

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 593**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2007 PCT/EP2007/063386**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2008 WO08068299**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2007 E 07847874 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2104491**

54 Título: **Sal de hidrobromuro de un compuesto anti-VIH.**

30 Prioridad:

06.12.2006 EP 06125547

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

17.07.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

THONÉ, DANIEL JOSEPH CHRISTIAAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 624 593 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).

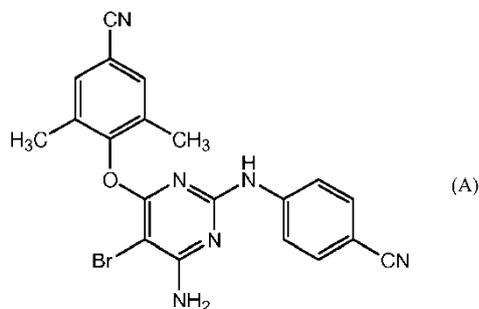
DESCRIPCIÓN

Sal de hidrobromuro de un compuesto anti-VIH.

Esta invención se refiere a la sal de hidrobromuro de un derivado de diarilpirimidina que es útil como agente anti-VIH. Se refiere además a dispersiones sólidas, así como a formas farmacéuticas que comprenden esta sal.

5 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se reconoce en general como el agente que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), del que se han identificado dos tipos distintos, es decir, VIH-1 y VIH-2. De ahora en adelante, el término VIH se usa para indicar de manera genérica estos dos tipos. La propagación del VIH ha ocasionado y continúa ocasionando serios problemas de salud en todo el mundo. Por consiguiente, la búsqueda de agentes farmacéuticos eficaces para tratar la infección por VIH es de vital importancia. Los pacientes de SIDA son
10 tratados en la actualidad con una variedad de agentes tales como inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH (los RTI, por sus siglas en inglés), inhibidores de proteasa de VIH (los PI, por sus siglas en inglés) e inhibidores de entrada de VIH. Una clase de agentes farmacéuticos anti-VIH comprende los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (los NNRTI, por sus siglas en inglés).

La patente internacional WO 00/27825 describe una serie de derivados de pirimidina que actúan como los NNRTI. Un tipo exitoso en particular de NNRTI descrito en la patente internacional WO 00/27825 es 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfeniloxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, también conocido como etravirina o TMC125 y que se representa por la fórmula (A):



20 El compuesto de fórmula (A) presenta alta actividad intrínseca no sólo contra VIH natural sino también contra cepas de VIH que albergan mutaciones que inducen resistencia. Por consiguiente, el compuesto de fórmula (A) es muy útil en el tratamiento de individuos infectados por VIH. Sin embargo, está dificultado su funcionamiento adecuado por su muy baja solubilidad en agua y concomitante baja biodisponibilidad.

Sal de hidrobromuro de un compuesto anti-VIH.

25 Esta invención se refiere a la sal de hidrobromuro de un derivado de diarilpirimidina que es útil como agente anti-VIH. Se refiere además a dispersiones sólidas, así como a formas farmacéuticas que comprenden esta sal.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se reconoce en general como el agente que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), del que se han identificado dos tipos distintos, es decir, VIH-1 y VIH-2. De ahora en adelante, el término VIH se usa para indicar de manera genérica estos dos tipos. La propagación del VIH ha
30 ocasionado y continúa ocasionando serios problemas de salud en todo el mundo. Por consiguiente, la búsqueda de agentes farmacéuticos eficaces para tratar la infección por VIH es de vital importancia. Los pacientes de SIDA son tratados en la actualidad con una variedad de agentes tales como inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH (los RTI), inhibidores de proteasa de VIH (los PI) e inhibidores de entrada de VIH. Una clase de agentes farmacéuticos anti-VIH comprende los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (los NNRTI).

35 Raouf et al., Board Nr C-21; XP002431545, http://www.accessdata.fda.gov/scripts/oc/scienceforum/sf2005/Search/preview.cfm? Abstract_id=80@backto=author se refiere a la farmacocinética de TMC125 en diferentes cepas de ratón: impacto sobre la estrategia de ensayo de la carcinogenicidad.

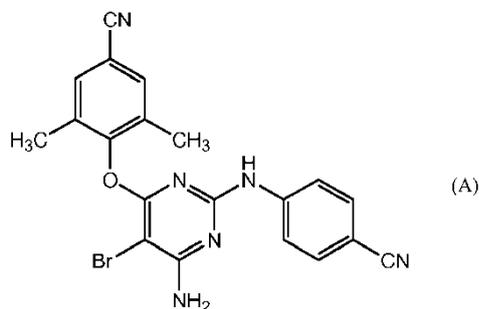
40 Verbeeck et al, Toxicology Letters, vol. 158S n° 1, 2.005, página S211, XP002431542 se refiere a la farmacocinética de TMC125 en diferentes cepas de ratones: impacto sobre la estrategia de ensayo de la carcinogenicidad.

