

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 603**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2010 PCT/EP2010/001197**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.09.2010 WO2010097229**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2010 E 10706539 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2401272**

54 Título: **Sal amorfa de un inhibidor macrocíclico del VHC.**

30 Prioridad:

**27.02.2009 EP 09153964**

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

**13.06.2017**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
1125 Trenton-Harbourton Road  
Titusville, NJ 08560, US**

72 Inventor/es:

**VAN REMOORTERE, PETER, JOZEF, MARIA;  
VANDECRUYS, ROGER, PETRUS, GEREBERN y  
DE KOCK, HERMAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 616 603 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Sal amorfa de un inhibidor macrocíclico del VHC.

Campo de la invención

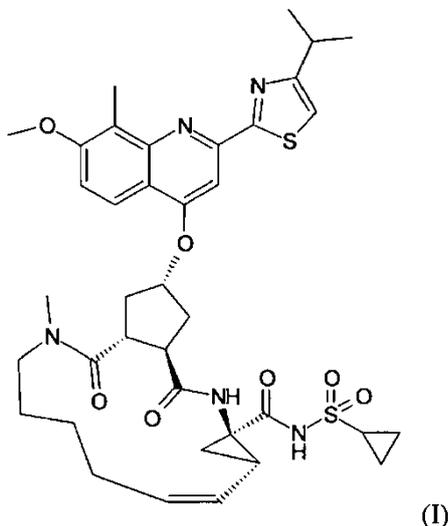
5 La presente invención se refiere a la sal de sodio de un inhibidor macrocíclico del VHC en forma amorfa y a un procedimiento para preparar esta sal de sodio amorfa.

Antecedentes de la invención

10 La infección con el virus de hepatitis C (VHC) se reconoce en general como un problema sanitario importante en todo el mundo. La infección por VHC puede avanzar a fibrosis hepática, lo que puede provocar cirrosis hepática, enfermedad hepática terminal y HCC (carcinoma hepatocelular), convirtiéndola en la causa principal de trasplantes hepáticos. El estándar de cuidado actual en el tratamiento del VHC implica la administración de interferón-alfa-2a pegilado o interferón-alfa-2b pegilado en combinación con ribavirina durante 24 o 48 semanas. La terapia actual tiene sus limitaciones ya que solamente parte de los pacientes son tratados con éxito, ya que enfrenta efectos colaterales importantes y a menudo no se tolera bien, y debido a su larga duración. En consecuencia, existe la necesidad de inhibidores de VHC que superen estas desventajas.

15 La replicación del genoma del VHC es mediada por un número de enzimas, entre las cuales se encuentra HCV NS3 serina proteasa. Se han descrito diversos agentes que inhiben esta enzima. El documento WO 05/073216 describe inhibidores de serina proteasa NS3 lineales y macrocíclicos con un resto ciclopentano central. El documento WO 2007/014926 describe una serie de inhibidores de serina proteasa NS3 macrocíclicos, incluidas las formas de sal de estos compuestos. Entre estos, el compuesto de fórmula I con la estructura química ilustrada a continuación, es de particular interés. Este compuesto, con su nombre químico completo (1R,4R,6S,15R,17R)-*cis*-N-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metil-quinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]octadec-7-eno-4-carbonil] (ciclopropil)sulfonamida o (1R,4R,6S,7Z,15R,17R)-*N*-[17-[2-(4-isopropiltiazol-2-il)-7-metoxi-8-metilquinolin-4-iloxi]-13-metil-2,14-dioxo-3,13-diazatriciclo[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]octadec-7-eno-4-carbonil](ciclopropil)-sulfonamida, también se denomina "TMC435". TMC 435 también puede prepararse mediante los procedimientos de síntesis descritos en el Ejemplo 5 del documento WO 2007/014926. Tal como se emplean en esta memoria, la expresión "compuesto de fórmula I" y el término "TMC435" se refieren a la misma entidad química.

TMC435 no solamente exhibe actividad pronunciada contra VHC, sino que además tiene un atractivo perfil de farmacocinética. Las investigaciones clínicas demuestran que este compuesto se tolera bien en pacientes y confirma su potencial de suprimir eficazmente el VHC.



30 TMC435 es poco hidrosoluble y mejorar su solubilidad y su biodisponibilidad concomitante son dianas deseables para el desarrollo de fármacos. Administrar dosis más altas de fármacos poco solubles podría superar los problemas de biodisponibilidad, pero esto lleva a formas farmacéuticas más grandes y por lo tanto menos factibles. Se desean formas farmacéuticas que sean compactas y fáciles de fabricar.

35 Se sabe que la biodisponibilidad de agentes activos poco solubles se puede mejorar convirtiendo estos en forma amorfa. Típicamente, cuanto más cristalino sea el agente farmacéutico, menor será su biodisponibilidad o viceversa, reducir el grado de cristalinidad tiene un efecto positivo sobre la biodisponibilidad. Los materiales amorfos en general ofrecen interesantes propiedades, tales como una velocidad de disolución y solubilidad mayor que las formas

5 cristalinas, lo que típicamente produce una mejor biodisponibilidad. Generar y estabilizar este estado típicamente resulta difícil porque para muchas sustancias la forma amorfa es inestable, convirtiéndose rápido parcial o completamente en la forma cristalina más estable. Esta conversión recibe la influencia de factores externos tales como la temperatura, la humedad, trazos de material cristalino en el ambiente, etc. Incluso las formas amorfas que parecen estables por largos periodos de tiempo pueden convertirse parcial o totalmente a las formas cristalinas, algunas veces por motivos que no son tan claros.

10 Las formas amorfa y cristalina no solamente muestran diferencias en biodisponibilidad, sino también en sus propiedades de procesamiento, tales como higroscopicidad, capacidad de fluidez, compactación y similares. Si durante el desarrollo clínico y la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, la forma sólida de la sustancia del fármaco no es estable, la cantidad exacta de la forma deseada utilizada o estudiada puede variar de un lote a otro, causando variabilidad indeseada no solamente en eficacia terapéutica sino también en las condiciones de fabricación. En consecuencia, un fármaco tomado para desarrollo prácticamente siempre se convertirá a su forma cristalina debido a su estabilidad en la elaboración y el almacenamiento de las formas farmacéuticas. Muy pocos fármacos están por ende disponibles en el estado amorfo.

15 Es un objeto de la presente invención proveer una forma sólida del compuesto de fórmula I que sea estable y tenga propiedades beneficiosas en términos de uno o más de los siguientes: su biodisponibilidad, propiedades farmacocinéticas tales como índice de liberación, área debajo de la curva y similares; además de su capacidad de formularse, almacenarse y administrarse como para ejercer eficazmente sus propiedades antiviricas.

20 Se ha descubierto ahora que la sal de sodio del compuesto de fórmula I se puede convertir a su forma amorfa, que es sorprendentemente estable y puede utilizarse ventajosamente como ingrediente activo en la terapia anti-VHC. Esta forma puede convertirse a composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas compactas y fáciles de fabricar. También se ha descubierto que esta forma puede prepararse convenientemente con secado por atomización como procedimiento de fabricación.

#### Descripción de las figuras

25 La Figura 1 es un espectro infrarrojo (microATR) de la sal de Na amorfa de TMC435.

La Figura 2 es un patrón XRD (difracción de rayos X) por polvo de la sal de Na amorfa de TMC435.

La Figura 3 es una curva DSC (calorimetría de barrido diferencial) de la sal de Na amorfa de TMC435.

La Figura 4 es una superposición MDSC (calorimetría de barrido diferencial modulado) de la sal de Na amorfa de TMC435.

30 La Figura 5 es una curva TGA (análisis termogravimétrico) de la sal de Na amorfa de TMC435.

La Figura 6 es una DVS (sorción dinámica de vapor) de la sal de Na amorfa de TMC435.

La Figura 7 es un patrón de XRD por polvo de la sal de Na amorfa de TMC435 conservada durante 1 año, 8 meses y 23 días.

#### Descripción de la invención

35 La presente invención se refiere a la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa. La presente invención se refiere además a un procedimiento para preparar la forma amorfa de la sal de sodio del compuesto de fórmula I.

