

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 668**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2004 PCT/EP2004/051545**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2005 WO05011702**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2004 E 04766264 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 1648467**

54 Título: **Procedimiento para preparar partículas que contienen un antiviral**

30 Prioridad:

17.07.2003 FR 0308720
02.07.2004 EP 04103156

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

14.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LAMOUREUX, GAËL;
COUSIN, GÉRARD y
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 2 667 668 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

Procedimiento para preparar partículas que contienen un antiviral

Esta invención describe un procedimiento para preparar partículas que contienen el antiviral pirimidina TMC125 en forma de un coprecipitado, a partículas preparadas mediante este procedimiento, y a formas de dosificación farmacéuticas que comprenden estas partículas.

Un número creciente de ingredientes activos que tienen actividades farmacológicas interesantes son difíciles de formular en formulaciones orales estándar. Esto, debido a una mayor complejidad estructural o a la presencia de restos lipófilos, da como resultado una solubilidad muy limitada en medios acuosos y una absorción reducida concomitante, o incluso en algunos casos ausente, del ingrediente activo en el tubo digestivo. Esto se traduce típicamente en una biodisponibilidad alterada o muy baja, de manera que se necesitan administrar a pacientes dosis elevadas del activo a fin de lograr niveles de concentración efectivos. Por lo tanto, una administración de una sola dosis puede ser insuficiente para que el fármaco sea eficaz, requiriendo una administración de múltiples dosis, ya sea de una sola vez o mediante una dosificación diaria múltiple, o ambas.

Desde hace tiempo, se han desarrollado formulaciones dirigidas a superar estos problemas. Entre estas, se ha encontrado que las dispersiones sólidas de ingredientes activos son particularmente atractivas por cuanto proporcionan a menudo una mejora considerable en la solubilidad y en la biodisponibilidad concomitante de los ingredientes activos formulados de esta manera. Las dispersiones sólidas consisten en general en un ingrediente activo que se dispersa en un medio hidrófilo, habitualmente un polímero.

Las dispersiones sólidas se obtienen habitualmente usando dos métodos. Por un lado, se pueden obtener vía evaporación de una disolución que consiste en el ingrediente activo y un material polimérico inerte, y por otro lado, vía cofusión de los componentes mencionados anteriormente, con solidificación subsiguiente. En el primer caso, el producto resultante se denomina coprecipitado, en el segundo caso es una cofusión. Dependiendo de la técnica de preparación usada, los coprecipitados pueden ser una masa sólida, pero también se pueden obtener en forma de partículas. Las dispersiones sólidas en forma de partículas se han convertido en formas de formulación atractivas para ingredientes activos con biodisponibilidad problemática.

Las dispersiones sólidas en forma de partículas se enfrentan a un número de retos. En primer lugar, deberían permitir el nivel más alto posible de disolución y liberación del ingrediente activo a fin de asegurar una biodisponibilidad suficiente y eficaz del mismo.

En segundo lugar, las partículas deberían tener preferiblemente una distribución estrecha de tamaños de partículas y ser de un tamaño que sea apropiado para la preparación de formas de dosificación para la administración oral, a la vez que contienen niveles elevados suficientes del ingrediente activo.

En tercer lugar, las partículas deberían ser suficientemente estables a lo largo del tiempo y ser capaces de soportar condiciones desfavorables de temperatura y humedad, tales como las usadas normalmente en estudios de estabilidad, por ejemplo almacenamiento durante períodos de tiempo prolongados a 30°C/60% RH (humedad relativa), o a 40°C/75% RH.

En ciertos casos, una dispersión sólida en sí misma no es suficiente para garantizar un nivel suficiente de biodisponibilidad y de eficacia del ingrediente activo que necesita ser administrado. Para ese fin, se ha propuesto un número de mejoras, tal como la adición de ciertos ingredientes. La solicitud de patente internacional WO 97/04749 se refiere a un procedimiento de preparación para dispersiones sólidas en el que el ingrediente o ingredientes activos se disuelven en un disolvente orgánico que contiene de otro modo una amida cíclica muy hidrófila, y ventajosamente un agente tensioactivo, secándose subsiguientemente por evaporación la disolución orgánica resultante, después se muele y se tamiza. La amida cíclica es una polivinilpirrolidona con un peso molecular que varía entre 10.000 y 50.000.

En los documentos WO-99/50250, WO-99/50256, WO-00/27825 y WO-03/016306 se han descrito ciertas clases de pirimidinas y triazinas como agentes inhibidores de VIH potentes. Muchos de estos compuestos, en particular aquellos que carecen de grupos solubilizantes tales como grupos carboxilo o amino, tienen una solubilidad baja a muy baja, y necesitan ser formulados en formulaciones especialmente adaptadas, a fin de proporcionar una biodisponibilidad suficiente. Proporcionar formulaciones para formas de dosificación oral que suministren una cantidad eficaz de estos ingredientes activos plantea un reto particular. Esto es incluso más crítico dado que estos ingredientes activos son agentes inhibidores del VIH, en los que es un requisito absoluto que los niveles plasmáticos en sangre superen un cierto umbral, que marca el nivel bajo el cual el activo ya no es una cantidad eficaz de manera que el virus es suprimido adecuadamente, evitando de ese modo mutaciones.

El documento WO-01/22938 se refiere a composiciones farmacéuticas de compuestos antivirales pirimidínicos y triazínicos, en particular las pirimidinas y triazinas mencionadas anteriormente, que comprenden partículas obtenibles extruyendo en estado fundido una mezcla que comprende uno o más compuestos antivirales y uno o más polímeros apropiados solubles en agua, y moliendo subsiguientemente dicha mezcla extruida en estado fundido. Una desventaja asociada con la extrusión en estado fundido es que los componentes necesitan ser calentados para

obtener una masa fundida homogénea, de manera que el ingrediente activo puede estar sujeto a degradación.

5 Los antivirales pirimidínicos y triazínicos mencionados anteriormente necesitan ser administrados en dosis unitarias que contienen cantidades relativamente elevadas de ingrediente activo, por ejemplo cantidades que están en el intervalo de 100 mg a 800 mg por dosis unitaria, requiriendo cantidades relativamente elevadas de polímero formador de dispersión sólida. Las dispersiones sólidas en forma de partícula que contienen estos ingredientes activos plantean un reto particular por cuanto se ha de pulverizar mucho material sobre un núcleo inerte de tamaño restringido. De hecho, el tamaño del núcleo está limitado debido a que de otro modo está presente demasiado material nuclear en la formulación final, dando lugar a formas de dosificación grandes poco prácticas. Además, las partículas sobre las que se ha de pulverizar una gran cantidad de material tienden a aglomerarse, y por lo tanto son mucho más difíciles de procesar posteriormente.

10 La presente invención se dirige a superar estos problemas por cuanto describe procedimientos para preparar formulaciones que comprenden partículas en las que se aplica un coprecipitado como una capa que rodea a un núcleo hidrófilo neutro, y en las que el coprecipitado comprende al menos la pirimidina inhibidor del VIH TMC125, un agente tensioactivo, y un polímero hidrófilo. Estas partículas muestran una biodisponibilidad mejorada de los ingredientes activos incluso cuando son casi insolubles en medios acuosos, e incrementan tanto la velocidad de disolución como la cantidad de ingrediente activo que se libera *in vitro* e *in vivo*.

15 La capa que rodea al portador hidrófilo neutro es una dispersión sólida que comprende un coprecipitado, que es soluble en agua o en medios fisiológicos, tal como, por ejemplo, un jugo gástrico.

20 Las partículas preparadas según el procedimiento de esta invención tienen la ventaja adicional de mejorar el problema de la aglomeración de las partículas al que frecuentemente hay que hacer frente cuando se pulverizan grandes cantidades de disoluciones de revestimiento, triturando las partículas no solo tras la finalización de la etapa de pulverización, sino también durante esta etapa.

25 La reducción del tamaño que resulta de la trituración permite así continuar la pulverización sobre partículas de tamaño más pequeño, que tienen menos probabilidad de aglomerarse que las partículas obtenidas en una única etapa de pulverización con un incremento continuo del tamaño de partículas.

