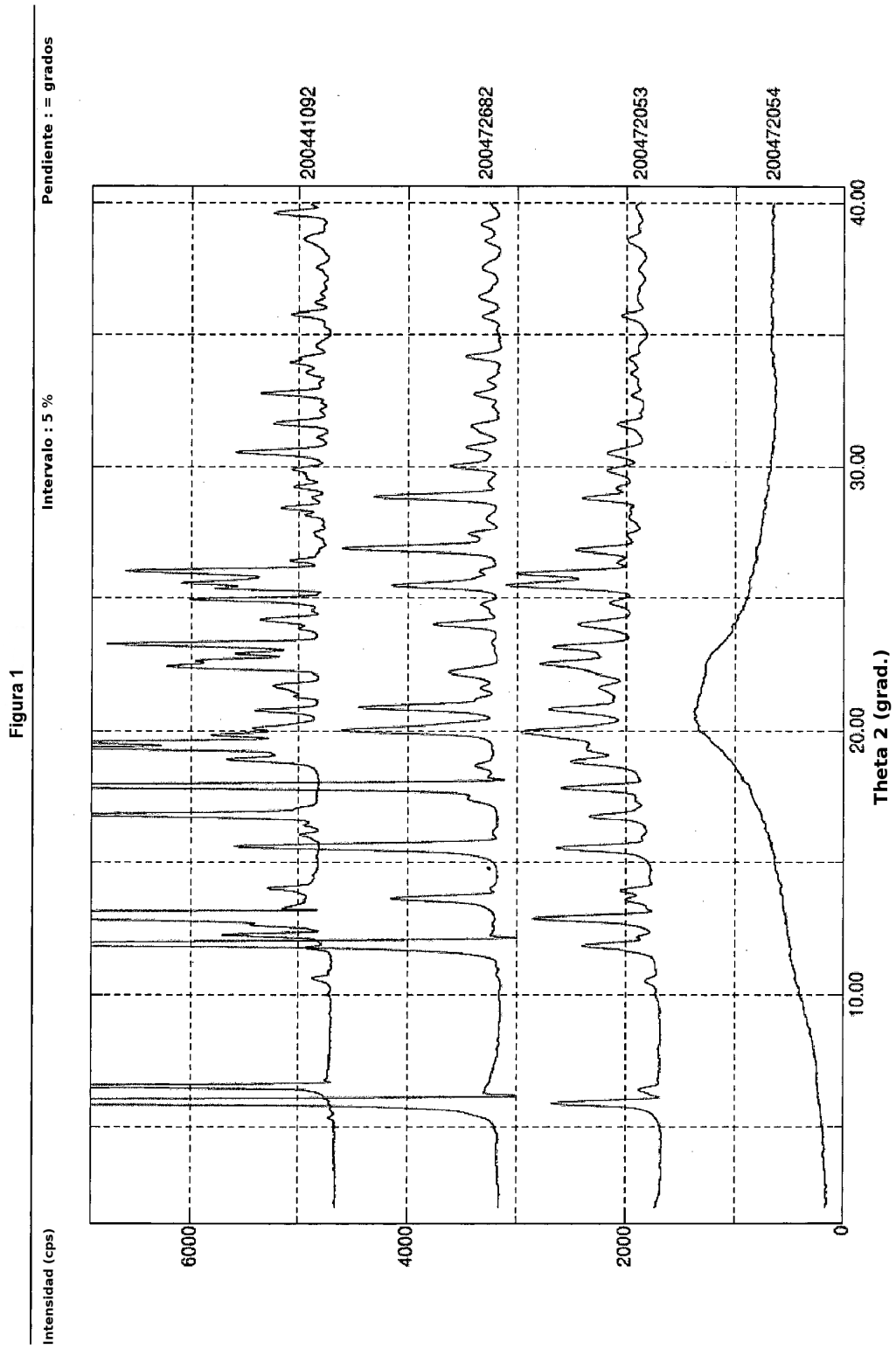
7. Forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida según la reivindicación 6, en la que la enfermedad infecciosa es una infección causada por el virus del herpes simple.