La patente internacional WO2005/011702 describe un procedimiento para preparar partículas que contienen un antivírico.

La patente europea EP1225874 describe composiciones antivíricas.

La patente internacional WO 00/27825 describe una serie de derivados de pirimidina que actúan como los NNRTI.

Un tipo exitoso en particular de NNRTI descrito en la patente internacional WO 00/27825 es 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfeniloxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, también conocido como etravirina o TMC125 y que se representa por la fórmula (A):



5 El compuesto de fórmula (A) presenta alta actividad intrínseca no sólo contra VIH natural sino también contra cepas de VIH que albergan mutaciones que inducen resistencia. Por consiguiente, el compuesto de fórmula (A) es muy útil en el tratamiento de individuos infectados por VIH. Sin embargo, está dificultado su funcionamiento adecuado por su muy baja solubilidad en agua y concomitante baja biodisponibilidad.

10 Una consecuencia de un agente farmacéutico con baja biodisponibilidad es que se requiere que la cantidad (o dosis) administrada a un paciente sea mayor que la que sería si la biodisponibilidad fuera superior. Una dosis aumentada, sin embargo, no sólo da como resultado un riesgo aumentado de efectos secundarios e intolerancia al agente farmacéutico, sino que también conduce a un aumento en el tamaño y/o el número requeridos de formas farmacéuticas.

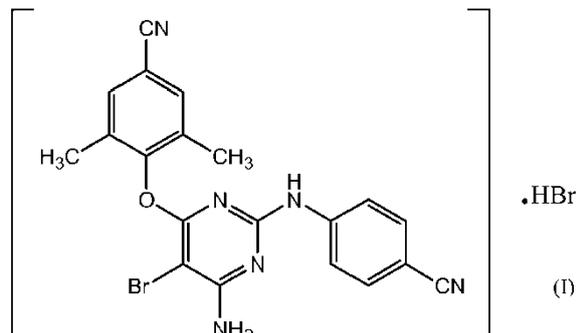
15 El número o el volumen de formas farmacéuticas que se requiere administrar se refiere comúnmente como la "carga de medicamentos". Una alta carga de medicamentos no es deseable por muchas razones, tales como que el paciente tiene que emplear más tiempo tomando cada dosis y que el paciente tiene que almacenar y/o transportar un gran número o volumen de medicamentos. Una alta carga de medicamentos también aumenta el riesgo de que los pacientes no tomen su dosis completa, fracasando de ese modo el cumplimiento de la pauta posológica prescrita. Así como la reducción de la eficacia del tratamiento, esto también puede conducir a que el organismo o el virus que ocasiona la enfermedad se haga resistente al agente farmacéutico.

20 Los problemas asociados a una alta carga de medicamentos se multiplican en el caso de que un paciente deba tomar una asociación de una serie de diferentes tipos de agentes farmacéuticos. Un ejemplo de dicho grupo de pacientes es el que es tratado por VIH. El tratamiento anti-VIH generalmente implica la administración de una asociación de una serie de diferentes agentes farmacéuticos. En tales casos, por lo tanto, una alta carga de medicamentos es una particular desventaja. Tener una alta carga de medicamentos también significa que los pacientes infectados por VIH pueden ser menos capaces de tomar prudentemente las dosis requeridas de agente o agentes farmacéuticos. Esto puede ser un problema particular para aquéllos que no desean que su afección llegue a ser extensamente conocida.

25 Se sabe que el grado de cristalinidad de un agente farmacéutico escasamente soluble en agua es inversamente proporcional a su biodisponibilidad. Como tal, cuanto más cristalino sea el agente farmacéutico, menor su biodisponibilidad. Puede conseguirse una biodisponibilidad aumentada proporcionando el agente farmacéutico en una forma amorfa. Una manera de conseguir esto es incorporando el principio activo a una dispersión sólida en la que el principio activo se dispersa en forma amorfa por toda la matriz polimérica, que típicamente es un material polimérico farmacéuticamente aceptable, soluble en agua. Se pueden obtener dispersiones sólidas de varias maneras, por ejemplo, disolviendo el principio activo y el polímero de la matriz, opcionalmente en presencia de otros ingredientes y permitiendo que se evapore el disolvente. La extrusión de masa fundida ofrece otro método para obtener dispersiones sólidas. La técnica de secado por pulverización ofrece aún otra manera de obtener dispersiones sólidas de principios activos. En esta técnica se pulveriza una disolución del principio activo y un polímero, opcionalmente junto con otros ingredientes, permitiendo de ese modo que el disolvente se evapore obteniéndose así partículas finamente dispersadas.