30 De este modo, en un aspecto, la presente invención describe un procedimiento para preparar una partícula que comprende un coprecipitado que rodea a un portador hidrófilo neutro, comprendiendo dicho procedimiento pulverizar una disolución orgánica sobre un portador hidrófilo neutro, comprendiendo dicha disolución al menos TMC125 como ingrediente activo pirimidínico que tienen propiedades inhibitoras del VIH, un agente tensioactivo, y un polímero hidrófilo, en el que la pulverización de toda la disolución ocurre en al menos dos etapas distintas, cada una de estas etapas seguida de una etapa de trituración del producto obtenido al final de la etapa precedente.

En un aspecto particular, la presente invención describe una preparación de partículas que comprenden un coprecipitado que rodea a un portador hidrófilo neutro, que comprende las siguientes etapas:

- 35 a) preparar una disolución que comprende al menos TMC125 como ingrediente activo pirimidínico que tiene propiedades inhibitoras del VIH, un polímero hidrófilo, y un agente tensioactivo, en un disolvente orgánico;
- b) pulverizar parte de la disolución obtenida en la etapa a) sobre un portador hidrófilo neutro;
- c) triturar las partículas obtenidas en la etapa b);
- d) pulverizar la cantidad restante de disolución orgánica sobre las partículas obtenidas en el portador de la etapa c), y
- 40 e) triturar finalmente las partículas obtenidas en la etapa d).

La secuencia de pulverización/trituración (etapas b a d) se puede realizar de una sola vez, o varias veces repetidas, dependiendo del volumen de la disolución destinado a la pulverización, y de la cinética de crecimiento de la partícula durante el transcurso de la etapa de pulverización.

45 El portador usado en el procedimiento de la invención toma preferiblemente la forma de partículas hidrófilas neutras, que funcionan como un núcleo sobre el cual se pulveriza la disolución como se especifica aquí que contiene el ingrediente activo pirimidínico o triazínico.

Toda la disolución orgánica se puede preparar en una sola etapa. Sin embargo, a fin de evitar una evaporación excesiva de los disolventes orgánicos, es preferible preparar cada fracción de la disolución justo antes de la etapa de pulverización.

50 La pulverización de la disolución orgánica se puede llevar a cabo en un secador de lecho fluidizado convencional equipado con un dispositivo de pulverización que usa el procedimiento de pulverización superior o inferior. En una realización preferida del procedimiento de la invención, todas las etapas de pulverización se llevan a cabo en un lecho fluidizado, equipado con un dispositivo antideflagración.

En ciertas realizaciones, en particular en el caso de lotes más grandes, el material obtenido tras la trituración (como en la etapa c)), se puede repartir en dos o más partes, preferiblemente de igual tamaño. Cada parte se puede pulverizar entonces de forma separada (como en la etapa d)) y se puede triturar, con lo que todo el material resultante se amasa. En realizaciones alternativas, cada una de las partes, tras la pulverización (como en la etapa d)), se puede triturar con un triturador diferente. La selección de estas variantes se puede hacer para optimizar el tamaño de las partículas y la distribución de tamaños de partículas.

El lecho fluidizado está equipado con una boquilla de pulverización, cuya posición y orientación se pueden seleccionar de tal manera que permitan el control sobre la cinética del crecimiento de las partículas y eviten problemas de pegajosidad, ligados al tipo de ingrediente activo, con la composición cualitativa y cuantitativa de la disolución de revestimiento pulverizada, y con diversos parámetros del procedimiento (por ejemplo temperatura, presión del aire, y la velocidad de pulverización).

Las partículas se secan tras pulverizar la disolución orgánica. El secado se puede llevar a cabo en bandejas, o directamente dentro del equipo usado en la etapa de pulverización, o en una secadora giratoria. El secado se puede llevar a cabo justo después de pulverizar la disolución orgánica, o inmediatamente después de la trituración de las partículas.

La trituración se puede llevar a cabo usando cualquier tipo de equipo diseñado para este fin particular, y puede incluir el uso de un triturador oscilante o uno de tipo cuchilla. Los ejemplos son el triturador de tipo rotativo FITZMILL, o el triturador de tipo oscilante FREWITT, que están equipados con rotores que fuerzan a las partículas a través de una rejilla con aberturas calibradas. El FORPLEX es un triturador de tipo estator-rotor equipado con agujas a las que las partículas son proyectadas a una cierta velocidad de alimentación. El tipo de triturador y los parámetros de trituración, por ejemplo velocidad de trituración, definirán el tamaño de partículas final y la distribución de tamaño de partículas.

Después de cada etapa de pulverización se pueden usar diferentes trituradores. Además, la trituración se puede hacer parcialmente en un tipo de triturador, y se puede terminar en otro tipo de triturador. Todas estas variantes se seleccionan para determinar el tamaño y distribución de tamaños del producto tras la trituración.

El procedimiento descrito en la invención es particularmente útil para ingredientes activos que son casi insolubles en agua, esto es, para ingredientes activos en los que una parte es soluble en 1000 partes de agua, o más de 1000 partes de agua, más en particular para ingredientes activos que son prácticamente insolubles en agua, esto es, para ingredientes activos de los cuales una parte es soluble en 10.000 partes de agua, o más de 10.000 partes de agua.

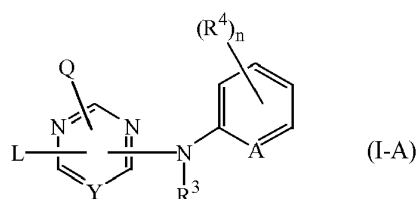
En el ingrediente activo triazínico o pirimidínico que tiene propiedades inhibitoras del VIH para uso en el procedimiento descrito aquí, y en los productos obtenidos con él, preferiblemente es un derivado triazínico o pirimidínico que tiene baja solubilidad en agua o medios acuosos. En este contexto, baja solubilidad se refiere a un compuesto que tiene una solubilidad de menos de 2 mg/ml, o menos de 1 mg/ml, o incluso menor, por ejemplo menos de 0,5 mg/ml, o 0,2 mg/ml, o incluso 0,1 mg/ml. Además, baja solubilidad de los ingredientes activos pretende incluir ingredientes activos que son sustancialmente insolubles, por ejemplo que tienen una solubilidad por debajo de 0,05 mg/ml, o incluso 0,01 mg/ml. Las solubilidades son en agua o en medios acuosos habituales que son fisiológicamente relevantes (por ejemplo, que tienen un pH entre 1-8). Sin embargo, igualmente se pueden usar triazinas o pirimidinas de mayor solubilidad, por ejemplo que tienen solubilidades de hasta 5 mg/ml, o 10 mg/ml, o incluso 20 mg/ml.

Los ingredientes activos triazínicos o pirimidínicos para uso en los procedimientos y productos resultantes descritos aquí son en particular aquellos que carecen de grupos ionizables, por ejemplo grupos carboxilo o amina.

Son de interés los ingredientes activos triazínicos o pirimidínicos descritos en cualquiera de los documentos WO99/50250, WO99/50256, WO00/27825 o WO03/016306, ya sea específicamente o que caen bajo cualquiera de las definiciones especificadas en estas solicitudes de patente.

El ingrediente activo de triazina o pirimidina que tiene propiedades inhibitoras del VIH para uso en los procedimientos y productos descritos aquí en particular es:

(a) un compuesto antiviral de fórmula



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en la que

Y es CR⁵ o N;

A es CH, CR⁴ o N;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

Q es -NR¹R², o cuando Y es CR⁵, entonces Q puede ser también hidrógeno;

5 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₁₂, alquiloxi de C₁₋₁₂, alquil C₁₋₁₂-carbonilo, alquiloxi C₁₋₁₂-carbonilo, arilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminocarbonilo, en los que cada uno de los grupos alquilo de C₁₋₁₂ antes mencionados pueden estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, alquiloxi de C₁₋₆, hidroxialquiloxi de C₁₋₆, carboxilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, ciano, amino, imino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, arilo y Het; o

10 R¹ y R², tomados juntos, pueden formar pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azido o mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminoalquilideno de C₁₋₄;

R³ es hidrógeno, arilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilo de C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, alquilo de C₁₋₆ sustituido con alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; y

15 cada R⁴ es independientemente hidroxilo, halo, alquilo de C₁₋₆, alquiloxi de C₁₋₆, ciano, amino carbonilo, nitro, amino, trihalometilo, trihalometiloxi, o cuando Y es CR⁵, entonces R⁴ puede representar también alquilo de C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