8. Composición farmacéutica que contiene partículas de la forma cristalina de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida, en el que las partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida tienen un rango de tamaño de partícula de 1 a 500 μm , con una distribución de tamaño de partícula que se define por d (0,1) de 2 a 100 μm , d (0,5) de 30 a 210 μm y d (0,9) de 70 a 400 μm y una superficie específica menor a 1,0 m^2 / g junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente, disolvente y / o diluyente.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en el que las partículas de monohidrato de ácido monometanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida tienen un intervalo de tamaño de partículas de 2 μm a 400 μm .

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 o 9, en el que las partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por d (0,1) de 10 a 75 μm , d (0,5) de 100 a 175 μm , d (0,9) de 200 a 350 μm .

- 5
11. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que las partículas de monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1, 3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) - fenil] acetamida tienen una superficie específica menor a $0,3 \text{ m}^2 / \text{g}$.
- 10
12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 en combinación con ácido acetilsalicílico, trifluridina, idoxuridina, foscarnet, cidofovir, ganciclovir, aciclovir, penciclovir, valaciclovir, famciclovir y/o valganciclovir.
- 10
13. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades infecciosas y/o la prevención de la transmisión de una enfermedad infecciosa.
- 15
14. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, en la que la enfermedad infecciosa es una infección por el virus del herpes simple.
- 15
15. Composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 13 o 14, en la que la composición farmacéutica se administra tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, tres veces por semana, dos veces por semana, o una vez por semana.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65