30 Como se mencionó anteriormente, el compuesto de fórmula (A) presenta una biodisponibilidad deficiente, impidiéndose de ese modo su funcionamiento apropiado. Por lo tanto, hay necesidad de mejorar la biodisponibilidad de este principio activo a fin de que sus propiedades beneficiosas puedan presentar su función completa. Una biodisponibilidad menor ayuda además a reducir el tamaño y el número de formas farmacéuticas que se tiene que administrar y esto a su vez contribuye a una carga de medicamentos incluso más reducida. Ahora se ha encontrado que la forma de sal de adición de ácido bromhídrico del compuesto de fórmula (A) presenta biodisponibilidad mejorada y es particularmente atractiva cuando se usa en forma de dispersiones sólidas, en particular en forma de dispersiones sólidas preparadas por la técnica de secado por pulverización.

Así, en un aspecto de esta invención, se proporciona una dispersión sólida de un compuesto de fórmula (I):



en un polímero soluble en agua como se define por las reivindicaciones.

En una realización, dicha dispersión sólida es una dispersión sólida secada por pulverización.

- 5 También se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) para preparar una dispersión sólida del compuesto de fórmula (I) en un polímero soluble en agua. En una realización, dicho uso es para preparar una dispersión sólida de dicho compuesto de fórmula (I) por secado por pulverización.

Se describe además un método para preparar una dispersión sólida del compuesto de fórmula (I) en una matriz polimérica sólida, comprendiendo dicho método dispersar el compuesto de fórmula (I) en una matriz polimérica sólida. En una realización, dicho método es por secado por pulverización.

En un aspecto más, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una dispersión sólida de un compuesto de fórmula (I) en una matriz polimérica sólida y un portador. En una realización, dicha formulación comprende una dispersión sólida secada por pulverización de un compuesto de fórmula (I).

Al contrario de una serie de otras sales de compuesto (A) que son inestables, el compuesto de fórmula (I) es una sal estable. Por ejemplo, se ha encontrado que las sales de maleato y metanosulfonato de compuesto (A) son inestables, debido a su descomposición parcial o completa a compuesto (A) y el ácido libre.

El compuesto de fórmula (A) puede prepararse según el método descrito en la patente internacional WO 00/27825. El compuesto de fórmula (I) puede prepararse por tratamiento del compuesto de fórmula (A) con ácido bromhídrico.

El compuesto de fórmula (I) es útil en el tratamiento de individuos infectados por VIH. Puede usarse para inhibir VIH y adicionalmente tratar afecciones asociadas a infección por VIH. Lo último incluye SIDA, así como afecciones secundarias asociadas a infección por VIH tales como trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización progresiva, dando como resultado demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. Otras afecciones asociadas a infección por VIH comprenden neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (PGL, por sus siglas en inglés) y complejo relacionado con el SIDA (ARC, por sus siglas en inglés).

Se ha encontrado que el compuesto de fórmula (I) presenta biodisponibilidad mejorada y que las formas farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I) presentan ventajosamente una carga de medicamentos menor.

El compuesto de fórmula (I) es preferiblemente altamente amorfo, es decir, presenta un bajo nivel de cristalinidad. Por "amorfo" se quiere decir que el agente activo está en un estado no cristalino. Esto aumenta ventajosamente de nuevo la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) disminuyendo de ese modo la cantidad de compuesto que se requiere administrar a un paciente, dando como resultado una carga de medicamentos reducida.

Preferiblemente, el grado de cristalinidad del agente farmacéutico en la composición farmacéutica sólida, cuando se caracteriza por difracción de polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés), es aproximadamente 20% o menor, aproximadamente 15% o menor, aproximadamente 10% o menor, aproximadamente 9% o menor, aproximadamente 8% o menor, aproximadamente 7% o menor, aproximadamente 6% o menor, aproximadamente 5% o menor, aproximadamente 4% o menor, aproximadamente 3% o menor, aproximadamente 2% o menor, aproximadamente 1% o menor, aproximadamente 0,5% o menor o aproximadamente 0,1% o menor.

El compuesto de fórmula (I) puede formularse en una forma farmacéutica para administración a un paciente. Las formas farmacéuticas típicas incluyen formas farmacéuticas para administración por vía oral, por vía rectal, por vía vaginal, por vía percutánea o por inyección parenteral. Las formas farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen: comprimidos, cápsulas, polvos, píldoras, suspensiones y disoluciones. Las formas farmacéuticas preferidas para administración oral son comprimidos y cápsulas. Las formas farmacéuticas adecuadas para administración rectal o vaginal incluyen geles, supositorios o pastas.

El compuesto de fórmula (I) puede asociarse a cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, adecuado, apropiado para la forma farmacéutica particular que se esté preparando. Por ejemplo, para formas farmacéuticas para administración oral, los excipientes adecuados incluyen: agua, glicoles, aceites, alcoholes, almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes. En el caso de que la forma farmacéutica sea una disolución, se usa preferiblemente polietilenglicol como el vehículo en el que se disuelve el compuesto de fórmula (I). Más preferiblemente, el polietilenglicol es PEG 400.