L es -X'-R⁶ o -X²-Alk-R⁷, en el que

20 R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, alquiloxi de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, formilo, ciano, nitro, amino, y trifluorometilo; o cuando Y es CR⁵, entonces R⁶ y R⁷ pueden seleccionarse también de fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de aminocarbonilo, trihalometiloxi y trihalometilo;

25 o cuando Y es N, entonces R⁶ y R⁷ pueden seleccionarse también de indanilo o indolilo, cada uno de dicho indanilo o indolilo puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, alquiloxi de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, formilo, ciano, nitro, amino, y trifluorometilo; cuando R⁶ es indanilo o indolilo opcionalmente sustituido, está preferiblemente unido al resto de la molécula vía el anillo fenílico condensado. Por ejemplo,

30 R⁶ es adecuadamente 4-, 5-, 6- o 7-indolilo;

X¹ y X² son, cada uno independientemente, -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

Alk es alcano C₁₋₄-diilo; o

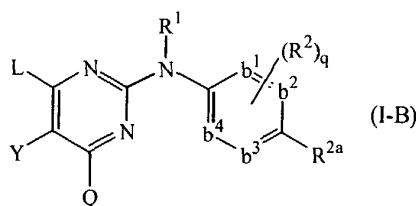
35 cuando Y es CR⁵, entonces L puede seleccionarse también de alquilo de C₁₋₁₀, alqueno de C₃₋₁₀, alquino de C₃₋₁₀, cicloalquilo de C₃₋₇, o alquilo de C₁₋₁₀ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo de C₃₋₇, indanilo, indolilo y fenilo, en el que dicho fenilo, indanilo e indolilo pueden estar sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o, cuando sea posible, cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, alquiloxi de C₁₋₆, ciano, aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, formilo, nitro, amino, trihalometilo, trihalometiloxi y alquil C₁₋₆-carbonilo;

40 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, alquiloxi de C₁₋₆, ciano, nitro y trifluorometilo;

45 Het es un radical heterocíclico alifático o aromático; dicho radical heterocíclico alifático se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano y tetrahidrotienilo, en el que cada uno de dicho radical heterocíclico alifático puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en el que cada uno de dicho radical heterocíclico aromático puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo;

o

(b) un compuesto antiviral de fórmula



Un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en la que

$-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ representa un radical bivalente de fórmula

5 $-CH=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-1);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-2);

$-CH=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-3);

$-N=CH-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-4);

$-N=CH-C(R^{2a})=CH-N=$ (b-5);

10 $-CH=N-C(R^{2a})=N-CH=$ (b-6);

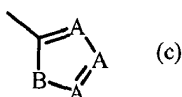
$-N=N-C(R^{2a})=CH-CH=$ (b-7);

q es 0, 1, 2; o cuando sea posible, q es 3 o 4;

R^1 es hidrógeno, arilo, formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, alquilo de C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -carbonilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo;

15 R^{2a} es ciano, aminocarbonilo, mono- o di(metil)aminocarbonilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(metil)aminocarbonilo, alqueno de C_{2-6} sustituido con ciano, o alqueno de C_{2-6} sustituido con ciano;

20 cada R^2 es independientemente hidroxilo, halo, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)R^6$, cicloalquilo de C_{3-7} , alqueno de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alqueno de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquilo de C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometilitio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula



25 en la que cada A es independientemente N, CH o CR^6 ;

B es NH, O, S o NR^6 ;

p es 1 o 2; y

R^6 es metilo, amino, mono- o dimetilamino o polihalometilo;

30 L es alquilo de C_{1-10} , alqueno de C_{2-10} , alqueno de C_{2-10} , cicloalquilo de C_{3-7} , con lo que cada uno de dichos grupos alifáticos puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de

* cicloalquilo de C_{3-7} ,

* indolilo o isoindolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C_{1-6} , hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, polihalometilo, polihalometiloxi y alquil C_{1-6} -carbonilo,

35 * fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los sustituyentes definidos en R^2 ; o

L es $-X-R^3$, en el que

R³ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que cada uno de dichos anillos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de los sustituyentes definidos en R²; y

X es -NR¹-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-;

5 Q representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, halo, polihalo de C₁₋₆ o -NR⁴R⁵; y

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₁₂, alquilo de C₁₋₁₂, alquil C₁₋₁₂-carbonilo, alquilo de C₁₋₁₂-carbonilo, arilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminocarbonilo, en los que cada uno de los grupos alquilo de C₁₋₁₂ antes mencionados puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, carboxilo, alquilo de C₁₋₆-carbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NRNH₂, -NHC(=O)R⁶-C(=NH)R⁶, arilo y Het; o

10

R⁴ y R⁵, tomados juntos, pueden formar pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azido o mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminoalquilideno de C₁₋₄;

15

Y representa hidroxilo, halo, cicloalquilo de C₃₋₇, alqueno de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alqueno de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo de C₁₋₆ sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆-carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o arilo;

20

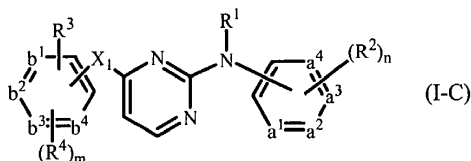
arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₆, ciano, nitro, polihalo-alquilo de C₁₋₆ y polihalo-alquilo de C₁₋₆;

25

Het es un radical heterocíclico alifático o aromático; dicho radical heterocíclico alifático se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano y tetrahidrotienilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos alifáticos puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona de pirrolo, furano, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en el que cada uno de dichos radicales heterocíclicos aromáticos puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo; Het pretende incluir todas las formas isómeras posibles de los heterociclos mencionados en la definición de Het, por ejemplo, pirrolo también incluye 2H-pirrolo; el radical Het puede estar unido al resto de la molécula de fórmula (I-B) a través de cualquier carbono o heteroátomo anular, según sea apropiado; de este modo, por ejemplo, cuando el heterociclo es piridinilo, puede ser 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo. o

30

(c) un compuesto de fórmula



35

un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en la que

-a¹=a²-a³=a⁴- representa un radical bivalente de fórmula

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

-N=CH-N=CH- (a-3);

40

-N=CH-CH=N- (a-4);

-N=N-CH=CH- (a-5);

-b¹=b²-b³=b⁴- representa un radical bivalente de fórmula

-CH=CH-CH=CH- (b-1);

-N=CH-CH=CH- (b-2);

45

-N=CH-N=CH- (b-3);

-N=CH-CH=N- (b-4);

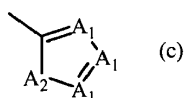
-N=N-CH=CH- (b-5);

n es 0, 1, 2, 3 o 4; y en el caso de que $-a^1=a^2-a^3=a^4$ - sea (a-1), entonces n puede ser también 5;

m es 1, 2, 3 y en el caso de que $-b^1=b^2-b^3=b^4$ - sea (b-1), entonces m puede ser también 4;

- 5 R^1 es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo de C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo; alquilo de C_{1-6} sustituido con formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbonilo; alquiloxi C_{1-6} -alquil C_{1-6} -carbonilo sustituido con alquiloxi C_{1-6} -carbonilo;

- 10 cada R^2 independientemente es hidroxilo, halo, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)R^6$, cicloalquilo de C_{3-7} , alqueno de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometilitio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula



en la que cada A_1 es independientemente N, CH o CR^6 ; y

- 15 A_2 es NH, O, S o NR^6 ;

X_1 es $-NR^5$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, alcano C_{1-4} -diilo, $-CHOH$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$ -, $-X_2$ -alcano C_{1-4} -diilo- o -alcano C_{1-4} -diil- X_2 -;

X_2 es $-NR^5$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, $-CHOH$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$;

- 20 R^3 es NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-6} o R^7 ; alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-6} o R^7 , y en el que 2 átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono se sustituyen por alcano C_{1-4} -diilo; alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-6} o R^7 ;
- 25 alquiloxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-6} o R^7 ; alqueno de C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-6} o R^7 ; alquilo de C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-6} o R^7 ; $-C(=N-O-R^8)$ -alquilo de C_{1-4} ; R^7 o $-X_3-R^7$;
- 30

X_3 es $-NR^5$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$ -, $-X_2$ -alcano C_{1-4} -diilo-, -alcano C_{1-4} -diil- X_{2a} -, -alcano C_{1-4} -diil- X_{2b} -alcano C_{1-4} -diilo, $-C(=N-OR^8)$ -alcano C_{1-4} -diilo-;

siendo X_{2a} $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$;

siendo X_{2b} $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-C(=O)$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$;