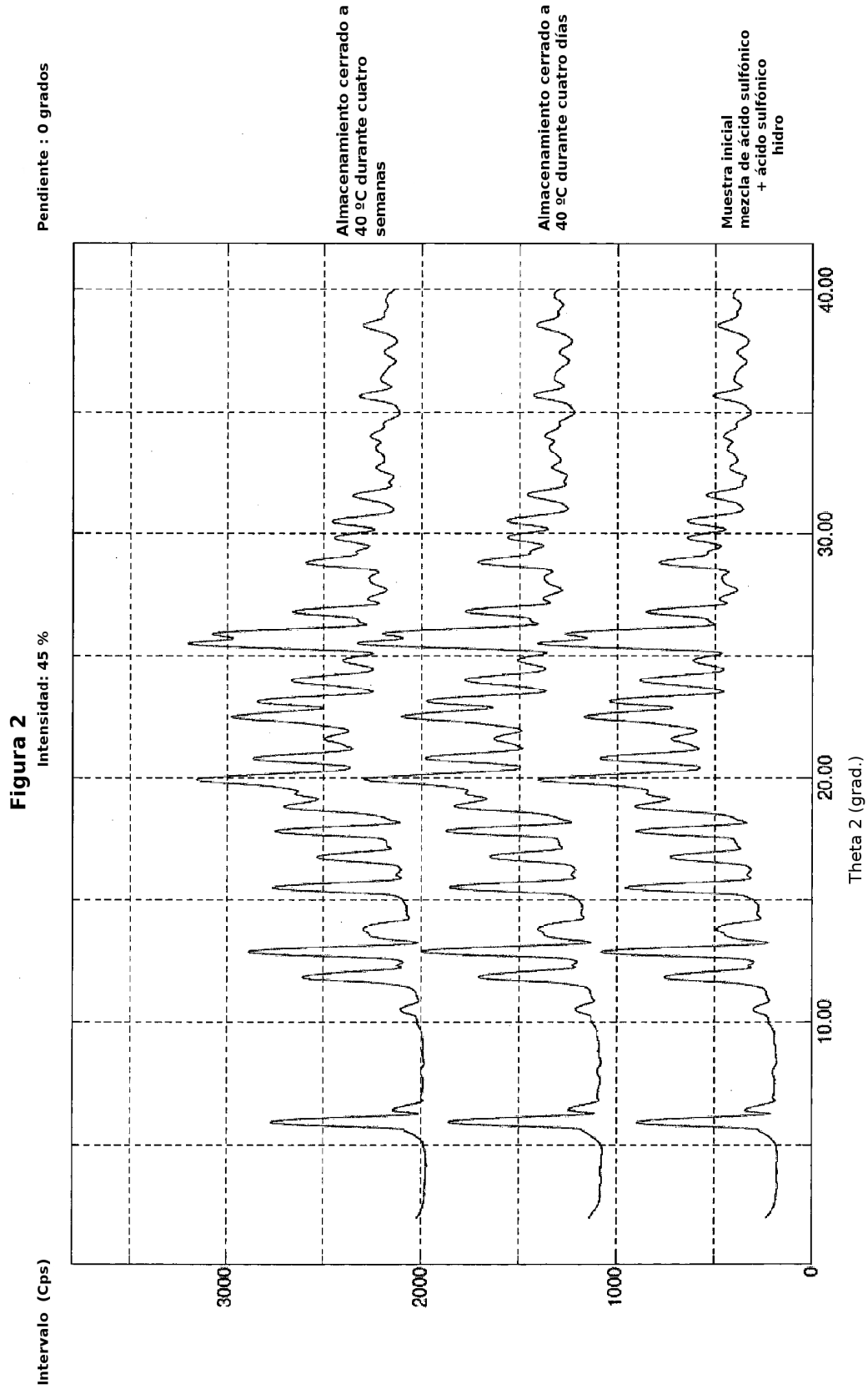


Figura 3A a 3C

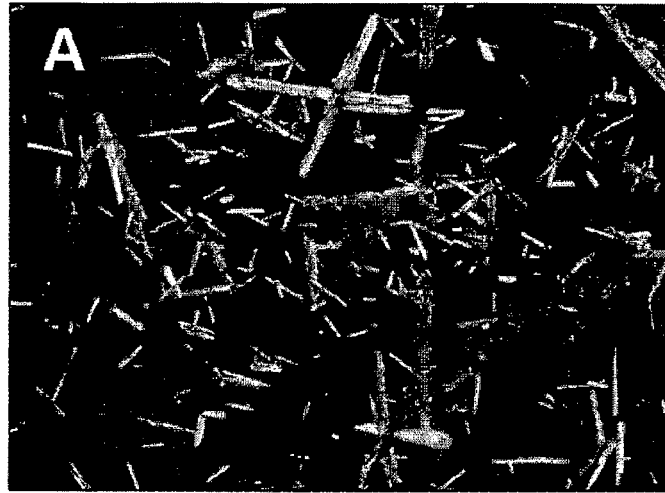


Figura 4