El compuesto de fórmula (I) es útil en particular para formular una dispersión sólida que comprende el compuesto de fórmula (I), un polímero soluble en agua, farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más excipientes. Así formulado, se mejora la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I). Existen diferentes tipos de dispersiones sólidas. En un primer tipo de dispersión sólida, el agente farmacéutico se dispersa molecularmente, sustancialmente homogéneamente, por todo el polímero. Esto se describe en general como una "disolución sólida". Un segundo tipo de dispersión sólida es cuando hay islas de agente farmacéutico cristalino o semicristalino dispersadas por todo el polímero. Un tercer tipo de dispersión sólida es cuando hay islas o agrupaciones de agente farmacéutico en forma amorfa dispersadas por todo el polímero.

El secado por pulverización ofrece una técnica atractiva para preparar dispersiones sólidas debido a que es un procedimiento continuo que puede usarse a gran escala. En el procedimiento de secado por pulverización, la cantidad del compuesto de fórmula (I) en la disolución introducida en la cámara de secado por pulverización es típicamente aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aproximadamente 15% a aproximadamente 50%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40% o aproximadamente 25% a aproximadamente 35% en peso comparado con el peso total del compuesto de fórmula (I), polímero soluble en agua y excipientes opcionales. La cantidad de compuesto disuelta se determina por su solubilidad en el disolvente o los disolventes elegidos.

Los polímeros adecuados para uso en las dispersiones sólidas del compuesto de fórmula (I) comprenden cualquiera que sea farmacéuticamente aceptable, soluble en agua y sustancialmente no reaccione con el agente farmacéutico. Los polímeros adecuados incluyen polímeros celulósicos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo, HPMC 2910, carboximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (FHPMC), por ejemplo, HP 50, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (ASHPMC), acetato-trimelitato de celulosa (ATC), acetato-ftalato de hidroxipropilcelulosa (AFHPC), acetato-ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (AFHPMC), acetato-ftalato de metilcelulosa (AFMC) y mezclas de los mismos tales como una mezcla de hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa. Los polímeros adecuados también incluyen polivinilpirrolidona, copolividona, que es polivinilpirrolidona copolimerizada con acetato de vinilo y copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, tales como Eudragit E® 100 (Röhm GmbH, Alemania). Preferiblemente, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona o copolividona. Una hidroxipropilmetilcelulosa preferida en particular es HPMC 2910 5 mPa.s. Polivinilpirrolidonas particularmente preferidas son PVP K12, PVP K30 o PVP K90 y una copolividona particularmente preferida es PVP-co-VA64.

La cantidad de polímero soluble en agua en el producto secado por pulverización puede estar en el intervalo de aproximadamente 30% a aproximadamente 75%, en particular aproximadamente 40% a aproximadamente 75% o aproximadamente 50% a aproximadamente 75% o aproximadamente 60% a aproximadamente 70%, en peso relativo al peso total del producto secado por pulverización que comprende compuesto (I), es decir, TMC125.HBr, polímero soluble en agua y excipientes opcionales. La cantidad de polímero soluble en agua en la mezcla de alimentación puede calcularse basándose en estos porcentajes y en la cantidad de disolvente usada.

La relación peso:peso de polímero soluble en agua al compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, en particular de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, más en particular de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1 o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1 o de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1, por ejemplo, una relación de aproximadamente 3:1, de aproximadamente 3,5:1 o de aproximadamente 3,6:1. La relación de polímero soluble en agua a agente farmacéutico se cree que afecta al grado de cristalinidad del agente farmacéutico en la composición farmacéutica sólida resultante. Sin embargo, también es deseable reducir la cantidad de polímero en relación con el agente farmacéutico para maximizar la cantidad de agente farmacéutico en la composición farmacéutica resultante.

El disolvente usado en el procedimiento de pulverización puede ser cualquier disolvente que sea inerte con respecto al compuesto de fórmula (I) y que sea capaz de disolver el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua. Se pueden usar mezclas de disolventes. Los disolventes adecuados incluyen: acetona, tetrahidrofurano (THF), diclorometano, etanol (anhidro o acuoso), metanol y combinaciones de los mismos. En el caso de que el polímero sea HPMC, el disolvente es preferiblemente una mezcla de diclorometano y etanol, más preferiblemente una mezcla de diclorometano y etanol, siendo lo último en particular etanol anhidro, en una relación 9:1 en peso. En el caso de que el polímero sea polivinilpirrolidona o copolividona, el disolvente es preferiblemente acetona. La cantidad de disolvente presente en la mezcla de alimentación será de manera que TMC125 y el polímero soluble en agua se disuelvan y que la mezcla de alimentación presente suficientemente baja viscosidad para ser pulverizado. En una realización, la cantidad de disolvente en la mezcla de alimentación será al menos 80%, en particular al menos 90%, preferiblemente al menos 95%, expresando los porcentajes la cantidad en peso de disolvente al peso total de la mezcla de alimentación.