- 35 R^4 es halo, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , alquiloxi de C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo de C_{1-6} , polihaloalquiloxi de C_{1-6} , aminocarbonilo, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, formilo, amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino o R^7 ;

- 40 R^5 es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo de C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo; alquilo de C_{1-6} sustituido con formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo o alquil C_{1-6} -carbonilo; alquiloxi C_{1-6} -alquil C_{1-6} -carbonilo sustituido con alquiloxi C_{1-6} -carbonilo;

R^6 es alquilo de C_{1-4} , amino, mono- o di(alquil C_{1-4})amino o polihalo-alquilo de C_{1-4} ;

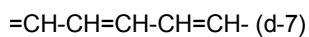
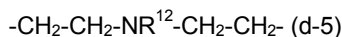
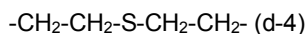
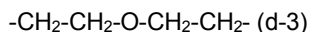
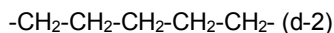
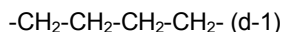
- 45 R^7 es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en el que cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo de C_{1-6} , hidroxialquilo de C_{1-6} , aminoalquilo de C_{1-6} , mono o di(alquil C_{1-6})aminoalquilo de C_{1-6} , formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, cicloalquilo de C_{3-7} , alquiloxi de C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -tio, ciano, nitro, polihaloalquilo de C_{1-6} , polihaloalquiloxi de C_{1-6} , aminocarbonilo, $-CH(=N-O-R^8)$, R^{7a} , $-X_3-R^{7a}$ o R^{7a} -alquilo de C_{1-4} ;

R^{7a} es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en el que cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, aminoalquilo de C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo de C₁₋₆, formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-tio, ciano, nitro, polihaloalquilo de C₁₋₆, polihaloalquilo de C₁₋₆, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R⁸);

R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, arilo o aril-alquilo de C₁₋₄;

R⁹ y R¹⁰ son, cada uno independientemente, hidrógeno; hidroxilo; alquilo de C₁₋₆; alquilo de C₁₋₆; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilo C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo; -CH(=NR¹¹) o R⁷, en el que cada uno de los grupos alquilo de C₁₋₆ antes mencionados puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, carboxilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; o

R⁹ y R¹⁰ se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula



R¹¹ es ciano; alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o aminocarbonilo; alquil C₁₋₄-carbonilo; alquilo C₁₋₄-carbonilo; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo;

R¹² es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R¹³ y R¹⁴ son, cada uno independientemente, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alquilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alquilo de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R¹⁵ es alquilo de C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R¹⁶ es alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, o R⁷;

p es 1 o 2;

arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo de C₁₋₆, hidroxialquilo de C₁₋₆, aminoalquilo de C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, cicloalquilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-tio, ciano, nitro, polihaloalquilo de C₁₋₆, polihaloalquilo de C₁₋₆, aminocarbonilo, R⁷ o -X₃-R⁷.

Como se usa en las definiciones anteriores y en lo sucesivo, halo define fluoro, cloro, bromo y yodo; polihalometilo, como un grupo o parte de un grupo, se define como metilo mono- o polihalosustituido, en particular metilo con uno o más átomos de fluoro, por ejemplo difluorometilo o trifluorometilo; polihaloalquilo de C₁₋₆, como un grupo o parte de un grupo, se define como alquilo de C₁₋₆ mono- o polihalosustituido, por ejemplo los grupos definidos en halometilo, 1,1-difluoro-etilo, y similares; en caso de que más de un átomo de halógeno estén unidos a un grupo alquilo en la definición de polihalometilo o polihaloalquilo de C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes; alquilo de C₁₋₄, como grupo o parte de un grupo, engloba los radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, y similares; alquilo de C₁₋₆, como grupo o parte de un grupo, engloba los radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada como se definen en alquilo de C₁₋₄, así como sus homólogos superiores que contienen 5 o 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, pentilo o hexilo; alquilo de C₁₋₁₀, como grupo o parte de un grupo, engloba los radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada como se definen en alquilo de C₁₋₆, así como sus homólogos superiores que contienen 7 a 10 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, heptilo, octilo, nonilo o decilo; alquilo de C₁₋₁₂, como grupo o parte de un grupo, engloba los radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada como se

definen en alquilo de C₁₋₁₀, así como sus homólogos superiores que contienen 11 o 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, undecilo, doceilo, y similares; alquilideno de C₁₋₄, como grupo o parte de un grupo, define hidrocarburos bivalentes de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metileno, etilideno, propilideno, butilideno, y similares; alcanodiilo de C₁₋₄, como grupo o parte de un grupo, engloba aquellos radicales definidos bajo alquilideno de C₁₋₄, así como también otros hidrocarburos bivalentes de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo y similares; cicloalquilo de C₃₋₇, como grupo o parte de un grupo, es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; alqueno de C₃₋₁₀, como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un doble enlace y que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo, 3-heptenilo, 2-octenilo, 2-nonenilo, 2-decenilo y similares, con lo que el átomo de carbono unido al anillo pirimidínico es preferiblemente un átomo de carbono alifático; alquinilo de C₃₋₁₀, como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un triple enlace y que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-propinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo, 3-heptinilo, 2-octinilo, 2-noninilo, 2-decinilo y similares, con lo que el átomo de carbono unido al anillo pirimidínico es preferiblemente un átomo de carbono alifático; alqueno de C₂₋₆, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un doble enlace, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, y similares; alqueno de C₂₋₁₀, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 10 átomos de carbono que contienen un doble enlace, tales como los grupos definidos para alqueno de C₂₋₆, y heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares; alquinilo de C₂₋₆, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un triple enlace, tales como etinilo, propinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares; alquinilo de C₂₋₁₀, define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 10 átomos de carbono que contienen un triple enlace, tales como los grupos definidos para alquinilo de C₂₋₆, y heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares; alquilo de C₁₋₃, como grupo o parte de un grupo, engloba los radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo y propilo; alquilo de C₄₋₁₀ engloba radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada como se definen anteriormente, que tienen de 4 a 10 átomos de carbono. El término alquiloxi de C₁₋₆ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada, tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metil-propiloxi, 2-metilbutiloxi y similares; cicloalquiloxi de C₃₋₆ es genérico para ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

Como se usa aquí anteriormente, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un grupo sulfóxido cuando está unido una vez a un átomo de azufre, y un grupo sulfonilo cuando está unido dos veces a un átomo de azufre.

35 Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, R³, R⁴ en la fórmula (I-A), etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Las líneas dibujadas en los sistemas anulares desde los sustituyentes indican que el enlace se puede unir en cualquiera de los átomos anulares adecuados. Por ejemplo, para compuestos de fórmula (I-A), R⁴ se puede unir a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenílico o piridílico.

40 Las sales de adición como se mencionan aquí pretenden comprender las formas de sales de adición terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I-A), (I-B) o (I-C) son capaces de formar con ácidos apropiados, tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico; y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico, y ácidos similares.

50 Las sales de adición farmacéuticamente aceptables como se mencionan aquí anteriormente también pretenden comprender la base no tóxica terapéuticamente activa, en particular formas de sales metálicas o de sales de adición de aminas, que los compuestos de la presente invención son capaces de formar. Dichas sales se pueden obtener convenientemente tratando los compuestos de la presente invención que contienen átomos de hidrógeno ácidos con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas, tales como, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, de *N*-metil-D-glucamina, de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina, y similares.

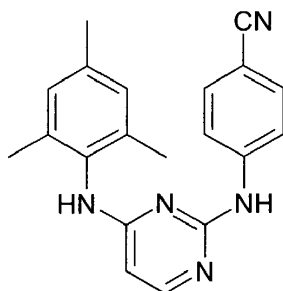
55 Por el contrario, dichas formas salinas se pueden convertir, mediante tratamiento con una base o ácido apropiado, en la forma de ácido o de base libre.

La expresión sales de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de disolventes, que los compuestos de fórmula (I-A), (I-B) o (I-C) son capaces de formar. Los ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, y similares.