40 En una realización, la invención se refiere a la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa, como se especifica en este documento, sustancialmente libre de impurezas. En una realización particular, la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa no contiene más de 5% de impurezas, ni más de aproximadamente 2% de impurezas, ni más de aproximadamente 1% de impurezas, ni más de aproximadamente 0,5% de impurezas, ni más de aproximadamente 0,1% de impurezas. Las impurezas pueden ser compuestos distintos del compuesto de fórmula I, o pueden ser cualquiera de las otras formas sólidas del compuesto de fórmula I, en particular formas cristalinas. La pureza se puede ensayar por técnicas espectroscópicas estándar, por ejemplo con difracción de rayos X.

45 La presente invención se refiere además a un procedimiento para preparar la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa, en donde el procedimiento comprende las etapas de:

a) preparar una mezcla del compuesto de fórmula I en un disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable e hidróxido sódico acuoso; y

50 b) secar por atomización la mezcla de la etapa a) en un aparato de secado por atomización.

- En una realización, la etapa a) comprende mezclar una disolución de hidróxido sódico con dicho disolvente y posteriormente añadir el compuesto de fórmula I, preferiblemente en su forma libre, es decir forma no de sal. En una realización particular, se añade una disolución de hidróxido sódico en agua al disolvente, y posteriormente se añade el compuesto de fórmula I. Los procedimientos de la etapa a) preferiblemente se llevan a cabo bajo agitación.
- 5 También se prefiere que en la etapa a) el compuesto de fórmula I se deje formar una disolución y que esta disolución se seque posteriormente por atomización.
- La mezcla o la disolución resultante de la etapa a) luego se pulveriza con la boquilla de un atomizador, mediante lo cual el disolvente de las gotitas resultantes se evapora, usualmente a temperaturas elevadas, p. ej., por la introducción de aire caliente.
- 10 En una realización, el hidróxido de sodio acuoso es una disolución concentrada de hidróxido sódico en un medio acuoso, en particular en agua, por ejemplo una disolución de NaOH que está en el intervalo de aproximadamente 1N a aproximadamente 12,5N, o de aproximadamente 5N a aproximadamente 12,5N, o de aproximadamente 7,5N a aproximadamente 12,5N, por ejemplo aproximadamente 10 N.
- Los disolventes que se pueden utilizar en este procedimiento son aquellos aceptados para uso en la preparación de composiciones farmacéuticas y son ambos lo suficientemente volátiles como para uso en secado por atomización (con un punto de ebullición debajo de, p. ej., 150°C, o debajo de p. ej. 100°C) y pueden disolver suficiente TMC435 (que tiene una solubilidad TMC435 de p. ej., > 10 g/l, o p. ej., >50 g/l). Los disolventes adecuados comprenden hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo o preferiblemente diclorometano o éteres tales como dietiléter o tetrahidrofurano. El gas de secado puede ser cualquier gas. Preferiblemente, el gas es aire o un gas inerte tal como
- 15 nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno o argón. La temperatura del gas de secado en la entrada de gas de la cámara de secado por atomización puede oscilar entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 300°C, o entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 300°C, o entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 150°C.
- El secado por atomización se lleva a cabo en un aparato de secado por atomización convencional que comprende una cámara de secado por atomización, medios de atomización para introducir la mezcla en la cámara de secado por atomización en la forma de gotitas, una fuente de gas de secado calentado que fluye hacia la cámara de secado por atomización a través de una entrada, y una salida para el gas de secado calentado. El aparato de secado por atomización también comprende un medio para recoger el polvo farmacéutico sólido que se produce. El medio de atomización puede ser un atomizador giratorio, una boquilla neumática, una boquilla ultrasónica o, preferiblemente, una boquilla de alta presión.
- 25 Los atomizadores giratorios adecuados incluyen aquellos que tienen un motor con turbina de aire que opera desde una fuente de aire comprimido de alta presión, por ejemplo una fuente de aire comprimido de 6 bar, que proporciona potencia a una rueda de atomización para atomizar la mezcla de alimentación. La rueda de atomización se puede variar. Preferiblemente, el atomizador giratorio está ubicado en la parte superior de la cámara de secado por atomización, por ejemplo en el techo de la cámara, de modo que las gotitas producidas se secan y caen a la pared inferior de la cámara. Típicamente, los atomizadores giratorios tienen un tamaño en el intervalo de aproximadamente
- 30 20 a aproximadamente 225 µm, en particular de aproximadamente 40 a aproximadamente 120 µm, en donde el tamaño de la gotita depende de la velocidad periférica de la rueda.
- Las boquillas neumáticas adecuadas (incluidas boquillas de dos fluidos) comprenden aquellas que están ubicadas en la parte superior de la cámara de secado por atomización, por ejemplo, en el techo de la cámara, y operan en el llamado "modo co-corriente". La atomización tiene lugar usando aire comprimido de modo tal que la relación de aire-líquido está en el intervalo de aproximadamente 0,5 – 1,0:1 a aproximadamente 5:1, en particular entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 3:1. La mezcla de alimentación y el gas de atomización pasan por separado hacia la cabeza de la boquilla, en donde tiene lugar la atomización. El tamaño de las gotitas producidas por las boquillas neumáticas depende de los parámetros de operación y puede oscilar, p. ej., entre
- 35 aproximadamente 5 y 125 µm, o entre aproximadamente 20 y 50 µm.
- También se pueden usar boquillas de dos fluidos que operan en el llamado "modo contracorriente". Estas boquillas operan en un modo similar a las boquillas de dos fluidos en modos co-corriente, excepto que están ubicadas en una parte inferior de la cámara de secado y las gotitas de pulverización hacia arriba. Típicamente, las boquillas de dos fluidos contracorriente generan gotitas, que cuando se secan, producen partículas que tienen un tamaño en el
- 40 intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 µm.
- Las boquillas de los atomizadores ultrasónicos adecuados convierten líquidos de baja viscosidad en pulverizaciones ultrafinas. Como líquidos, se bombean por el centro de la sonda, los líquidos se pulverizan mecánicamente hacia las gotitas desde la punta vibradora. Estas gotitas son más grandes con sondas de baja frecuencia y más pequeñas con sondas de más alta frecuencia.
- 55 Un tipo de atomizador preferido para uso en la invención es la boquilla de alta presión en la que la alimentación de líquido se bombea hacia la boquilla bajo presión. La energía de la presión se convierte en energía cinética, y la alimentación se emite desde el orificio de la boquilla como una película de alta velocidad que se desintegra

fácilmente en una pulverización dado que la película es inestable. La alimentación se hace girar dentro de la boquilla usando una pieza de remolino o una cámara de remolino que resulta en patrones de pulverización con forma de cono que emergen del orificio de la boquilla. Las dimensiones de la pieza de remolino, la cámara de remolino y el orificio, junto con la variación de la presión controlan la tasa de alimentación y las características de la pulverización.

5 El tamaño de las gotitas producidas por las boquillas de alta presión depende de los parámetros operativos y puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 a 125  $\mu\text{m}$ , p. ej., entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ .

Los medios de atomización adecuados se pueden seleccionar dependiendo del tamaño de gotita deseado, que depende de una serie de factores, tales como la viscosidad y la temperatura de la mezcla de alimentación, el caudal deseado y la presión aceptable máxima para bombear la mezcla de alimentación. Después de seleccionar el medio de atomización para obtener el tamaño de gotita promedio deseado para una mezcla de alimentación que tiene una viscosidad particular, la mezcla ingresa en la cámara de secado por atomización a un caudal particular.

10 El polvo obtenido después de la etapa de secado por atomización puede secarse adicionalmente, por ejemplo, aumentando o reduciendo la temperatura, o ambas.

Los procedimientos descritos en este documento proporcionan procedimientos convenientes para preparar la sal de sodio amorfa de TMC435 con muy alto rendimiento y con un alto grado de pureza (ambos próximos al 100%, tal como por ejemplo siendo el rendimiento >95% o >99%, en donde estos porcentajes en el caso de pureza son p/p, es decir, peso/peso). Pequeñas cantidades de agua pueden estar presentes en el producto obtenido después de secar, por ejemplo entre aproximadamente 5% y aproximadamente 1%, p/p. Cuando se ponen en contacto con humedad, se puede absorber hasta aproximadamente 13% (en particular aproximadamente 13,1%). Incluso cuando se absorbe agua, el producto permanece estable.

20 El polvo resultante, después de la adición de los excipientes requeridos, se puede procesar directamente en las formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos o cápsulas.