Opcionalmente, la mezcla de alimentación puede contener excipientes adicionales de manera que mejoren las propiedades de la mezcla de alimentación o la composición farmacéutica sólida resultante, por ejemplo, que mejoren las propiedades de manipulación o tratamiento. La adición de excipientes da como resultado obviamente que éstos se incorporen a la dispersión sólida. Sin tener en cuenta si se añaden o no excipientes a la mezcla de alimentación, éstos también pueden mezclarse con la composición farmacéutica sólida resultante durante la formulación en una forma farmacéutica deseada.

Un tipo de excipiente que puede mezclarse en la mezcla de alimentación es celulosa microcristalina ("CMC"). La celulosa microcristalina (CMC) que puede usarse presenta un tamaño de partícula promedio que se selecciona de manera que cuando se mezcla en la disolución de agente farmacéutico y polímero soluble en agua, la mezcla de alimentación resultante pueda pasar por el medio de atomización en la cámara de secado por pulverización sin obstruir o bloquear el atomizador. Como tal, el tamaño de la CMC está limitado por el tamaño del medio de atomización proporcionado en la cámara de secado por pulverización. Por ejemplo, en el caso de que el medio de atomización sea una boquilla, el tamaño del orificio de la boquilla afectará al intervalo de tamaño de la CMC que puede usarse. El tamaño de partícula promedio de la CMC puede estar en el intervalo de 5 µm a 50 µm, en particular de 10 µm a 30 µm, por ejemplo, aproximadamente 20 µm.

La celulosa microcristalina que puede usarse comprende la serie Avicel™ de productos disponibles en FMC BioPolymer, en particular Avicel PH 105® (20 µm), Avicel PH 101® (50 µm), Avicel PH 301® (50 µm); los productos de celulosa microcristalina disponibles en JRS Pharma, en particular Vivapur® 105 (20 µm), Vivapur® 101 (50 µm), Emcocel® SP 15 (15 µm), Emcocel® 50M 105 (50 µm), Prosolv® SCMC 50 (50 µm); los productos de celulosa microcristalina disponibles en DMV, en particular Pharmacel®105 (20 µm), Pharmacel®101 (50 µm); los productos de celulosa microcristalina disponibles en Blanver, en particular Tabulose (Microcel)®101 (50 µm), Tabulose (Microcel)®103 (50 µm); los productos de celulosa microcristalina disponibles en Asahi Kasei Corporation, tales como Ceolus® PH-F20JP (20 µm), Ceolus® PH-101 (50 µm), Ceolus® PH-301 (50 µm), Ceolus® KG-802 (50 µm).

Una celulosa microcristalina preferida en particular es Avicel PH 105® (20 µm).

La cantidad de CMC en el producto secado por pulverización puede estar en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, en particular aproximadamente 7,5% a aproximadamente 20% o aproximadamente 10% a aproximadamente 15% o aproximadamente 10% a aproximadamente 12,5%, en peso relativo al peso total del producto secado por pulverización que comprende TMC125, polímero soluble en agua, CMC y excipientes opcionales. La relación en peso de las cantidades de CMC a TMC125 en el producto secado por pulverización puede calcularse basándose en estos porcentajes y en particular puede estar en el intervalo de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:5, en particular de aproximadamente 1:1 a 1:7, preferiblemente aproximadamente 1:2. La cantidad de CMC en la mezcla de alimentación puede calcularse basándose en estos porcentajes y en la cantidad de disolvente usada. A la vista del deseo de mantener la concentración de agente farmacéutico en la composición farmacéutica sólida resultante tan alta como sea posible, la concentración de CMC se mantiene preferiblemente tan baja como sea posible.

Un experto conocerá los tipos de excipientes adecuados para su inclusión en la mezcla de alimentación y/o en la composición farmacéutica resultante. Estos incluyen tensioactivos, solubilizantes, disgregantes, pigmentos, saborizantes, cargas, lubricantes, antiapelmazantes, conservantes, agentes de tamponamiento y modificadores de pH. Tensioactivos típicos incluyen laurilsulfato de sodio, Cremophor RH 40, Vitamina E TPGS y polisorbatos, tales como Tween 20®. Modificadores de pH típicos son ácidos, tales como ácido cítrico o ácido succínico, bases o tampones.