Los compuestos interesantes de fórmula (I-A) son aquellos en los que Y es CR⁵ o N; A es CH, CR⁴ o N; n es 0, 1, 2, 3 o 4; Q es -NR¹R²; R¹ y R² se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₁₂, alquiloxi de C₁₋₁₂, alquil C₁₋₁₂-carbonilo, alquil C₁₋₁₂-oxicarbonilo, arilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)amino, mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminocarbonilo, en los que cada uno de los grupos alquilo de C₁₋₁₂ mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de hidroxilo, alquiloxi de C₁₋₆, hidroxialquiloxi de C₁₋₆, carboxilo, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, ciano, amino, imino, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, arilo y Het; o R¹ y R², tomados juntos, pueden formar pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azido o mono- o di(alquil C₁₋₁₂)aminoalquilideno de C₁₋₄; R³ es hidrógeno, arilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, alquilo de C₁₋₆ sustituido con alquil C₁₋₆-oxicarbonilo; cada R⁴ es independientemente hidroxilo, halo, alquilo de C₁₋₆, alquiloxi de C₁₋₆, ciano, aminocarbonilo, nitro, amino, trihalometilo, trihalometiloxi; R⁵ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄; L es -X¹-R⁶ o -X²-Alk-R⁷, en el que R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de halo, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, alquiloxi de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, formilo, ciano, nitro, amino, y trifluorometilo; X¹ y X² son, cada uno independientemente, -NR³-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-, y Alk es alcanodiilo de C₁₋₄; arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados, cada uno independientemente, de halo, alquilo de C₁₋₆, alquiloxi de C₁₋₆, ciano, nitro y trifluorometilo; Het es un radical heterocíclico alifático o aromático; dicho radical heterocíclico alifático se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano y tetrahidrotienilo, en los que cada uno de dicho radical heterocíclico alifático puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo; y dicho radical heterocíclico aromático se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que cada uno de dicho radical heterocíclico aromático puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (I-A) son

- 4-[[4-amino-6-[(2,6-diclorofenil)metil]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 25 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[4-[(2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[4-(2,4,6-trimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[4-[(2,6-diclorofenil)tio]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[4-[(2,4-dicloro-6-metilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 30 4-[[2-[(cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo;
- 4-[[4-[(2,4-dibromo-6-fluorofenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[4-[(2,4,6-triclorofenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[2-amino-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-4-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 35 4-[[2-[(4-cianofenil)amino]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo;
- [[2-[(4-cianofenil)amino]-5-metil-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo;
- 4-[[4-amino-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzonitrilo;
- 4-[[4-(hidroxiamino)-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]-benzonitrilo;
- 4-[[4-(hidroxiamino)-6-[(2,4,6-triclorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]-benzonitrilo;
- 40 4-[[4-(4-acetil-2,6-dimetilfenoxi)-6-amino-1,3,5-triazin-2-il]amino]benzonitrilo;
- [[4-[(5-acetil-2,3-dihidro-7-metil-1H-inden-4-il)oxi]-6-amino-1,3,5-triazin-2-il]-amino]benzonitrilo;
- 4-[[4-amino-6-[(2-cloro-4,6-dimetilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]-benzonitrilo;
- 4-[[4-amino-6-[(2,6-dibromo-4-metilfenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]-benzonitrilo; los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos.
- 45 El más preferido es 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también denominado como TMC120, que se puede representar mediante la siguiente estructura química:



Los compuestos interesantes de fórmula (I-B) son aquellos en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- i) $-b^1=b^2-C(R^{2a})=b^3-b^4=$ es un radical de fórmula (b-1);
- 5 ii) q es 0;
- iii) R^{2a} es ciano o $-C(=O)NH_2$, preferiblemente R^{2a} es ciano;
- iv) Y es ciano, $-C(=O)NH_2$ o un halógeno, preferiblemente un halógeno;
- v) Q es hidrógeno o $-NR^4R^5$, en el que R^4 y R^5 son preferiblemente hidrógeno;
- 10 vi) L es $-X-R^3$, en el que X es preferiblemente NR^1 , O o S; más preferiblemente, X es NH, y R^3 es fenilo sustituido con alquilo de C_{1-6} , halógeno y ciano como sustituyentes preferidos.

Otro grupo interesante de compuestos de fórmula (I-B) son aquellos compuestos de fórmula (I-B) en los que L es $-X-R^3$, en el que R^3 es fenilo 2,4,6-trisustituido, seleccionándose cada sustituyente independientemente de cloro, bromo, fluoro, ciano o alquilo de C_{1-4} .

15 También son interesantes aquellos compuestos de fórmula (I-B) en los que Y es cloro o bromo y Q es hidrógeno o amino.

Los compuestos particulares de fórmula (I-B) son aquellos compuestos de fórmula (I-B) en los que el resto en la posición 2 del anillo de pirimidina es un grupo 4-ciano-anilino.

20 Compuestos particulares adicionales de fórmula (I-B) son aquellos compuestos de fórmula (I-B) en los que el resto en la posición 2 del anillo de pirimidina es un grupo 4-ciano-anilino, L es $-X-R^3$, en el que R^3 es un fenilo 2,4,6-trisustituido, Y es un halógeno, y Q es hidrógeno o NH_2 .

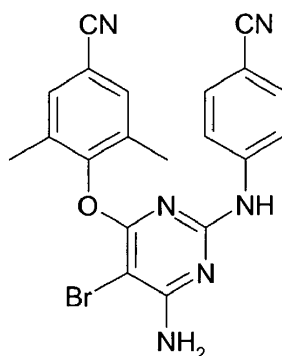
Los compuestos más preferidos de fórmula (I-B) son:

- 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;
- 4-[[5-cloro-4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 4-[[5-bromo-4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- 25 4-[[4-amino-5-cloro-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;
- 4-[[5-bromo-6-[(4-ciano-2,6-dimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;
- 4-[[4-amino-5-cloro-6-(4-ciano-2,6-dimetilfeniloxi)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo; y
- 4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfeniloxi)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo; los N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos.
- 30

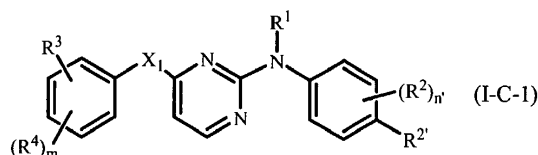
El compuesto más preferido de fórmula (I-B) es

4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfeniloxi)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo,

que se denomina habitualmente como TMC125 y que se puede representar por la fórmula:



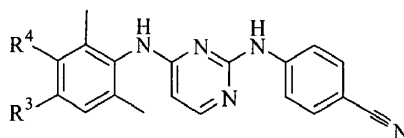
Compuestos particulares de fórmula (I-C) son aquellos que tienen la fórmula



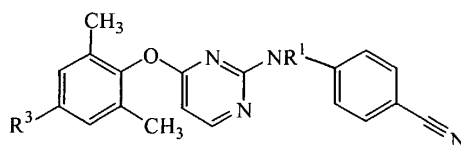
en la que

- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X_1 son como se definen anteriormente;
 n' es 0, 1, 2 o 3;
 R^2 es halo, alquilo de C_{1-6} , trihalometilo, trihalometiloxi, ciano, aminocarbonilo, alquilo de C_{1-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo;
 y $R^{2'}$ está situado en la posición para con respecto al resto NR^1 .
- 10 Compuestos particulares adicionales de fórmula (I-C) son aquellos que tienen la fórmula (I-C-1) en los que R^2 es ciano, aminocarbonilo o alquilo de C_{1-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo.
- Compuestos particulares adicionales son aquellos compuestos de fórmula (I-C) o (I-C-1) en los que se aplican una o más, preferiblemente todas las siguientes restricciones:
- a) n es al menos 1, in particular 1; o n' es 0;
- 15 b) R^2 o $R^{2'}$ es ciano;
 c) m es 1, 2 o 3;
 d) R^4 es alquilo de C_{1-6} , especialmente metilo; nitro; amino; halo; alquiloxi de C_{1-6} o R^7 ;
- e) R^3 es R^7 , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)NHR^{13}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=N-OR^8)$ -alquilo de C_{1-6} , alquilo de C_{1-6} sustituido con ciano, alquilo de C_{1-6} sustituido dos veces con ciano, alquilo de C_{1-6} sustituido con hidroxilo y R^7 , alquiloxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} sustituido con ciano, alqueno de C_{2-6} sustituido con R^7 , alqueno de C_{2-6} sustituido con ciano, alqueno de C_{2-6} sustituido dos veces con ciano, alqueno de C_{2-6} sustituido con ciano y R^7 , alqueno de C_{2-6} sustituido con ciano y $-C(=O)$ -alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} sustituido con ciano y halo, alqueno de C_{2-6} sustituido con $-C(=O)-NR^9R^{10}$, alqueno de C_{2-6} sustituido con halo, alqueno de C_{2-6} sustituido dos veces con halo, o alqueno de C_{2-6} sustituido con NR^9R^{10} ;
- 20 f) X_3 es $-C(=O)-$, $-CH_2-C(=O)-$, o $-C(=N-OR^8)$ -alcano C_{1-4} -diilo-;
- g) X_1 es NH o O;
- h) R^1 es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} .