Incluso en otro aspecto, la invención da a conocer la forma amorfa de la sal de sodio del compuesto de fórmula I, obtenida u obtenible mediante un procedimiento de secado por atomización, como se describe en la presente memoria.

La presente invención también se refiere a la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa para uso como medicamento. La presente invención también se refiere a la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa para uso como inhibidor del VHC, o para uso para el tratamiento de afecciones relacionadas con el VHC. La invención también se refiere al uso de la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa en la elaboración de un medicamento para inhibir el VHC, o para el tratamiento de afecciones relacionadas con el VHC.

30 La presente invención también se refiere al uso de la sal de sodio amorfa del compuesto de fórmula I en un método para tratar a un mamífero, en particular un ser humano, que padece una infección por VHC, o que padece afecciones asociadas con la infección por VHC, en donde dicho método comprende la administración a un mamífero que lo necesita.

Las afecciones relacionadas con el VHC incluyen aquellas afecciones patológicas provocadas por el VHC, incluida fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis, que conducen a cirrosis, enfermedad hepática terminal y HCC. La cantidad a administrar en particular es una cantidad eficaz, es decir, una cantidad eficaz para suprimir o reducir la infección por VHC, o suprimir o reducir las afecciones asociadas con la infección por VHC. Preferiblemente, dicha cantidad se selecciona de modo tal que la carga vírica cae significativamente, p. ej., la carga vírica cae en por lo menos dos órdenes de magnitud, o la carga vírica cae en por lo menos tres órdenes de magnitud, o la carga vírica cae en por lo menos cuatro órdenes de magnitud, o la carga vírica cae debajo del límite de detección del VHC.

Además, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dicha sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa preferiblemente está presente en dicha composición farmacéutica en una cantidad eficaz, es decir, una cantidad como la anteriormente especificada.

El vehículo farmacéuticamente aceptable presente en las composiciones farmacéuticas de la invención puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones farmacéuticas preferiblemente están en forma sólida pero también pueden estar en forma líquida o semi-líquida, en cuyo caso el compuesto de fórmula I en forma amorfa está presente como una suspensión. Los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden vehículos sólidos tales como aglutinantes, cargas, almidones, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Los aglutinantes comprenden almidones, gelatina, celulosa y sus derivados, gomas naturales y sintéticas tales como goma guar, goma arábiga, etc. Las cargas comprenden talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, caolina, manitol, sorbitol, almidón, etc. Los disgregantes comprenden agar-agar, ácido alginico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón pre-gelatinizado, etc. Los lubricantes comprenden aceites, p. ej., aceites vegetales o

animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao, estearato de magnesio, estearato de zinc, manitol, sorbitol, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, agar, etc.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar como formas farmacéuticas para administración oral, lo cual se prefiere, o parenteral (incluida la administración subcutánea, intramuscular e intravenosa), rectal, transdérmica, bucal o nasal. Las formas adecuadas para administración oral incluyen polvos, granulados, agregados, comprimidos oblongos, cápsulas, pastillas comprimidas o recubiertas, grageas, sachets, cápsulas duras o de gelatina y suspensiones. Las formas adecuadas para administración parenteral incluyen diversas suspensiones acuosas o no acuosas. En este sentido, las partículas que se suspenden son de un tamaño suficientemente pequeño como para permitir la administración parenteral. Para administración nasal, se proveen sistemas de administración de aerosoles conocidos en la técnica. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en formas farmacéuticas unitarias, en particular comprimidos y cápsulas. Alternativamente, las formas farmacéuticas se pueden presentar como una, dos, tres, cuatro o más subdosis administradas en intervalos apropiados a lo largo del día.

15 La sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa, o bien como tal o en la forma de una composición farmacéutica o, preferiblemente como una forma farmacéutica unitaria, se administra una vez al día (q.d.). También se pueden aplicar otros esquemas de administración, por ejemplo de dos o tres veces al día. Una dosis diaria adecuada de la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa, expresada como cantidades de la forma libre del compuesto de fórmula I, por día, oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto de fórmula I, o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 800 mg, o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 400 mg, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 300 mg, o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 250 mg, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 mg, por ejemplo aproximadamente 25 mg, o aproximadamente 75 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 150 mg, o aproximadamente 200 mg. Para calcular la cantidad diaria de la sal de sodio amorfa que se ha de administrar, cada uno de los valores citados debe ser multiplicado por 1,029 o por 1,0293.

25 Las formas farmacéuticas unitarias descritas en la presente memoria contendrán cantidades de la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa que son equivalentes a las cantidades anteriormente mencionadas.

Además de los ingredientes previamente mencionados, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir saporíferos o agentes que enmascaran el sabor.

30 La invención también se refiere a una combinación de la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa y otro compuesto antivírico, en particular otro compuesto anti-VHC. El término "combinación" puede referirse a un producto que contiene (a) la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa, como se especifica en este documento, y (b) opcionalmente otro compuesto anti-VHC, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por VHC.

35 Los compuestos anti-VHC que se pueden utilizar en dichas combinaciones incluyen inhibidores de VHC polimerasa, inhibidores de VHC proteasa, inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida del VHC y agentes inmunomoduladores, y sus combinaciones. Los inhibidores de VHC polimerasa incluyen NM283 (valopicitabina), R803, JTK-109, JTK-003, HCV-371, HCV-086, HCV-796 and R-1479, R-7128, MK-0608, VCH-759, PF-868554, GS9190, XTL-2125, NM-107, GSK625433, R-1626, BILB-1941, ANA-598, IDX-184, IDX-375, MK-3281, MK-1220, ABT-333, PSI-7851, PSI-6130, VCH-916. Los inhibidores de VHC proteasas incluyen BILN-2061, VX-950 (telaprevir), GS-9132 (ACH-806), SCH-503034 (boceprevir), ITMN-191, MK-7009, BI-12202, BILN-2065, BI-201335, BMS-605339, R-7227, VX-500, BMS650032, VBY-376, VX-813, SCH-6, PHX-1766, ACH-1625, IDX-136, IDX-316. Un ejemplo de un inhibidor de VHC NS5A es BMS790052; A-831, A-689, NIM-811 y DEBIO-025 son ejemplos de inhibidores de NS5B ciclofilina.

45 Los inhibidores de otras dianas en el ciclo de vida del VHC, incluyen inhibidores de NS3 helicasa; metalo-proteasa; oligonucleótidos antisentido tales como ISIS-14803 y AVI-4065; siRNA tales como SIRPLEX-140-N; ARN de horquilla corta codificado por vectores (shRNA); ADNzimas; ribozimas específicas de VHC tales como heptazima, RPI.13919; inhibidores de entrada tales como HepeX-C, HuMax-HepC; inhibidores de alfa glucosidasa tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002; y BIVN 401. Los agentes inmunomoduladores incluyen compuestos de isoformas de interferón naturales y recombinantes, incluidos  $\alpha$ -interferón,  $\beta$ -interferón,  $\gamma$ -interferón y  $\omega$ -interferón, tal como Intron A®, Roferon-A®, Canferon-A300®, Advferon®, Infergen®, Humoferon®, Sumiferon MP®, Alfaferone®, IFN-beta® y Feron®; compuestos de interferón derivado de polietilenglicol (pegilado), tal como PEG interferón- $\alpha$ -2a (Pegasys®), PEG interferón- $\alpha$ -2b (PEG-Intron®) e IFN- $\alpha$ -con1 pegilado; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón tales como el interferón albuferón  $\alpha$  condensado a albúmina; compuestos que estimulan la síntesis de interferón en células, tales como resiquimod; interleucinas; compuestos que potencial el desarrollo de la respuesta de linfocitos T cooperadores de tipo 1, tales como SCV-07; agonistas de receptores de tipo TOLL tales como CpG-10101 (actilon) e isatoribina; timosina  $\alpha$ -1; ANA-245; ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; ampligen; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos tales como civacir y XTL-6865; y vacunas profilácticas y terapéuticas tales como InnoVac C y HCV E1E2/MF59.

Otros agentes antivíricos incluyen ribavirina, amantadina, viramidina, nitazoxanida; telbivudina; NOV-205; taribavirina; inhibidores de entrada de ribosoma interno, inhibidores víricos de amplio espectro tales como inhibidores de IMPDH, y ácido micofenólico y sus derivados, e incluidos, aunque sin limitarse a ello, VX-497 (merimepodib), VX-148 y/o VX-944); o cualquiera de las combinaciones de los anteriores.