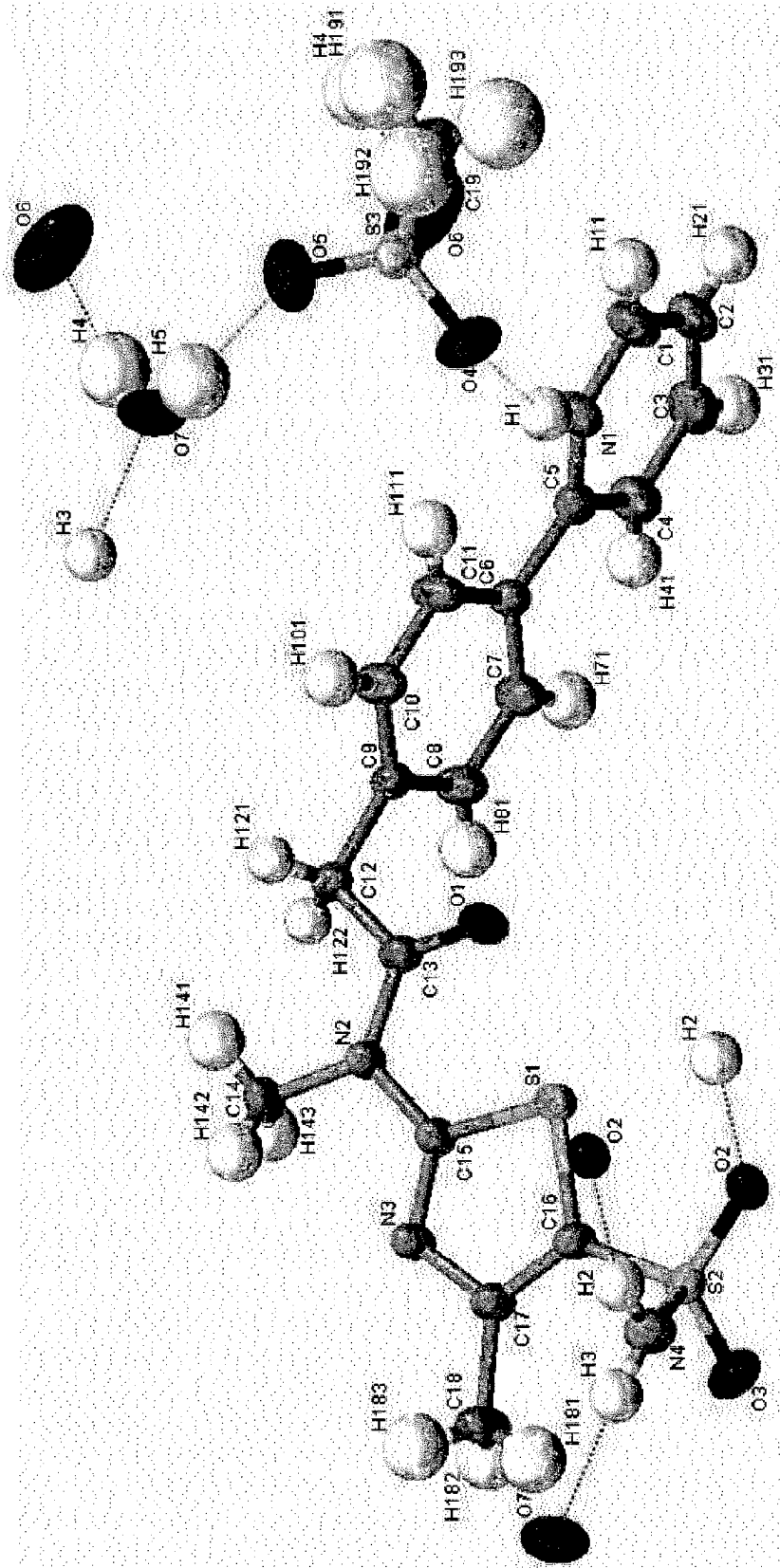


Figura 5

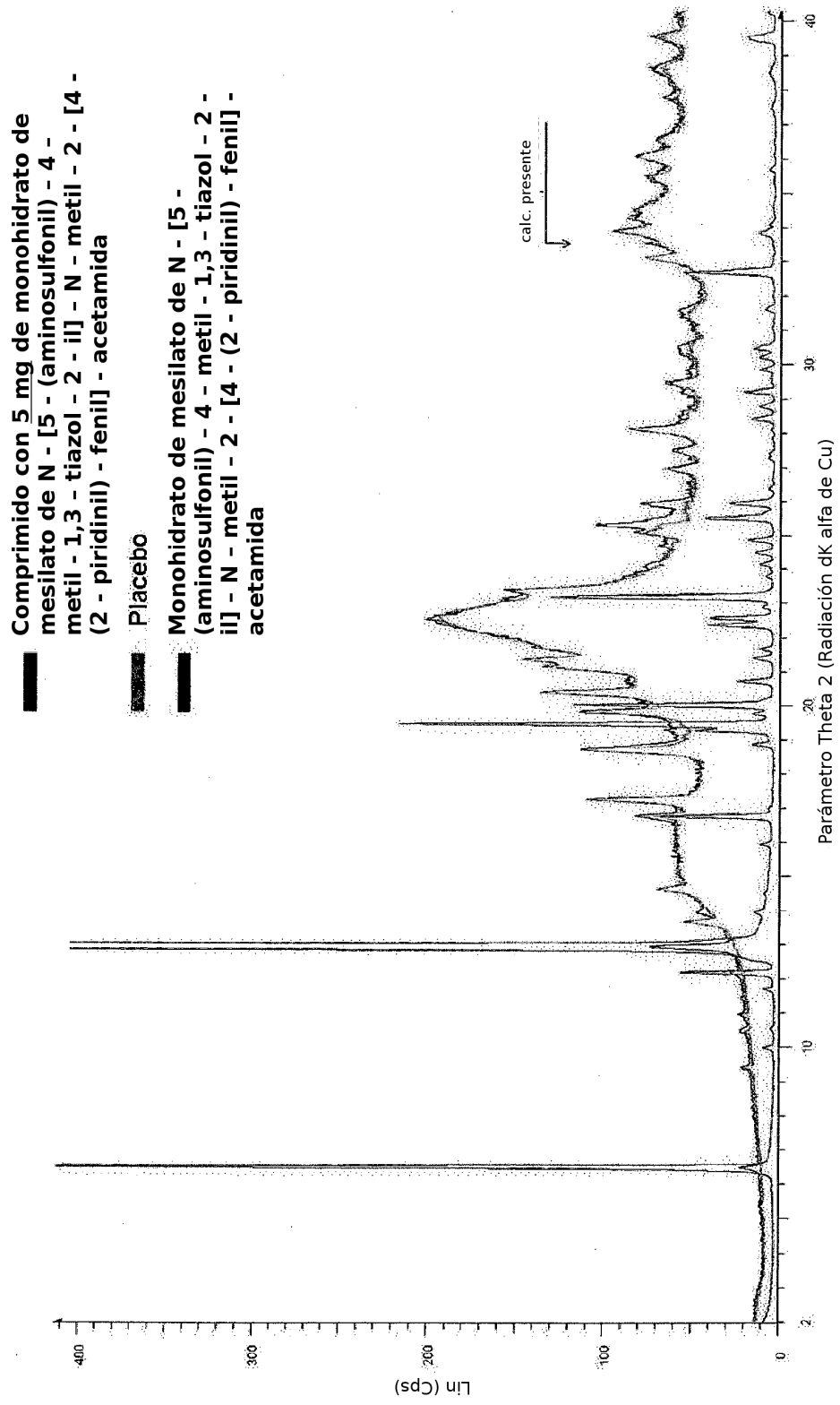


Figura 6