La composición farmacéutica sólida producida en el proceso aquí descrito, comprende típicamente partículas con un tamaño de partícula eficaz promedio en el intervalo de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 150 µm o aproximadamente 15 µm a aproximadamente 100 µm, en particular aproximadamente 20 µm a aproximadamente 80 µm o 30 µm a aproximadamente 50 µm, preferiblemente aproximadamente 40 µm. Como se usa en la presente memoria, el término tamaño de partícula eficaz promedio tiene su significado convencional como conoce el experto en la materia y puede medirse por técnicas de medición de tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, difracción láser o centrifugación de disco. Los tamaños de partícula eficaces promedio mencionados en la presente memoria pueden relacionarse con distribuciones en peso de las partículas. En ese caso, por "tamaño de partícula eficaz promedio de aproximadamente 150 µm" se quiere decir que al menos el 50% del peso total de las partículas se compone de partículas que tienen un tamaño de partícula menor que el promedio eficaz de 150 µm y lo mismo se aplica a los otros tamaños de partícula eficaces mencionados. De una manera similar, los tamaños de partícula eficaces promedio pueden estar relacionados con distribuciones en volumen de las partículas, pero normalmente esto dará como resultado el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño de partícula eficaz promedio.

El denominado "intervalo" de las partículas secadas por pulverización puede ser menor que aproximadamente 3, en particular menor que aproximadamente 2,5, por ejemplo, el intervalo es aproximadamente 2. Normalmente, el intervalo no será menor que aproximadamente 1. Como se usa en la presente memoria, el término "intervalo" se define por la fórmula $(D_{90} - D_{10})/D_{50}$ en la que D_{90} es el diámetro de partícula que corresponde al diámetro de

partículas que constituyen el 90% del peso total de todas las partículas de igual o menor diámetro y en la que D₅₀ y D₁₀ son los diámetros para 50 respectivamente 10% del peso total de todas las partículas.

5 Las partículas secadas por pulverización pueden formularse en una formulación farmacéutica. Lo último comprende las partículas secadas por pulverización y un portador, que puede comprender uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, un lubricante, un aglutinante, espesante e ingredientes similares. En el caso de que la formulación sea una suspensión o una pasta, las partículas secadas por pulverización pueden añadirse a un líquido adecuado, tal como agua.

10 Las formulaciones farmacéuticas a su vez pueden convertirse en una forma farmacéutica apropiada. Las formas farmacéuticas típicas incluyen formas farmacéuticas para administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, suspensiones y pastillas y formas farmacéuticas para administración rectal o vaginal, tales como geles, supositorios o pastas. Las partículas secadas por pulverización pueden someterse a etapas de tratamiento adicionales dependiendo de la naturaleza de la forma farmacéutica final. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede someterse a un procedimiento posterior al secado o puede experimentar procedimientos de formación de comprimidos o encapsulación. Dependiendo de si la forma farmacéutica que comprende las partículas secadas por pulverización se destina a liberación inmediata o liberación controlada, pueden requerirse etapas de tratamiento adicionales, tales como la incorporación de un disgregante para productos de liberación inmediata o el recubrimiento del polvo con una capa entérica para productos de liberación controlada. Disgregantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, almidón, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa sódica reticulada y PVP reticulado.

20 La cantidad diaria eficaz del compuesto de fórmula (I) es de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 6 mg/kg de peso corporal. Las cantidades diarias eficaces por paciente pueden obtenerse multiplicando las cantidades ya mencionadas por 70 o por el peso real del paciente. Un experto en la materia podrá determinar la dosis exacta y la frecuencia de administración requeridas, que dependerá de una serie de factores, tales como la importancia de la afección que se esté tratando, la edad y el peso del individuo que se esté tratando y si el individuo está tomando cualquier otra medicación. La cantidad diaria eficaz del compuesto de fórmula (I) puede administrarse como una sola dosis o como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante el día. La dosis o las subdosis del compuesto de fórmula (I) pueden formularse como formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad especificada del compuesto, típicamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, por ej., aproximadamente 200 mg o aproximadamente 240 mg del compuesto de fórmula (I). Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" tiene su significado normal como entiende el experto en la materia relevante. El término "aproximadamente" puede interpretarse alternativamente que significa que el valor numérico mencionado en relación con el término "aproximadamente" puede desviarse con +/- 10% o con +/- 5% o con +/- 1%. Ahora se describen realizaciones específicas de la presente invención, sólo como ejemplo, y no se deberían interpretar como limitación de la invención a las mismas.

Ejemplo 1 - Preparación de sales del compuesto de fórmula (A)

40 El compuesto de fórmula (A), esto es, 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetil-feniloxi)-2-pirimidinil]amino]benzocitrilo, se disolvió en diclorometano y se añadió ácido bromhídrico acuoso. Se evaporó la mezcla a sequedad proporcionando la sal de hidrobromuro de (A), es decir, el compuesto de fórmula (I). Otras sales de adición del compuesto de fórmula (A) pueden obtenerse de manera similar y se muestran en la siguiente Tabla 1.

Ácido	Sal de compuesto de fórmula (I) obtenida
Ácido bromhídrico	Hidrobromuro (es decir, compuesto de fórmula (I))
Ácido clorhídrico	Hidrocloruro
Ácido maleico	Maleato
Ácido metanosulfónico	Metanosulfonato
Ácido fumárico	Fumarato
Ácido sulfúrico	Sulfato

ES 2 624 593 T3

Se llenaron cápsulas con las diversas sales del compuesto de fórmula (I) en las cantidades mostradas en la siguiente Tabla 2.