- 5 Los agentes particulares para uso en dichas combinaciones incluyen interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferón- $\alpha$  pegilado (en particular interferón- $\alpha$ -2a y - $\alpha$ -2b pegilados), y ribavirina, como así también agentes terapéuticos basados en anticuerpos dirigidos contra epítomos del VHC, ARN de interferencia pequeña (Si RNA), ribozimas, ADNzimas, ARN antisentido.

- 10 En otro aspecto, se dan a conocer combinaciones de la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa como se especifica en este documento y un compuesto anti-VIH. Estos últimos son preferiblemente aquellos inhibidores del VIH que tienen un efecto positivo en el metabolismo de fármacos y/o en la farmacocinética que mejora la biodisponibilidad. Un ejemplo de dicho inhibidor del VIH es ritonavir.

- 15 Dichas combinaciones pueden encontrar utilidad en la elaboración de un medicamento para tratar la infección por el VHC en un mamífero afectado por dicha infección, en donde dicha combinación en particular comprende la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa, como se especificó anteriormente, e interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferón- $\alpha$  pegilado (en particular interferón- $\alpha$ -2a y - $\alpha$ -2b pegilados), o ribavirina. O la invención da a conocer una combinación como se especifica en este documento para uso en un método para tratar a un mamífero, en particular un ser humano, infectado con VHC, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de la combinación. En particular, dicho tratamiento comprende la administración sistémica de dicha combinación, y una  
20 cantidad eficaz es una cantidad tal que es eficaz para tratar las afecciones clínicas asociadas con la infección del VHC.

- 25 En una realización, las combinaciones anteriormente mencionadas se formulan en la forma de una composición farmacéutica que incluye los ingredientes activos anteriormente descritos y un vehículo, como se describió precedentemente. Cada uno de los ingredientes activos se puede formular separadamente y las composiciones se pueden co-administrar, o se puede proveer una composición que contenga ambos ingredientes activos, si se desea. En el primer caso, las combinaciones pueden también formularse como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia del VHC. Dicha composición puede adoptar cualquiera de las formas anteriormente descritas. En una realización, ambos ingredientes se formulan en una forma farmacéutica tal como una combinación de dosis fija. En una realización particular, la presente invención da a conocer una  
30 composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa, (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de otro inhibidor del VHC, tal como aquellos anteriormente mencionados, y (c) un vehículo. El vehículo puede comprender cualquiera de los ingredientes previamente mencionados.

- 35 Los componentes individuales de las combinaciones de la presente invención se pueden administrar por separado en distintos momentos durante el curso de la terapia o en forma concurrente en formas de combinación divididas o individuales. La presente invención tiene como fin abarcar todos los esquemas de tratamiento simultáneos o alternados, y el término "administrar" se debe interpretar de manera acorde. En una realización preferida, las formas farmacéuticas separadas se administran simultáneamente.

- 40 La sal de sodio amorfa de TMC435 es estable durante largos periodos de tiempo, es decir, periodos que exceden 1 año y medio, como se puede demostrar comparando los espectros de XRD tomados poco después de su preparación y después de un largo periodo de tiempo. La Figura 7 muestra un patrón de XRD por polvo de la sal de Na amorfa de TMC435 después de almacenar durante 1 año, 8 meses y 23 días. Este patrón permaneció esencialmente inalterado en comparación con el patrón obtenido poco después de la preparación de la sal de Na de TMC435, como se ilustra en la Figura 2. Esto significa que la sal de Na amorfa de TMC435 permite el  
45 almacenamiento estable durante un periodo de semivida normal.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "aproximadamente" tiene su significado convencional, En determinadas realizaciones cuando guarda relación con un valor numérico, se puede interpretar que significa el valor numérico  $\pm 10\%$  o  $\pm 5\%$ , o  $\pm 2\%$  o  $\pm 1\%$ , o  $\pm 0,5\%$  o  $\pm 0,1\%$ . En otras realizaciones, la palabra "aproximadamente" se omite como para indicar que se hace referencia al valor preciso.

## 50 Ejemplos

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención y no a limitarla.

Ejemplo 1: Preparación de la sal de sodio de TMC435 en forma amorfa.

- 55 Se añadió disolución 10 N de hidróxido sódico, preparada disolviendo 24,00 g de hidróxido sódico en 55,80 g de agua purificada, a 5949,00 g de cloruro de metileno vigorosamente agitado. Se añadió TMC435 (450.00 g) a esta mezcla bajo agitación moderada, y se siguió agitando hasta que la mezcla resultante lució visualmente clara. La

mezcla así obtenida se secó por atomización en un dispositivo de secado por atomización estándar bajo condiciones de N<sub>2</sub>. El producto secado por atomización se recogió y se secó en un horno al vacío. El polvo resultante, que fue la sal de sodio amorfa de TMC435, contenía la forma libre del ingrediente activo TMC435 en una cantidad de 971,53 mg/g de polvo.

5 Ejemplo 2: Preparación de cápsulas orales de TMC435

El polvo secado por atomización (72,05 g) obtenido en el ejemplo 1, laurilsulfato sódico (1,19 g), sílice coloidal anhidra (1,19 g) y monohidrato de lactosa (158,83 g) se tamizaron y mezclaron en un recipiente adecuado durante 10 minutos. Se añadió estearato de magnesio tamizado (1,19 g) a esta mezcla y la mezcla resultante se mezcló durante 5 minutos más. La composición resultante se rellenó en cápsulas de gelatina dura.

10 La Tabla 1 presenta la fórmula de lotes para un tamaño de lote típico de 700 cápsulas en la fabricación de cápsulas orales de sal de sodio amorfa de TMC435.

Componente	Cantidad (mg) por cápsula	Cantidad (g) por tamaño de lote de 700 cápsulas
sal de sodio amorfa de TMC435	102,93 mg	72,05 g
Laurilsulfato sódico	1,7 mg	1,19 g
Estearato de magnesio	1,7 mg	1,19 g
Sílice coloidal anhidra	1,7 mg	1,19 g
Monohidrato de lactosa	226,9 mg	158,83 g
Cápsula de gelatina dura – tamaño 0 – cápsula red5/body red5	1 pc	700 pcs

La Tabla 2 presenta la fórmula de lotes para un tamaño de lote típico de 600 cápsulas en la fabricación de cápsulas orales de 25 mg de sal de sodio amorfa de TMC435.

Componente	Cantidad (mg) por cápsula	Cantidad (g) por tamaño de lote de 600 cápsulas
sal de sodio amorfa de TMC435	25,73 mg	15,44 g
Laurilsulfato sódico	0,4 mg	0,24 g
Estearato de magnesio	0,4 mg	0,24 g
Sílice coloidal anhidra	0,4 mg	0,24 g
Lactosa monohidratada	51,8 mg	31,08 g
Cápsula de gelatina dura – tamaño 4 – cápsula red5/ body red 5	1 pc	600 pcs

15

Ejemplo 3: Caracterización de la sal de sodio amorfa preparada de acuerdo con el ejemplo 1.

- Amorfa
- Exhibió una transición vítrea a 192,5°C
- Contuvo disolvente (agua)

20

- DSC exhibió una señal endotérmica a 81,1 °C (78 J/g)

– TGA exhibió una pérdida de peso de 3,7% (25-245°C)

- Higroscópica

Espectrometría infrarroja (IR)

Reflectancia total micro-atenuada (micro ATR)

5 La muestra se analizó usando un accesorio microATR adecuado.

número de barridos:	32
resolución:	1 cm <sup>-1</sup>
intervalo de longitud de onda:	4000 a 400 cm <sup>-1</sup>
aparato:	Espectrofotómetro Thermo Nexus 670 FTIR
corrección basal:	sí
detector:	DTGS con ventanas KBr
divisor de luz	Ge en KBr
accesorio de micro ATR:	Harrick Split Pea con cristal de Si

El espectro IR de la sal de Na de TMC435 contenía disolvente (agua) y refleja los modos vibracionales de la estructura molecular de la sal de sodio de TMC435. Espectro IR, véase la Figura 1

XRD por polvo

10 El análisis de difracción de rayos X por polvo (XRPD) se llevó a cabo en un difractómetro Philips X'PertPRO MPD, PW3050/60 con generador PW3040. El instrumento se equipó con un tubo de rayos X de Cu LFF PW3373/10. El compuesto se diseminó en un soporte de muestra de fondo cero.