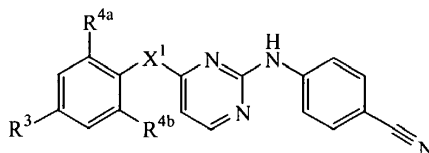
Compuestos preferidos de fórmula (I-C) son:



Comp. n°	R ³	R ⁴
1	-CH=CH-CN	H
2	-C(CH ₃)=CH-CN	H
3	-CH=C(CH ₃)-CN	H



Comp. No.	R ³	R ¹
4	-CH=CH-CN	H
5	-CH=C(CH ₃)-CN	H



Comp. No.	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹
6	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH
7	-CH=CH-CN	CH ₃	2-furanilo	-NH
8	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH
9	-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH
10	-CH=CH -CN	CH ₃	Cl	-NH

5

De particular interés es el compuesto 1 enumerado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, compuesto el cual también se denomina como TMC278.

El ingrediente activo puede estar presente en la partícula en una cantidad que puede variar de 1 a 60% en peso, en particular de 5 a 50% en peso, más en particular de 10 a 40%, o de 10 a 30% en peso.

10 El portador hidrófilo inerte puede consistir en cualquier excipiente química y farmacéuticamente inerte, que exista en forma de partículas, cristalino o amorfo, por ejemplo azúcares o derivados de azúcares tales como lactosa, preferiblemente Lactosa Extra Fina (EFK), sacarosa, almidón hidrolizado (maltodextrinas), celulosas, o mezclas de los mismos, tal como sacarosa y almidón; o también se pueden usar para la preparación del portador inerte mezclas con una base de celulosa.

15 El portador hidrófilo inerte está presente en una cantidad que puede ser tan alta como 95% en peso, en particular de 1-95% en peso, más en particular de 5-50% en peso, adicionalmente en particular de 10 a 40%, o de 10-30% en peso.

El tamaño de la partícula unitaria del portador hidrófilo inerte puede oscilar de 50 µm a 500 µm, preferiblemente de 90 µm a 200 µm. Se prefiere un portador que tenga una forma esférica.

20 Los polímeros hidrófilos adecuados son polivinilpirrolidonas, derivados de celulosa, polímeros acrílicos, o polietilenglicoles. Es de particular interés la polivinilpirrolidona, en particular teniendo este último polímero un peso molecular que oscila de 10.000 a 50.000.

Los derivados de celulosa apropiados comprenden celulosas hidroxialquiladas, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y aceto-

succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

Se prefiere hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), más en particular teniendo este último polímero una viscosidad aparente que oscila de 2,4 a 18 cP, e incluso más preferiblemente que oscila de 2,4 a 5 cP.

5 El polímero acrílico se puede seleccionar entre copolímero de metacrilato de amonio, poliacrilato, polimetacrilato, y copolímero de ácido metacrílico.

El polietilenglicol se puede escoger entre polímeros con un peso molecular que oscila de 1.000 a 20.000.

La relación en peso del polímero hidrófilo al ingrediente activo oscila preferiblemente de 10:1 a 1:2.

El agente tensioactivo se puede seleccionar entre tensioactivos catiónicos, aniónicos, no iónicos, o anfóteros, separadamente o como una mezcla.

10 El agente tensioactivo se puede seleccionar entre compuestos tales como laurilsulfato de sodio, el monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato, trioleato, triestearato, o cualquier otro éster graso de sorbitán polioxietilenado, preferiblemente Tween® 20, 40, 60 u 80; glicéridos de ácidos grasos etoxilados, estando dichos ácidos grasos saturados o no, y que contienen al menos 8 átomos de carbono; poloxámeros tal como poloxamer 188; copolímeros de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno, tales como Pluronic® F68 o F87; alcohol estearílico, alcohol cetosteárico; lecitina; colesterol; aceite de ricino polioxietilenado; éteres de alcoholes grasos polioxietilenados, tal como Brij®; y estearatos polietoxilados.

El agente tensioactivo está presente ventajosamente en cantidades que pueden variar entre 0,1 y 20% en peso, en particular entre 1-10% en peso, más en particular entre 1-5% en peso, comparado con la masa resultante total.

20 El disolvente orgánico se puede seleccionar entre un alcohol tal como etanol, isopropanol; un éter tal como tetrahidrofurano, éter isopropílico; una cetona tal como acetona, metiletilcetona; cloruro de metileno; o cualquier mezcla de los mismos.

25 La cantidad de disolvente usado se debería seleccionar de manera que tenga en cuenta la solubilidad de los diversos componentes de la disolución orgánica. Un aspecto adicional también describe una partícula que comprende, o en un aspecto alternativo, que consiste en, un coprecipitado aplicado en una capa que rodea a un portador hidrófilo neutro y que comprende al menos una pirimidina o triazina antiviral, al menos un agente tensioactivo, y al menos un polímero hidrófilo. El portador hidrófilo neutro está presente preferiblemente como un núcleo. Un aspecto adicional también describe una partícula que contiene, o en un aspecto alternativo, que consiste en un coprecipitado aplicado en una capa que rodea a un portador hidrófilo neutro y que comprende al menos una pirimidina o triazina antiviral, al menos un agente tensioactivo, y al menos un polímero hidrófilo, obtenible u obtenido mediante el procedimiento descrito aquí.

30 El tamaño de partículas oscila habitualmente de 50 µm a 1000 µm, preferiblemente de 100 µm a 800 µm, más preferiblemente de 150 µm a 300 µm, por ejemplo alrededor de 250 µm, y se determina usando métodos convencionales, por ejemplo con un conjunto de tamices que contienen aberturas calibradas, o usando difracción por láser.

35 En un aspecto adicional, las partículas de la invención contienen:

- de 15 a 40% en peso de un portador hidrófilo inerte, preferiblemente lactosa, más preferiblemente lactosa EFK;
- de 15 a 30% en peso de un ingrediente activo como se define aquí, ingrediente activo el cual es preferiblemente TMC120, TMC125, o TMC278;
- 40 - de 30 a 60% en peso de un polímero hidrófilo, preferiblemente HPMC;
- de 1 a 10% en peso de un agente tensioactivo, preferiblemente un tensioactivo no iónico tal como polisorbato, en particular seleccionado del grupo que consiste en polisorbatos 20 a 80.

45 Las partículas según la invención se pueden usar directamente, o en mezcla, con excipientes usados típicamente en la técnica farmacéutica para la preparación de una forma farmacéutica destinada a la administración oral, tal como, por ejemplo, una cápsula, o un comprimido, químicamente compatible con el ingrediente o ingredientes activos.

De este modo, en todavía un aspecto adicional, esta invención describe una composición farmacéutica que comprende partículas como se especifican aquí, y uno o más excipientes adicionales. La invención también describe una forma de dosificación oral que comprende partículas como se especifican aquí, o que comprende una composición farmacéutica que comprende partículas como se especifican aquí.

50 Los ejemplos de excipientes comprenden diluyentes, agentes disgregantes, agentes para dar volumen, lubricantes, agentes antiestáticos, aglutinantes, o cualesquiera otros adyuvantes usados en la preparación de formulaciones

farmacéuticas.

El diluyente se puede seleccionar entre azúcares, tales como sacarosa, lactosa, fructosa, dextrosa, o polioles con menos de 13 átomos de carbono, tales como manitol, xilitol, sorbitol, maltitol, lactitol, eritritol, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, o celulosa microcristalina, separadamente o en combinación.

- 5 El diluyente se usa en una cantidad que oscila de 20 a 90% en peso, preferiblemente de 30 a 60% en peso, calculada en base al peso del comprimido.