Sal de compuesto (I)	Cantidad de sal por cápsula en mg
Hidrobromuro	118,6
Hidrocloreuro	108,4
Maleato	63,3
Metanosulfonato	122,1
Fumarato	63,3
Sulfato	122,5

5 Ejemplo 2 - Estudio *in-vivo* de biodisponibilidad en perros del compuesto de fórmula (I) comparado con sales del compuesto de fórmula (I).

Se usaron cuatro perros macho por formulación ensayada. Se aleatorizaron los animales por los grupos de ensayo mediante un algoritmo aleatorio generado por ordenador según el peso corporal, con todos los animales dentro de $\pm 20\%$ de la media de sexo. Se realizó una inspección de la salud previamente a comenzar el tratamiento para asegurar que los animales estaban en un buen estado de salud. Se sometieron los perros a un periodo de aclimatación de al menos 5 días antes de comenzar el tratamiento en condiciones de laboratorio. Se mantuvo un entorno controlado en la habitación. Se dosificaron los animales una vez por vía oral con las formulaciones del ejemplo 1 y se recogió sangre de todos los animales con anestesia liviana con éter a intervalos regulares durante un periodo de 12, 24 ó 48 horas después de la dosificación.

15 Los parámetros farmacocinéticos medios relativos a la concentración media de plasma con el tiempo de cada formulación de ensayo se muestran en la Tabla 3. La desviación estándar, cuando se calcula, se muestra entre paréntesis. El análisis de la concentración de plasma máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y biodisponibilidad en términos de área bajo la curva ($ABC_{0-\acute{u}ltimo}$) muestra que la sal de hidrobromuro de compuesto (I), esto es el compuesto de fórmula (I) presenta biodisponibilidad ventajosamente mejorada en perros comparado con otras sales de compuesto (I). $t_{m\acute{a}x}$ es el tiempo que lleva alcanzar la concentración de plasma máxima. $t_{\acute{u}ltimo}$ es el último instante al que se determinó la concentración de plasma máxima.

Parámetro	Sal de HBr	Sal de HCl	Sal de maleato	Sal de metanosulfonato	Sal de fumarato	Sal de sulfato
$t_{m\acute{a}x}$ (h)	4,5 (2,1)	1,5 (0,7)	2,0 (-)	1,5 (0,7)	2,0 (-)	2,0 (0)
$t_{\acute{u}ltimo}$ (h)	48 (0)	48 (0)	24 (-)	48 (0)	12 (-)	48 (0)
$ABC_{0-\acute{u}ltimo}$ (ng.h/ml) (sin normalización de la dosis)	5.855 (1.456)	1.875 (158,7)	446,5 (-)	3.753 (803,3)	102,7 (-)	3.143 (794,3)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) (sin normalización de la dosis)	365,5 (212,8)	222,0 (86,27)	52,00 (-)	409,0 (57,98)	15,2 (-)	294,0 (29,70)
$ABC_{0-\acute{u}ltimo}$ (ng.h/ml) (dosis normalizada a 1 mg/kg)	516,1 (83,02)	168,2 (29,43)	77,70 (-)	318,8 (35,56)	20,67 (-)	279,9 (49,45)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) (dosis normalizada a 1 mg/kg)	31,73 (16,05)	20,19 (9,513)	9,048 (-)	34,87 (1,337)	3,058 (-)	26,34 (0,6133)

Ejemplo 3 - Formulación secada por pulverización que comprende el compuesto de fórmula (I).

	Formulación G
Compuesto de fórmula (I)	59,3 mg
HPMC 5 m Pa.s	177,9 mg

5 Para preparar la formulación G, el compuesto de fórmula (I) se disolvió en un primer vaso de precipitados en metanol/diclorometano 50/50% v/v a una concentración de 6,5 g por 750 ml de metanol/diclorometano. Se disolvió HPMC 2910 5 mPa.s en metanol/diclorometano 50/50% v/v en un segundo vaso de precipitados. La concentración de HPMC 2910 5 mPa.s en la disolución fue 6,5 g por 100 ml de metanol/diclorometano.

10 Se mezclaron con posterioridad las dos disoluciones y se secaron por pulverización después usando las siguientes condiciones de operación de secado por pulverización:

Temperatura de aire de entrada:	80°C
Temperatura de aire de salida:	40-55°C
Caudal de la disolución:	12 ml/min
Presión de aire:	0,1 MPa (1 bar)

Después de secado por pulverización, se secó el polvo secado por pulverización a presión reducida a 40°C durante 5 días. Se llenaron con la formulación resultante cápsulas de color naranja Suecia.

15 Se llevó a cabo un estudio en perros *in-vivo* de la biodisponibilidad de cápsulas que comprendían formulación G como se describe en el Ejemplo 2. Los parámetros farmacocinéticos medios se muestran en la Tabla 6. La desviación estándar, cuando se calcula, se muestra entre paréntesis.