#### PARÁMETROS DEL INSTRUMENTO

voltaje del generador:	45 kV
amperaje del generador:	40 mA
geometría:	Bragg-Brentano
etapa:	etapa del rotámetro

#### CONDICIONES DE MEDICIÓN

modo de barrido:	continuo
intervalo de barrido:	3 a 50° 2θ
tamaño del paso:	0,0167°/paso
tiempo de recuento:	29,845 seg/paso
tiempo de revolución del rotámetro:	1 seg
tipo de radiación:	CuKα
longitud de onda de la radiación:	1,5406 Å

#### TRAYECTO DEL HAZ INCIDENTE

programa. rendija de divergencia:	15 mm
rendija Soller:	0,04 rad
máscara del haz:	15 mm
rendija antidispersión:	1°
cuchilla del haz:	+

#### TRAYECTO DEL HAZ DIFRACTADO

escudo largo antidispersión:	+
rendija Soller:	0,04 rad
filtro de Ni:	+
detector:	X'Celerator

15 El patrón de difracción de rayos X por polvo de la sal de sodio amorfa de TMC435 demostró solamente la presencia de un halo, indicando que este compuesto estuvo presente como un producto amorfo.

Patrón de XRD, véase la Figura 2

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

Se transfirieron aproximadamente 3 mg del compuesto a un recipiente de muestra de aluminio estándar TA-Instrument. El recipiente de la muestra se cerró con una tapa y se registró la curva de DSC en un aparato TA-Instruments Q1000 MTDSC equipado con una unidad de refrigeración RCS.

5 PARÁMETROS

temperatura inicial: 25°C  
 velocidad de calentamiento: 10°C/min  
 temperatura final: 300°C  
 flujo de nitrógeno: 50 ml/min

La curva de DSC de la sal de sodio de TMC435 demostró una señal endotérmica a 81,1 °C (77 J/g) debido a la evaporación del disolvente.

10 Se observó un segundo evento a  $\pm 199,4^\circ\text{C}$  y probablemente esté relacionado con la transición vítrea ( $T_g$ ), la energía de relajación y/o la evaporación del disolvente.

Curva de DSC, véase la Figura 3

Calorimetría de barrido diferencial modulado (MDSC)

15 Se transfirieron aproximadamente 3 mg de sal de sodio amorfa de TMC435 a un recipiente de muestra de aluminio estándar TA-Instrument. El recipiente de la muestra se cerró con una tapa y se registró la curva de DSC en un aparato TA-Instruments Q1000 MTDSC equipado con una unidad de refrigeración RCS.

PARÁMETROS

Modo: T4P  
 flujo de nitrógeno: 50 ml/min  
 equilibrio a:  $-60^\circ\text{C}$   
 modulado: calor solamente 60 seg  
 rampa:  $2^\circ\text{C}/\text{min}$   
 Temperatura final:  $225^\circ\text{C}$

20 Se llevó a cabo un experimento de MDSC para determinar la transición vítrea ( $T_g$ ) (cambio en calor específico) de la muestra. En general, los experimentos de MDSC pueden separar la evaporación del disolvente y la energía de relajación, que son procesos cinéticos (señal de flujo térmico no reversible) del cambio en capacidad térmica (señal de flujo térmico reversible). El flujo térmico (total) es comparable con una señal de DSC estándar. Si se usó un recipiente de muestra no hermético para la sal de sodio amorfa de TMC435, la curva MDSC demostró la evaporación del disolvente presente a  $\pm 46,9^\circ\text{C}$  claramente separada de la transición vítrea a  $\pm 192,5^\circ\text{C}$ .

Superposición MDSC, véase la Figura 4.

25 Termogravimetría (TGA)

Se transfirió TMC435 amorfo a un recipiente de muestras de aluminio. La curva de TG se registró en un medidor de termogravimetría TA Instruments Q500.

PARÁMETROS

temperatura inicial: temperatura ambiente  
 índice de calor:  $20^\circ\text{C}/\text{min}$   
 factor de resolución: 4  
 condición final:  $300^\circ\text{C}$  o  $<80[(p/p)\%]$

30 Para la sal de sodio amorfa de TMC435, se registró una pérdida de peso de  $\pm 3,7\%$  en la región de temperatura de temperatura ambiente hasta  $245^\circ\text{C}$  y se debió a la evaporación del disolvente (agua) presente en la muestra. La pérdida de peso encima de  $250^\circ\text{C}$  se debió a la descomposición del producto.

Curva TGA, véase la Figura 5

Adsorción-Desorción (DVS)

Se transfirió TMC435 (19 mg) a un modelo de sorción dinámica de vapor SMS (Surface Measurement Systems Ltd.) DVS-1 y se registró el cambio de peso con respecto a la humedad atmosférica a 25°C.

PARÁMETROS

secado: 60 min bajo nitrógeno seco

equilibrio:  $\leq 0,01\%/min$  para mínimo 15 min y máximo 60 min.

intervalo de datos: 0,05% o 2,0 min

5 Las mediciones se realizaron en los siguientes niveles de humedad relativa (HR (%)):

primer conjunto: 5,10,20,30,40,50,60,70,80,90,95,90,80,70,60,50,40,30,20,10,5

segundo conjunto: 5,10,20,30,40,50,60,70,80,90,95,90,80,70,60,50,40,30,20,10,5,0

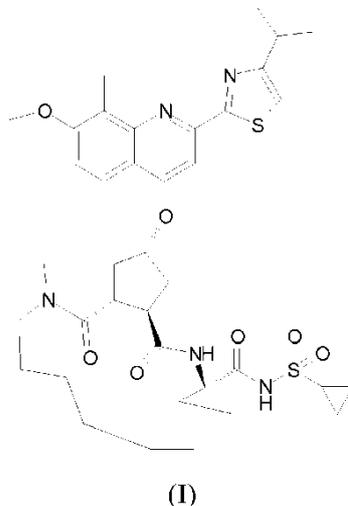
10 Durante la etapa de secado inicial, se registró una pérdida de peso de 2,03% para la sal de sodio del compuesto I. El producto seco obtenido fue higroscópico y adsorbió hasta 13,1% de agua a alta humedad relativa. Durante el ciclo de desorción, 1,61% de humedad permaneció en el producto.

El producto obtenido después de DVS se investigó con IR y XRD, y permaneció amorfo.

Curva ADS/DES, véase la Figura 6.

**REIVINDICACIONES**

1. La sal de sodio del compuesto de fórmula I:



en forma amorfa sólida.

- 5 2. Un procedimiento para preparar la sal según la reivindicación 1, que comprende:
- (a) preparar una mezcla del compuesto de fórmula I en un disolvente no acuoso e hidróxido de sodio acuoso; y
- (b) secar por atomización la mezcla de (a) en un aparato de secado por atomización.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que la etapa a) comprende mezclar una disolución de hidróxido sódico en agua con dicho disolvente y posteriormente añadir el compuesto de fórmula I.
- 10 4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa a) se deja que el compuesto de fórmula I forme una disolución.
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que el disolvente es un hidrocarburo halogenado.
- 15 6. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente es diclorometano y el hidróxido sódico acuoso es una disolución de hidróxido sódico en agua que oscila entre aproximadamente 7,5N y aproximadamente 12,5N.
7. Una composición farmacéutica que comprende la sal de sodio del compuesto de fórmula I en forma amorfa, como se define en la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. El compuesto definido en la reivindicación 1 para uso como medicamento.
9. El compuesto definido en la reivindicación 1 para uso como inhibidor del VHC.
- 20 10. El uso del compuesto definido en la reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del VHC.
11. Una combinación que comprende: (a) el compuesto definido en la reivindicación 1; y (b) otro compuesto antivírico, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.
12. La combinación según la reivindicación 11, en donde el compuesto antivírico es un compuesto anti-VHC.
- 25 13. La combinación según la reivindicación 12, en donde el compuesto anti-VHC es un inhibidor de VHC polimerasa, un inhibidor de VHC proteasa, un inhibidor de otras dianas en el ciclo de vida del VHC, un agente inmunomodulador o sus combinaciones.
14. Una combinación que comprende: (a) el compuesto definido en la reivindicación 1; y (b) ritonavir, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