El diluyente se usa preferiblemente en una forma directamente compresible, con un diámetro promedio de partículas que oscila de 100 μm a 500 μm , o en forma de un polvo con un tamaño promedio de partículas que es menor que 100 μm , usándose dicho polvo separadamente o en una mezcla con el producto directamente compresible.

- 10 El agente disgregante se selecciona del grupo que comprende una carboximetilcelulosa sódica reticulada, denominada por el término croscarmelosa, polivinilpirrolidonas reticuladas, denominadas por el término crospovidona, y sus mezclas.

El agente disgregante se usa en una cantidad que oscila de 1 a 20% en peso, preferiblemente de 5 a 15% en peso, calculada en base al peso del comprimido.

- 15 El agente para dar volumen se selecciona del grupo que comprende celulosa microcristalina, almidones, almidones modificados, tales como carboximetilalmidón o glicolato de almidón sódico, ácido alginico, o alginato sódico, y mezclas de los mismos.

El agente para dar volumen se usa en una cantidad que oscila de 1 a 15% en peso, calculada en base al peso del comprimido.

- 20 El lubricante se selecciona del grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, polioxietilenglicoles, benzoato sódico, un ácido farmacéuticamente aceptable, preferiblemente dimeticona, aceite de parafina, o aceites de semilla de algodón, y mezclas de los mismos.

El lubricante se usa en una cantidad de hasta 2%, preferiblemente de 0,02 a 2% en peso, más preferiblemente de 0,5 a 1% en peso, calculada en base al peso del comprimido.

- 25 Según una primera variante para preparar las formas de dosificación de esta invención, la cantidad total de lubricante se incorpora en la mezcla de excipientes a comprimir; en una segunda variante, al menos una fracción del lubricante se pulveriza sobre las paredes de la matriz y los punzones en el momento de la compresión; el lubricante está entonces en forma de un polvo, por ejemplo estearato de magnesio, o un líquido, por ejemplo aceite de parafina líquida.

- 30 Las cantidades de lubricante usadas durante las etapas interna y/o externa se ajustan cuidadosamente para evitar el exceso que interferiría con la cohesión del lecho del polvo durante la compresión.

El agente antiestático se puede seleccionar del grupo que comprende talco micronizado o no micronizado, sílice coloidal (por ejemplo, Aerosil®200), sílice procesada (por ejemplo, Aerosil®R972), o sílice precipitada (por ejemplo, Syloid®FP244), y mezclas de los mismos.

- 35 El agente antiestático se usa en una cantidad de hasta 5% en peso calculada en base al peso del comprimido.

El aglutinante se usa en forma seca, y puede consistir en almidón, azúcar, polivinilpirrolidona, o carboximetilcelulosa, separadamente o como una mezcla.

El aglutinante se usa en una cantidad de hasta 15% en peso, preferiblemente menos de 10% en peso, calculada en base al peso del comprimido.

- 40 Los adyuvantes también se pueden añadir a la mezcla formulada para cápsulas, o para compresión, y se pueden seleccionar de agentes que ajustan el pH, sistemas que permiten producir efervescencia, en particular generadores de dióxido de carbono del tipo usado como ajustadores del pH, o agentes tensioactivos.

La invención también describe formas de dosificación farmacéuticas que comprenden las partículas como se describen aquí.

- 45 La preparación de las formas de dosificación farmacéuticas que comprenden las partículas de la invención puede consistir en las siguientes etapas:

- mezclar en seco las partículas obtenidas según los procedimientos descritos previamente, con los excipientes;
- comprimir la mezcla, o transferir la mezcla a cápsulas para obtener una forma unitaria.

A fin de evitar la pegajosidad, los punzones y/o las paredes internas de la matriz de compresión (las matrices) se pueden tratar con un lubricante adecuado, tal como cualquiera de los lubricantes mencionados anteriormente.

5 Según una realización, la preparación de las formas de dosificación comprende mezclar en primer lugar el ingrediente activo y todos los otros excipientes, incluyendo el lubricante, con lo que después la mezcla se comprime. En otra realización, solamente se añade una parte del lubricante, pulverizándose el resto sobre los punzones y/o las matrices. En todavía otra realización, la preparación de las formas de dosificación comprende dos etapas: mezclar en primer lugar el ingrediente activo con todos los excipientes de compresión, excepto el lubricante interno, y después en una segunda etapa, el lubricante se añade completamente o en parte a la mezcla. Cuando se añade en parte a la mezcla, la parte restante del lubricante se pulveriza sobre los punzones y/o las matrices.

10 Según todavía otra realización de la invención, todo el lubricante se pulveriza sobre los punzones y/o las matrices, y entonces se omite, obviamente, la etapa de añadir lubricante a la mezcla.

La compresión de la mezcla se puede llevar a cabo con cualquier aparato de compresión usado en la técnica, por ejemplo mediante una máquina de compresión rotacional.

15 La dureza del comprimido se adapta de manera que la fragilidad resultante, según se mide mediante métodos de la Farmacopea Europea, sea menor que 2% en peso, preferiblemente 1% en peso.

20 La forma de los comprimidos puede ser redonda, ovalada, oblonga, con una superficie que sea plana, cóncava o convexa, y opcionalmente se puede estampar en relieve. En general, los comprimidos tienen una masa que oscila de 0,1 a 2,0 gramos, y un tamaño de diámetro que oscila de 6 a 18 mm. En el caso de comprimidos oblongos, la longitud puede variar entre 10 y 30 mm, preferiblemente alrededor de 21 mm, y la anchura entre 5 y 15 mm, por ejemplo alrededor de 10 mm. Preferiblemente, la longitud de los comprimidos oblongos es alrededor del doble del tamaño de la anchura. El tamaño y el peso de los comprimidos se determinará por la cantidad de ingrediente activo que se incorpora aquí.

Ejemplos

Ejemplo 1

25 1. Preparación de las partículas

La producción se llevó a cabo en un lecho fluidizado GPCG1 en el modo de Pulverización Desde Abajo.

La disolución pulverizadora se preparó disolviendo TMC125 en una mezcla de disolventes alcohol al 96%/metileno con HPMC 2910 5 cPs (suministrado por Dow Chemical) y polisorbato 20 (Montanox®20, suministrado por SEPPIC).

30 Se introdujo lactosa EFK (suministrada por HMS) en el lecho fluidizado, y la disolución se pulverizó en el modo de pulverización desde abajo. Los gránulos se secaron en un lecho fluidizado y se molieron usando un triturador FITZMILL con una rejilla de 790 µm.

Tras la etapa de pulverización, los gránulos resultantes se secaron en el lecho fluidizado.

Preparación de la disolución pulverizadora

Composición de las disoluciones pulverizadoras

Materias primas	Cantidad (kg)
TMC125	11,67
HPMC 2910 5cPs	35,00
Montanox 20DF	1,17
Cloruro de metileno	860,00
Alcohol etílico al 96%	83,33
Total	991,17

35 Se obtuvieron seis lotes de las disoluciones pulverizadoras (en lo sucesivo denominadas aquí como disoluciones 1 a 6) según el siguiente método de operación:

1. Viértase el alcohol y el cloruro de metileno en el tanque después de pesarlos en el mismo recipiente

ES 2 667 668 T3

2. Póngase bajo agitación, añádase TMC125, y espérese hasta que la disolución esté terminada
3. Disuélvase Montanox 20 DF con agitación
4. Disuélvase HPMC 2910 cPs con agitación hasta que esté completamente disuelto
5. Reajústese el peso de la disolución añadiendo cloruro de metileno para completar la evaporación que se produjo durante la preparación de la disolución.

Primero se prepararon las disoluciones 1 y 2. Después, las disoluciones 3 y 4 y las disoluciones 5 y 6 se prepararon respectivamente durante la pulverización de las disoluciones 1 y 2 y las disoluciones 3 y 4.