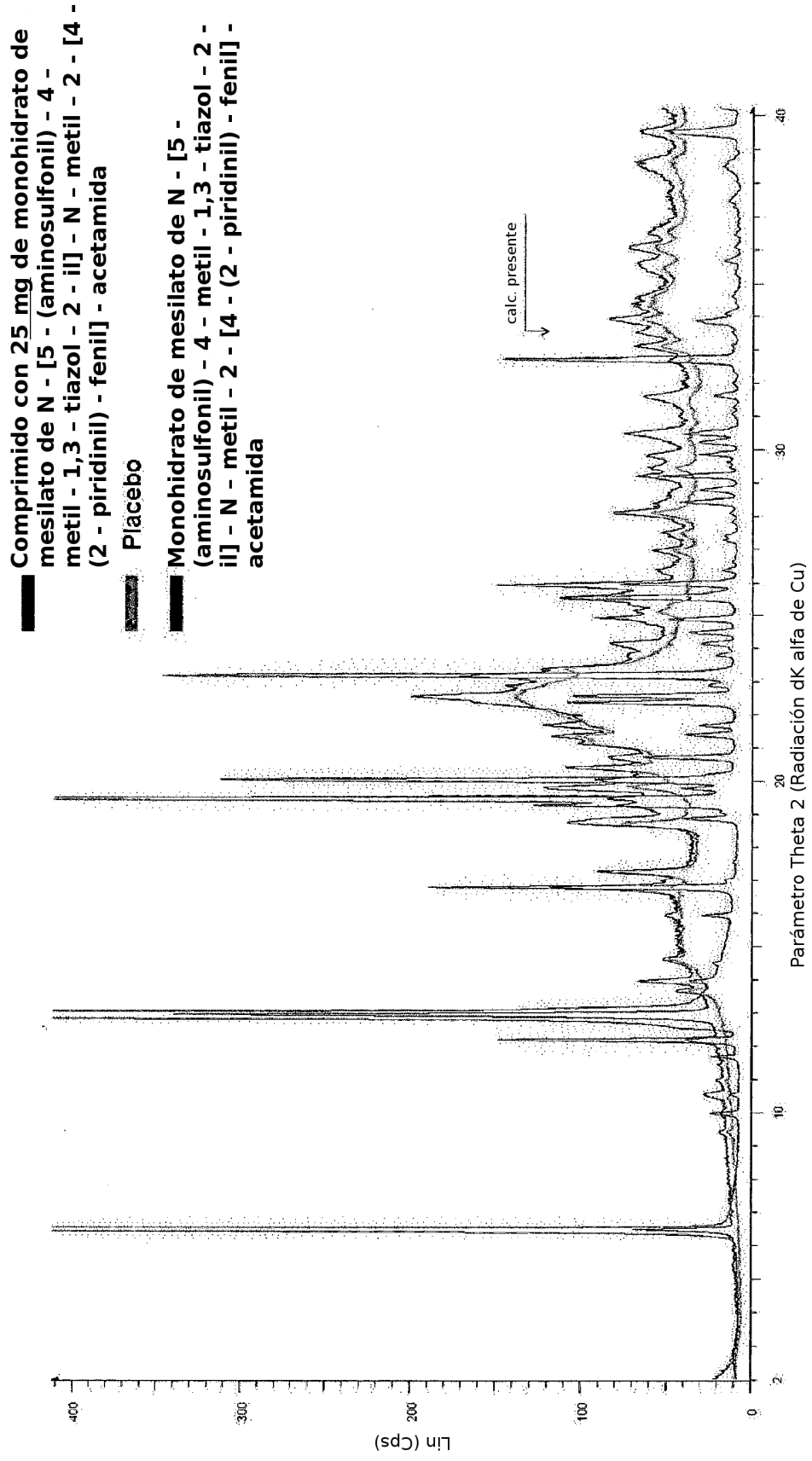


Figura 7

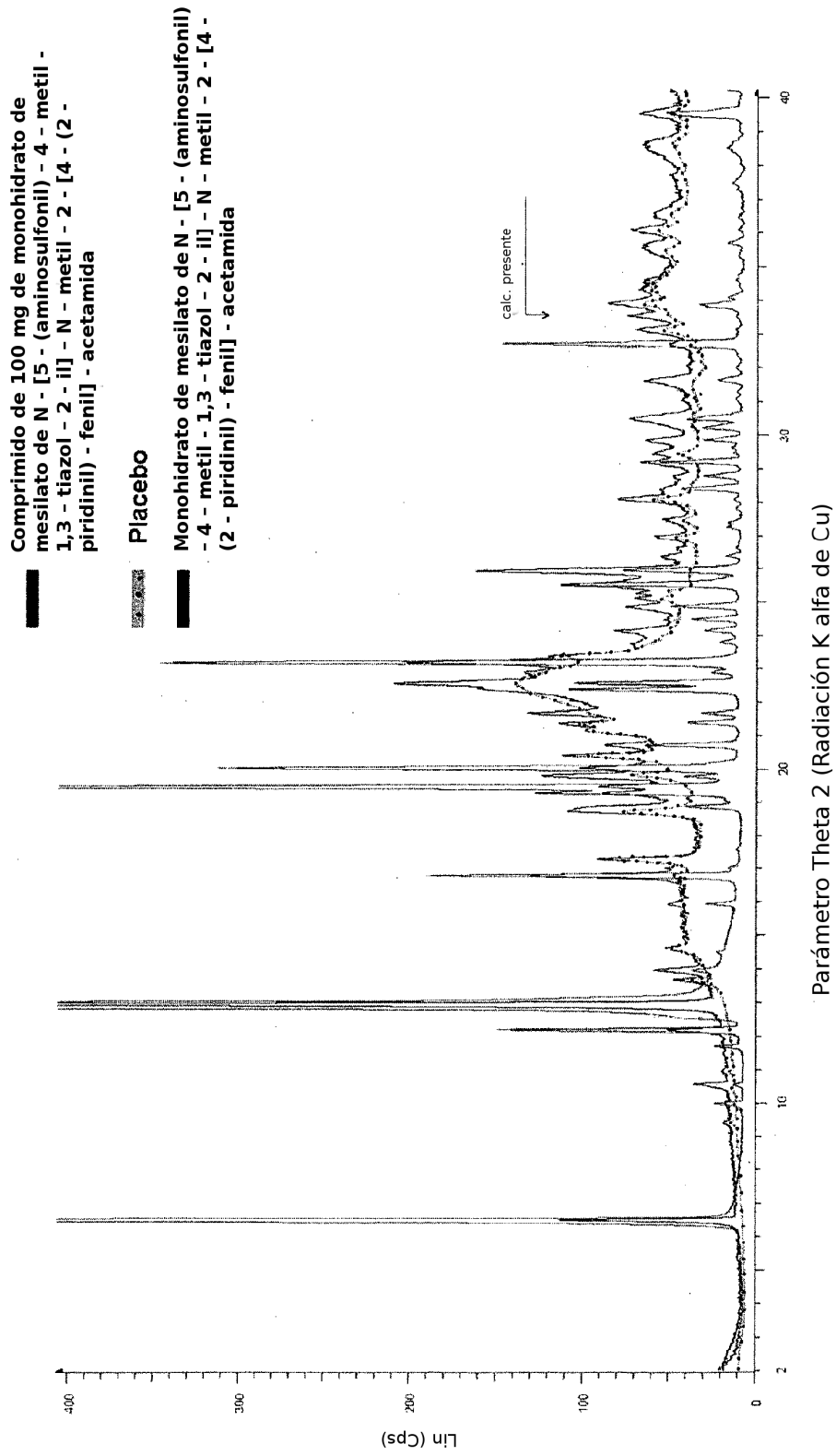


Figura 8