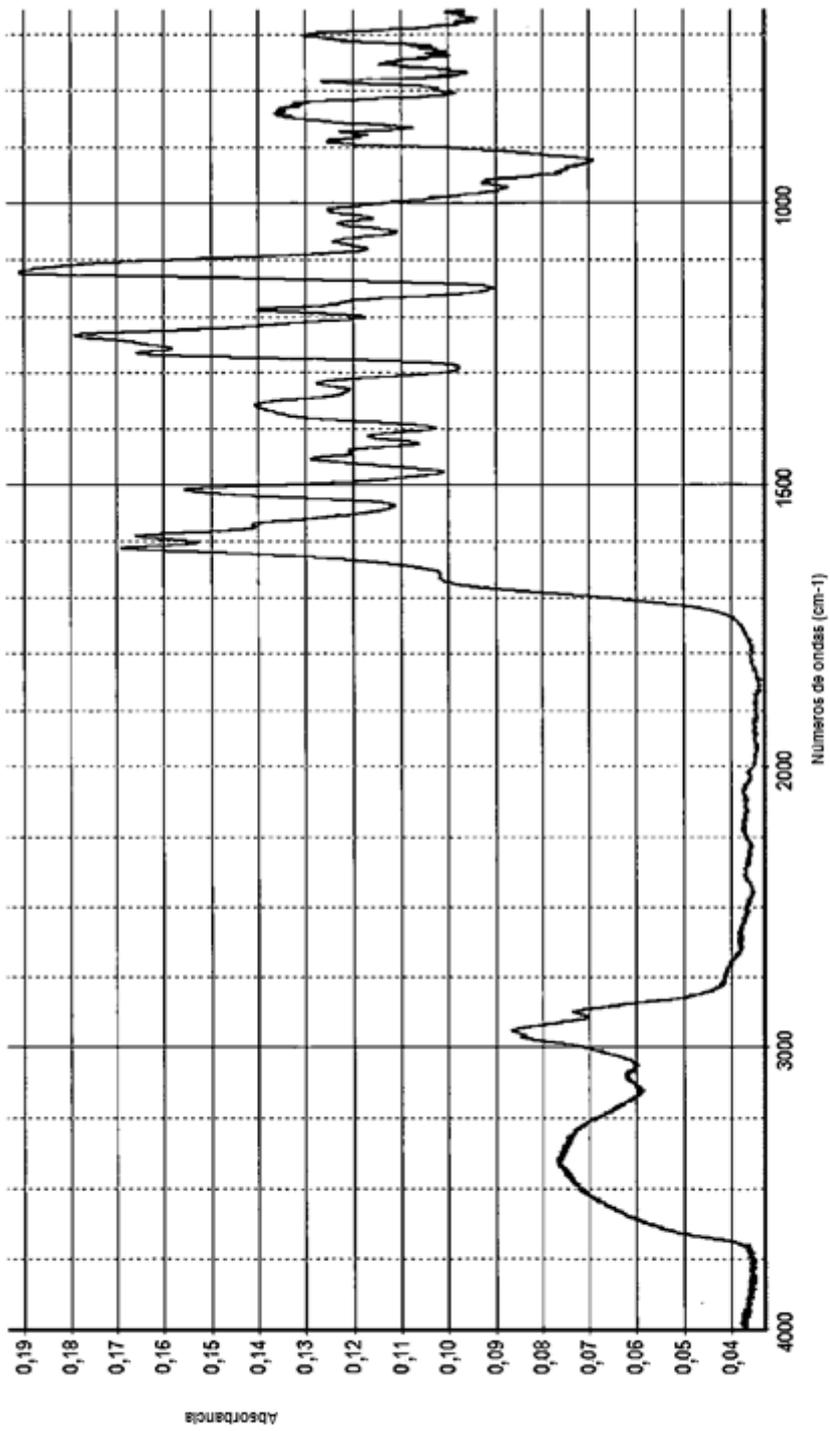


Figura 1: Espectro infrarrojo (microATR) de sal de Na TMC435

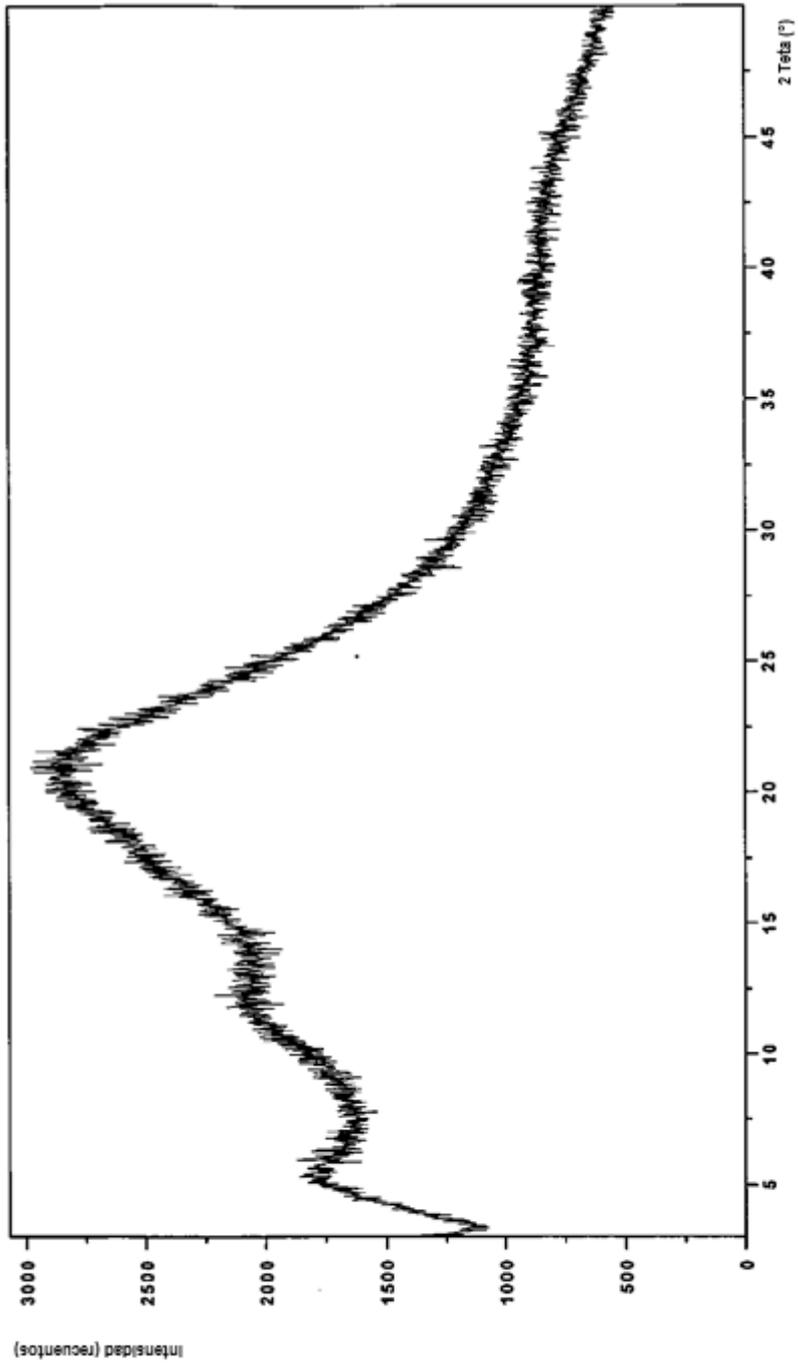


Figura 2: Patrón XRD por polvo de sal de Na TMC435

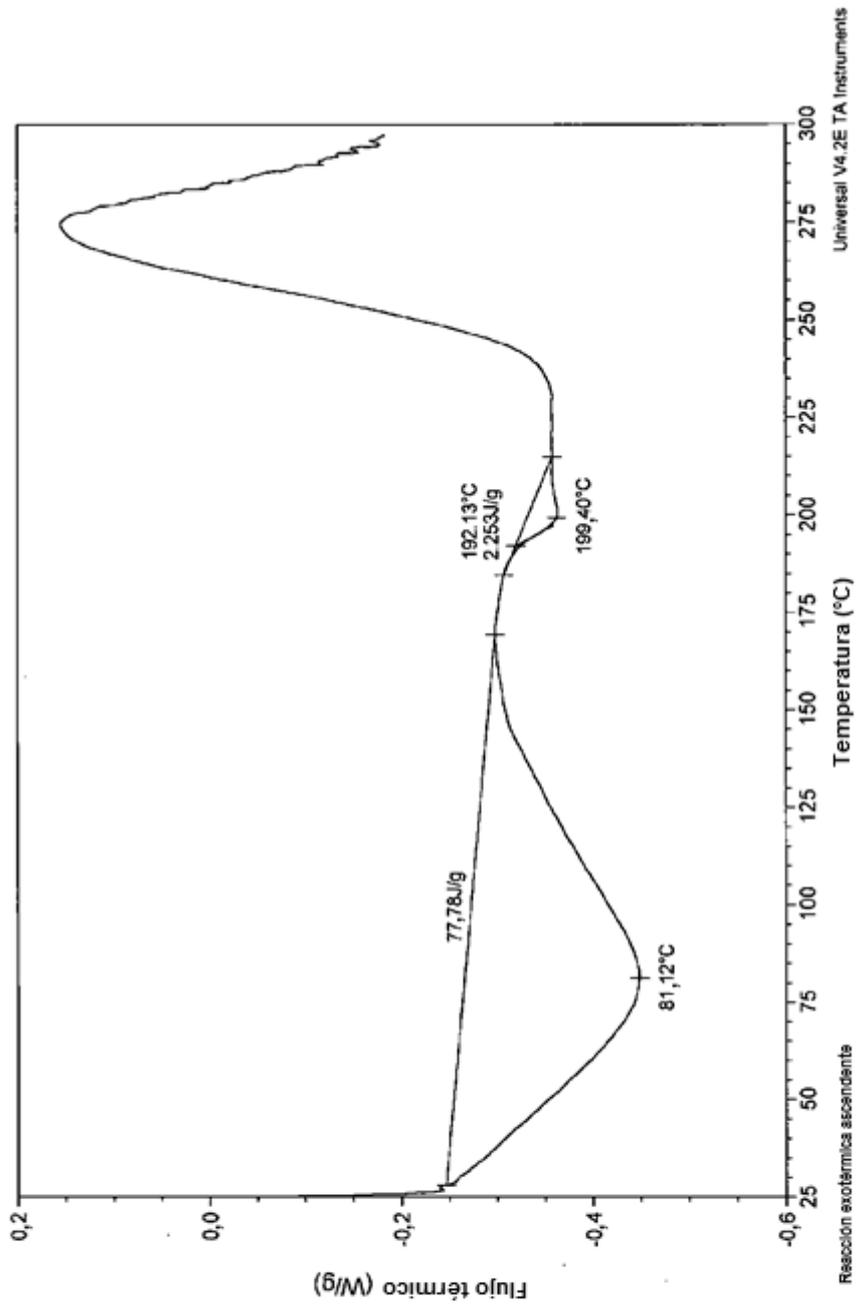