Estratificación con la disolución 1 y 2

- 10 1. Se introdujeron 63 kg de lactosa EFK en el lecho fluidizado GPCG 120, y se pulverizaron las disoluciones 1 y 2. Los granulados se secaron entonces en el lecho fluidizado GPCG 120 durante aproximadamente quince minutos.
2. Los granulados se tamizaron en una malla de 1,60 mm tras esta primera etapa de estratificación. Los granulados de menor tamaño se molieron, la mitad en una trituradora Fitzmill equipada con un tamiz de 790 μm , y la mitad en una trituradora Forplex, para optimizar el tiempo del procedimiento.
- 15 3. Los granulados sobredimensionados se molieron en una trituradora Fitzmill equipada con un tamiz de 790 μm .
4. La masa resultante de granulados se dividió entonces en dos partes equivalentes: Parte A y Parte B. Cada parte estaba compuesta de la mitad de gránulos molidos con una trituradora Forplex y la mitad de gránulos molidos con una trituradora Fitzmill, para tener una distribución homogénea de tamaños de partículas.

20 Estratificación con las disoluciones 3 y 4

Estas dos disoluciones se pulverizaron sobre la parte A. Los granulados resultantes se secaron en el lecho fluidizado GPCG 120 durante aproximadamente una hora. Entonces se tamizaron en un tamiz de 1,60 mm, y los sobredimensionados se molieron en una trituradora Fitzmill equipada con un tamiz de 790 μm y/o una trituradora Forplex.

25 Estratificación con las disoluciones 5 y 6

Estas dos disoluciones se pulverizaron sobre la parte B. Los granulados resultantes se secaron en el lecho fluidizado GPCG 1120 durante aproximadamente una hora, y se tamizaron en un tamiz de 1,60 mm. Las partículas sobredimensionadas se molieron en una trituradora Fitzmill equipada con un tamiz de 790 μm y/o en una trituradora Forplex.

- 30 La velocidad de pulverización para las disoluciones 1 y 2 se ajustó a alrededor de 3,00 kg/min., para las disoluciones 3 y para (pulverizada en la parte A) alrededor de 3,25 kg/min., y para las disoluciones 5 y 6 (pulverizadas en la parte B) también alrededor de 3,25 kg/min. La presión de pulverización fue 3,5 bares.

Etapas de secado

Las partes A y B se secaron a 80°C durante alrededor de 72 horas.

35 Etapas de molienda

Los granulados secos se molieron en una trituradora Forplex. Fue suficiente un ciclo para alcanzar el tamaño deseado de partículas (entre 150 a 300 μm).

Mezcla final

Mézclense todos los granulados molidos durante 12 minutos a 10 rpm.

40 Composición total

Materias primas	Cantidad (kg)	Porcentaje (%)
TMC125	70	20
Lactosa EFK	63	18
HPMC 2910 5 cPs	210	60

Materias primas	Cantidad (kg)	Porcentaje (%)
Montanox 20 DF	7	2
Cloruro de metileno	5160	/
Alcohol etílico al 96%	500	/
Total	350	100

La cantidad resultante de granulados fue alrededor de 350 kg, rendimiento alrededor de 95%.

2. Resultados

2.1 Distribución granulométrica

- 5 La distribución granulométrica de los diversos lotes obtenidos mediante los procedimientos descritos anteriormente estaban en los siguientes intervalos:

D_{10%}: 58-94 µm

D_{50%}: 229-267 µm

D_{90%}: 471-496 µm

10 Ejemplo 2: Preparación de comprimidos

Excipientes	Cantidad (mg)	Porcentaje (%)
Granulados de TMC125	1000,00	76,92
Celulosa microcristalina F302*	212,90	16,38
Polividona reticulada CL USP	72,80	5,60
Sílice USP (Aerosil)**	3,90	0,30
Aceite de algodón hidrogenado **	10,40	0,80
Total	1300,00	100,00

* La cantidad de celulosa microcristalina se ajusta al ensayo real de los granulados TMC125 para obtener un comprimido con un peso constante de 1300 mg.

** Se lleva a cabo una lubricación externa de aceite de algodón hidrogenado micronizado + 0,9% de Aerosil, para resolver el fenómeno de la pegajosidad. La cantidad pulverizada y fijada no se incluye en la fórmula del comprimido (no cuantificable).

Fabricación de comprimidos

Mezcla

La mezcla se llevó a cabo en un recipiente de 1500 l con una amasadora Soneco:

- 15
1. Pésense y tamícense polividona reticulada CL + celulosa microcristalina PH 302 + sílice coloidal anhidra 200 en un tamiz de 630 µm. Mézclense entonces durante 12 minutos a 10 rpm.
 2. Añádase los granulados de TMS 125 y mézclense durante 12 minutos a 10 rpm.
 3. Añádase el aceite de algodón hidrogenado tras tamizar en un tamiz de 630 µm, y mézclese durante 1 minuto a 10 rpm.
- 20
4. La mezcla se muestreó según el protocolo analítico, pero no se llevaron a cabo ensayos analíticos sobre la mezcla.

Formación de comprimidos

ES 2 667 668 T3

Para la fabricación de estos cuatro lotes de comprimidos, la prensa de comprimidos usada fue la Fette P1200 industrial.

Se usaron punzones oblongos (21,59 x 10,29 mm).

Se aplicó una lubricación externa de aceite de algodón hidrogenado micronizado + 0,9% de Aerosil sobre los punzones y las matrices, para evitar la pegajosidad.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una partícula que comprende un coprecipitado que rodea a un portador hidrófilo neutro, comprendiendo dicho procedimiento pulverizar una disolución orgánica sobre un portador hidrófilo neutro, comprendiendo dicha disolución al menos TMC125, un agente tensioactivo, y un polímero hidrófilo, en el que la pulverización de toda la disolución se produce en al menos dos etapas distintas, cada una de estas etapas seguida de una etapa de trituración del producto obtenido al final de la etapa precedente.
2. El procedimiento para la preparación de partículas según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:
- preparar una disolución que comprende al menos TMC125, un polímero hidrófilo, y un agente tensioactivo, en un disolvente orgánico;
 - pulverizar parte de la disolución obtenida en la etapa a) sobre un portador hidrófilo neutro;
 - triturar las partículas obtenidas en la etapa b);
 - pulverizar la cantidad restante de disolución orgánica sobre las partículas obtenidas en la etapa c), y
 - triturar finalmente las partículas obtenidas en la etapa d).
3. El procedimiento para la preparación de partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la secuencia de pulverización/trituración (etapas b a d) se repite una vez, o varias veces.
4. El procedimiento para la preparación de partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que procedimientos adicionales comprenden una etapa de secado, ya sea después de cada etapa de pulverización antes de la trituración, o inmediatamente tras la trituración.
5. El procedimiento para la preparación de partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el portador hidrófilo inerte consiste en cualquier excipiente química o farmacéuticamente inerte, que exista en forma de partículas, cristalino o amorfo, y seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en azúcares, derivados de azúcar, celulosas, o mezclas de los mismos.
6. El procedimiento para la preparación de partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el polímero hidrófilo se selecciona del grupo de polivinilpirrolidonas, y en particular polímeros con un peso molecular que oscila de 10.000 a 50.000, derivados de celulosa, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y aceto-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros acrílicos y polietilenglicoles.
7. El procedimiento para la preparación de partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el agente tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en agentes catiónicos, aniónicos, no iónicos, o anfóteros, separadamente o como una mezcla de los mismos.
8. El procedimiento para la preparación de partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, éter isopropílico, acetona, metiletilcetona, cloruro de metileno, y mezclas de estos disolventes.
9. El procedimiento para la preparación de partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que las etapas de pulverización se llevan a cabo en una bandeja de revestimiento, en una bandeja perforada, o en un lecho fluidizado.
10. Una partícula que comprende un coprecipitado aplicado en una capa que rodea a un portador hidrófilo neutro, y que comprende al menos TMC125, al menos un agente tensioactivo, y al menos un polímero hidrófilo obtenible mediante el procedimiento como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
11. La partícula según la reivindicación 10, en la que el agente tensioactivo está presente en la partícula en una cantidad que varía de 1 a 60% en peso.
12. La partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, en la que el portador hidrófilo inerte está presente en una cantidad de hasta 95% en peso.
13. La partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que la relación en peso del polímero hidrófilo a TMC125 oscila de 10:1 a 1:2.
14. La partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en la que el agente tensioactivo está presente en una cantidad que puede variar de 0,1 a 20% en peso en comparación con la masa resultante total.
15. La partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en la que el tamaño de la partícula unitaria del

portador hidrófilo inerte oscila de 50 μm a 500 μm , preferiblemente de 90 μm a 200 μm .

16. Una forma de dosificación farmacéutica, en la que dicha forma contiene al menos una partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, opcionalmente combinada con excipientes farmacéuticamente aceptables.