Disolución de comprimidos con monohidrato de ácido mono metanosulfónico de N - [5 - (aminosulfonil) - 4 - metil - 1,3 - tiazol - 2 - il] - N - metil - 2 - [4 - (2 - piridinil) -

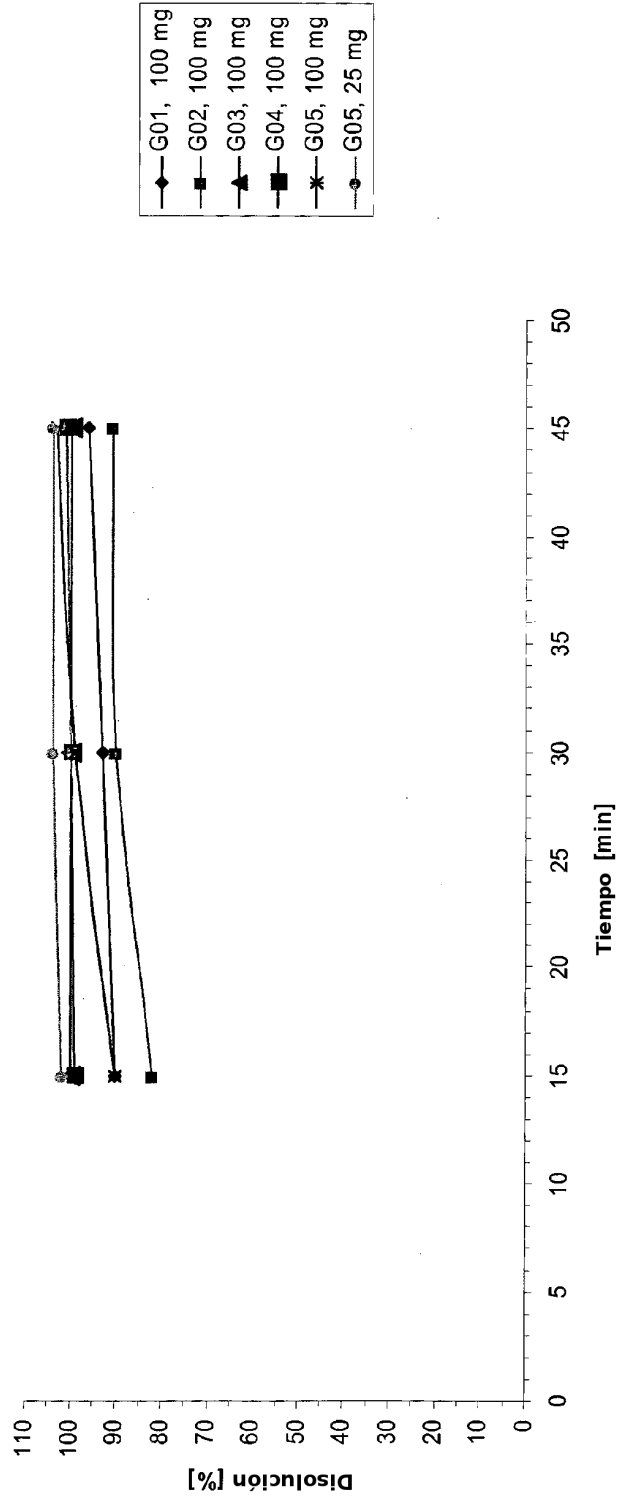


Figura 9