Figura 3: Curva DSC de sal de Na TMC435

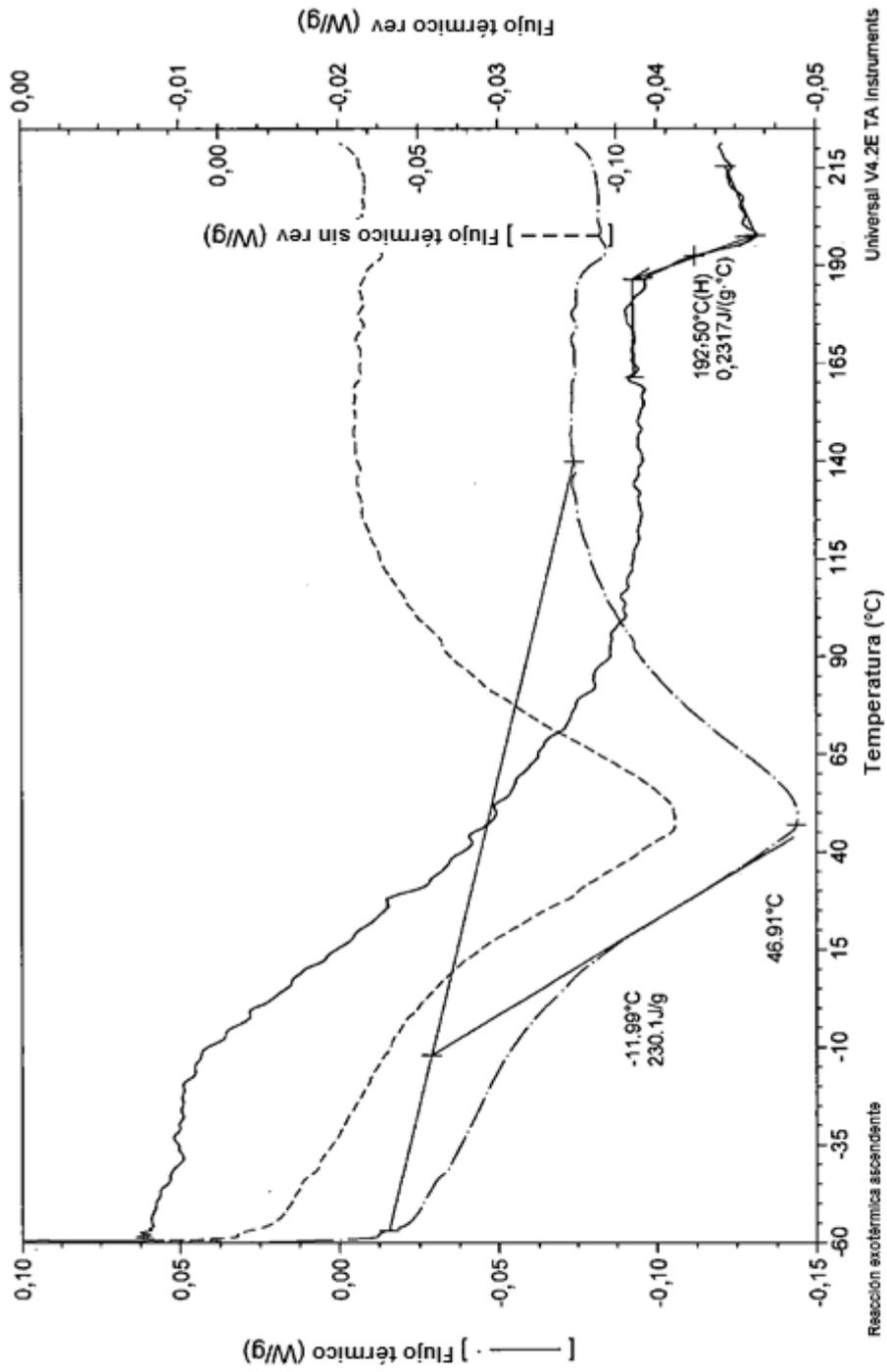


Figura 4: Superposición MDSC de sal de Na TMC435

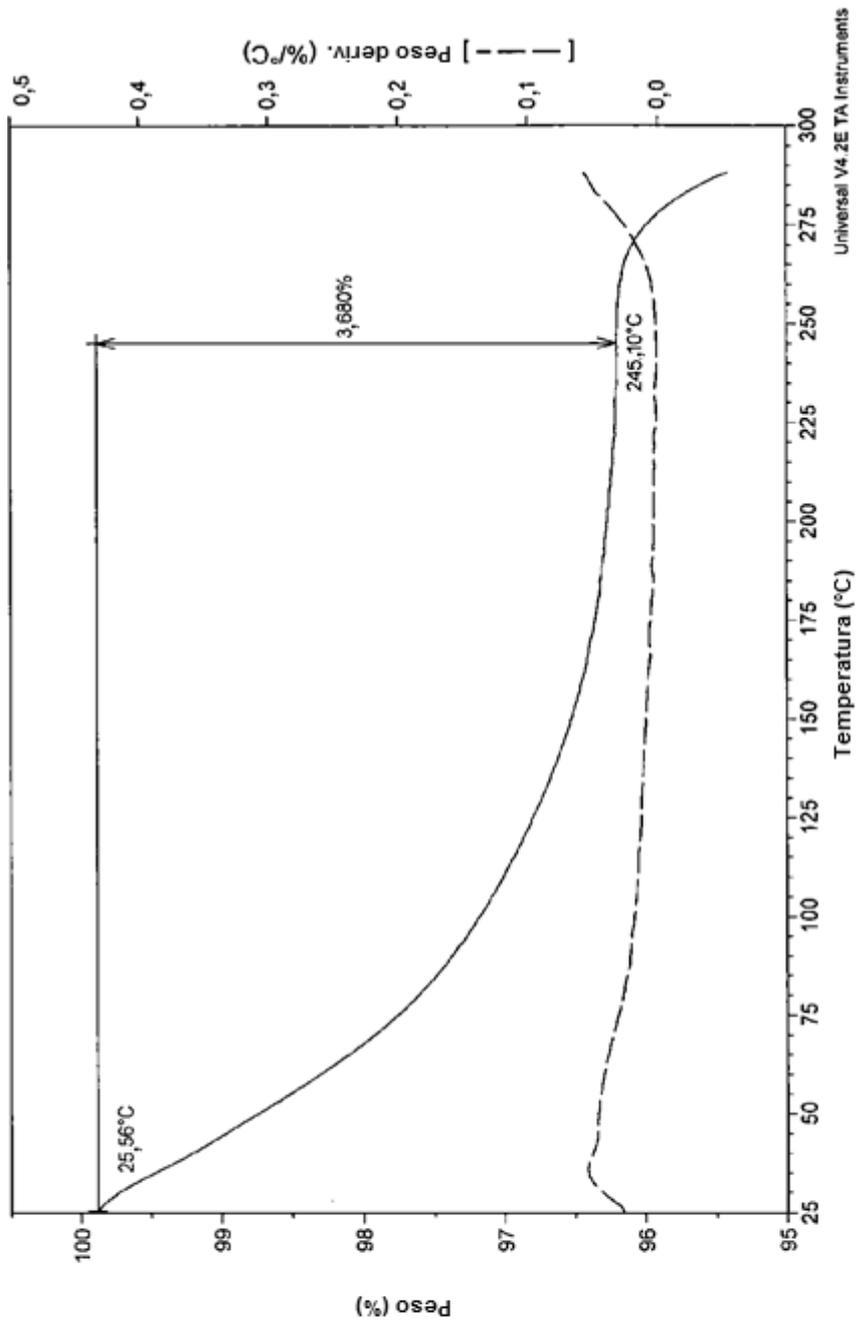


Figura 5: Curva TGA de sal de Na TMC435