Parámetro	Formulación G
$t_{m\acute{a}x}$ (h)	1,0 (1,0-2,0).
$t_{\acute{u}ltimo}$ (h)	48 (0)
$ABC_{0-\acute{u}ltimo}$ (ng.h/ml) (sin normalización de la dosis)	13.752 (2.378)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) (sin normalización de la dosis)	1.263 (165,6)
$ABC_{0-\acute{u}ltimo}$ (ng.h/ml) (dosis normalizada a 1 mg/kg)	1.179 (293,7)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) (dosis normalizada a 1 mg/kg)	107,0 (15,38)

Ejemplo 5 - Estudio *in-vivo* de biodisponibilidad en seres humanos del compuesto de fórmula (I) Formulación L.

20 Para preparar la formulación L, se disolvieron 118,6 mg del compuesto de fórmula (I) en un primer vaso de precipitados en metanol/diclorometano 50/50% v/v a una concentración de 6,5 g por 750 ml de metanol/diclorometano. En un segundo vaso de precipitados, se disolvieron 234,8 mg de HPMC 2910 5 mPa.s en metanol/diclorometano 50/50% v/v. La concentración de HPMC 2910 5 mPa.s en la disolución fue 6,5 g por 100 ml

ES 2 624 593 T3

de metanol/diclorometano. Se mezclaron con posterioridad las dos disoluciones y después se pulverizaron sobre 121 mg de HMPC 5 mPa.s. Se llenaron con el polvo resultante cápsulas de color naranja Suecia. Una cápsula de formulación L contenía 118,6 mg del compuesto de fórmula (I), que es equivalente a 100 mg de compuesto (A).

5 Se llevó a cabo una prueba de bioequivalencia humana aleatorizada para controlar la biodisponibilidad en seres humanos de formulación L.

Para la formulación L, se suministraron a nueve individuos 800 mg de formulación L dos veces al día durante 13 días, con una dosis única el día 14. Se determinó un perfil farmacocinético de 12 h el día 1 y el día 14. Se determinaron concentraciones predosis cada dos días. Los resultados se enumeran en la siguiente Tabla.

Hora programada	Conc. en plasma de TMC125 (ng/ml) Media ± DE
<u>Día 1</u>	
0 h	No cuantificable
1 h	35,3 ± 33,1
2 h	638 ± 451
3 h	1.220 ± 750
4 h	136 ± 681
6 h	1.020 ± 395
8 h	680 ± 285
10 h	476 ± 182
12 h	392 ± 166
<u>Día 3</u>	
0 h	1.230 ± 341
<u>Día 5</u>	
0 h	1.630 ± 513
<u>Día 7</u>	
0 h	1.830 ± 769
<u>Día 9</u>	
0 h	1.830 ± 720
<u>Día 11</u>	
0 h	1.940 ± 758
<u>Día 13</u>	

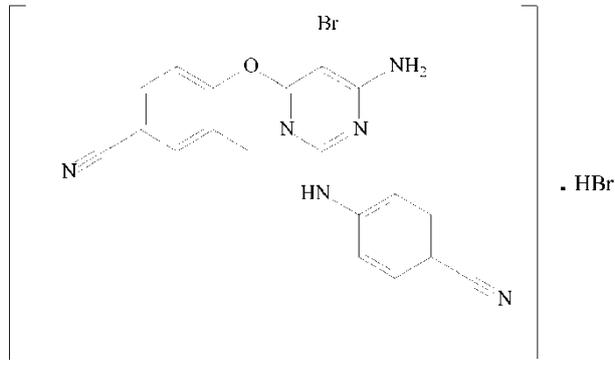
ES 2 624 593 T3

Hora programada	Conc. en plasma de TMC125 (ng/ml) Media ± DE
0 h	1.870 ± 740
<u>Día 14</u>	
0 h	1.660 ± 578

Para la formulación L, los niveles predosis alcanzaron régimen estable entre 3 y 5 días. Se observó buena biodisponibilidad.

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I):



- 5 en un polímero soluble en agua seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa y vitamina E TGPS.
2. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa 2910 5 mPa.s.
3. La dispersión sólida según la reivindicación 1 ó 2, en la que la relación peso:peso del polímero al agente farmacéutico está en el intervalo de 9:1 a 1:1.
- 10 4. La dispersión sólida según la reivindicación 3, en la que la relación peso:peso del polímero al agente farmacéutico está en el intervalo de 3:1 a 1:1.
5. Una forma farmacéutica que comprende la dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. La forma farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la forma farmacéutica se selecciona de un comprimido y una cápsula.
- 15 7. La dispersión sólida según la reivindicación 2, obtenible por secado por pulverización.
8. La dispersión sólida según la reivindicación 7, que contiene además celulosa microcristalina.