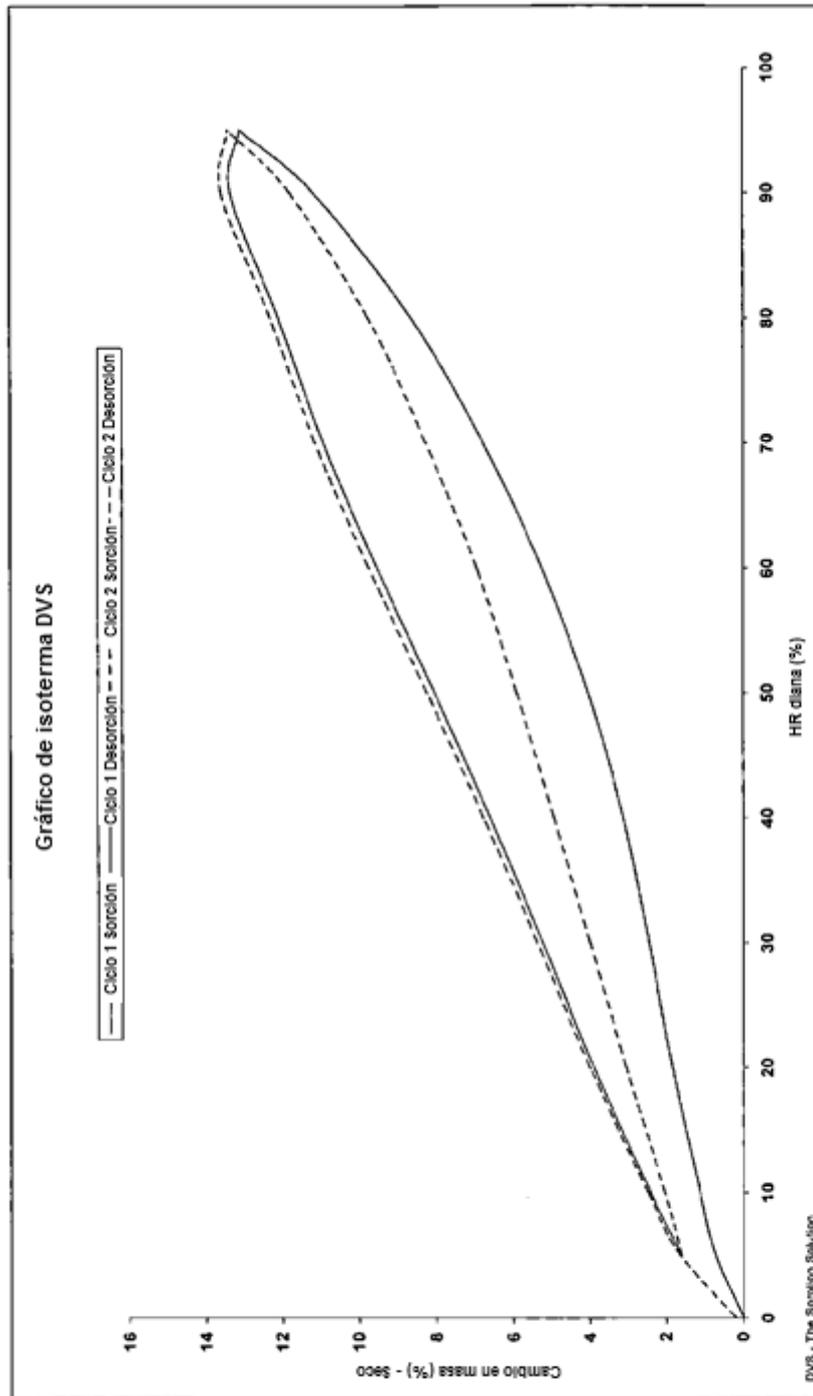


Figura 6: DVS de sal de Na TMC435

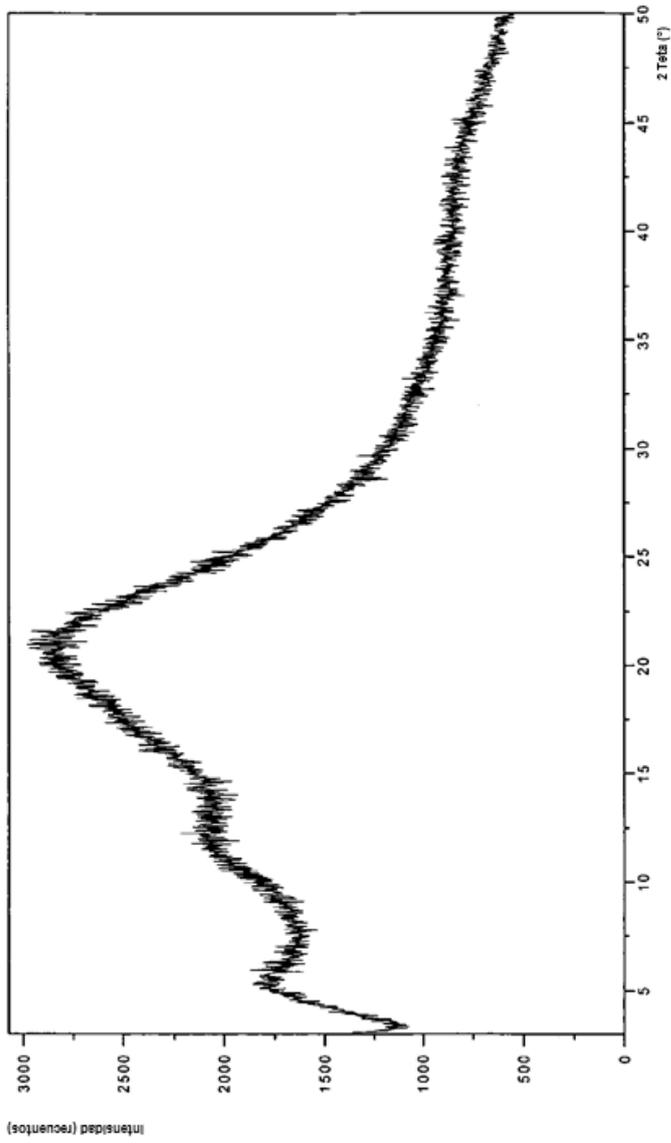


Figura 7: Patrón XRD por polvo de la sal de Na amorfa de TMC435 después de almacenar durante 1 año, 8 meses y 23 días