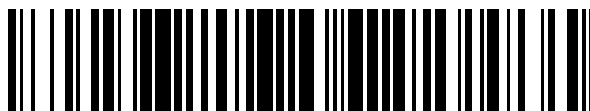


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 625**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2011 E 15176068 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2954892**

54 Título: **Composiciones sólidas**

30 Prioridad:

10.06.2010 US 813301

10.06.2010 US 353553 P

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

28.11.2018

73 Titular/es:

ABBVIE IRELAND UNLIMITED COMPANY

(100.0%)

70 Sir John Rogerson's Quay

Dublin 2, IE

72 Inventor/es:

LIEPOLD, BERND;

JUNG, TINA;

HOLIG, PETER;

SCHROEDER, RUDOLF;

SEVER, NANCY E.;

LAFOUNTAIN, JUSTIN;

SINCLAIR, BRENT D.;

GAO, YI;

WU, JIANWEI;

ERICKSON, BRYAN K.;

KULLMANN, SIMON;

WESTEDT, ULRICH;

PAULI, MIRKO;

HEITERMANN, TANJA;

KOENIG, RENATO;

THIEL, MADLEN y

WOEHRLE, GERD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 691 625 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

Composiciones sólidas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones sólidas que comprenden compuestos anti-VHC y a métodos de uso de las mismas para el tratamiento de una infección con VHC.

Antecedentes

10 El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus de ARN que pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. El virión de VHC con envuelta contiene un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas conocidas específicas del virus en un único marco de lectura abierto, ininterrumpido. El marco de lectura abierto comprende aproximadamente 9500 nucleótidos y codifica una única poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. La poliproteína comprende una proteína del núcleo, proteínas de la envuelta E1 y E2, una proteína unida a la membrana p7 y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

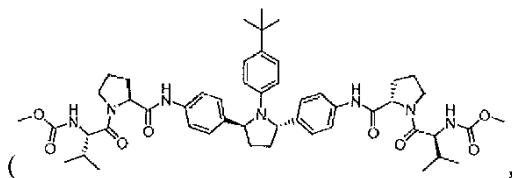
15 Una infección con el VHC está asociada con una patología hepática progresiva, que incluye cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis C crónica se puede tratar con peginterferón-alfa en combinación con ribavirina. Sigue habiendo limitaciones sustanciales de la eficacia y la tolerabilidad ya que muchos usuarios padecen efectos secundarios y la eliminación del virus desde el organismo es frecuentemente insuficiente. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos fármacos para el tratamiento de la infección con VHC.

Compendio de la invención

20 La presente invención se refiere a composiciones sólidas que comprenden un compuesto inhibidor del VHC o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto inhibidor del VHC se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilén))bis(azanediil)bis(oxometilén)bis(pirrolidin-2,1-diil)bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

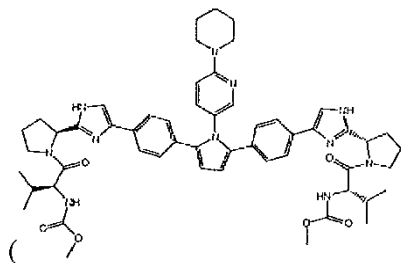
25



(de aquí en adelante el Compuesto I_A),

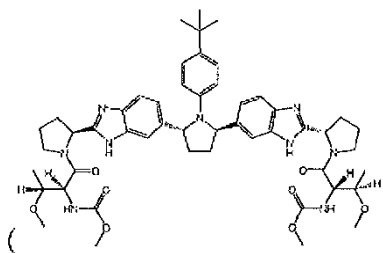
[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-((2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il})fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il})fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

30



(de aquí en adelante el Compuesto I_B),

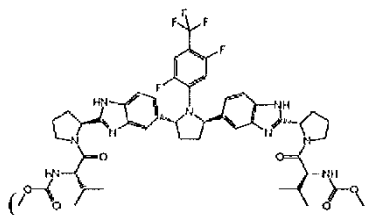
{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il)]pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



(de aquí en adelante el Compuesto I_c), y

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

5



(de aquí en adelante el Compuesto I_d).

Los compuestos I_A, I_B, I_C e I_D son inhibidores potentes del VHC. Las composiciones sólidas de la invención comprenden (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma amorfa, (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

10

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición sólida que comprende una dispersión sólida, en donde la dispersión sólida comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en una forma amorfa, (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El agente tensioactivo puede estar, sin limitación, o bien formulado en la dispersión sólida o combinado o mezclado por separado con la dispersión sólida. Preferiblemente, el polímero hidrófilo tiene una T_g de al menos 50°C. Más preferiblemente, el polímero hidrófilo tiene una T_g de al menos 80°C. Muy preferiblemente, el polímero hidrófilo tiene una T_g de al menos 100°C. También preferiblemente, el agente tensioactivo tiene un valor de HLB de al menos 10. Los polímeros hidrófilos con T_gs por debajo de 50°C, tales como un polímero que tiene una T_g de al menos 25°C, y/o agentes tensioactivos que tienen valores de HLB por debajo de 10, también se pueden utilizar.

15

20

En una realización de este aspecto de la invención, el polímero hidrófilo se selecciona a partir de un homopolímero de N-vinil lactama, un copolímero de N-vinil lactama, un éster de celulosa, un éter de celulosa, un poli(óxido de alquileno), un poliacrilato, un polimetacrilato, una poliacrilamida, un poli(alcohol vinílico), un polímero de acetato de vinilo, un oligosacárido o un polisacárido. Ejemplos no limitantes de polímeros hidrófilos adecuados incluyen homopolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo, copolímero de N-vinil pirrolidona y propionato de vinilo, copolímero de injerto de polietilenglicol/polivinilcaprolactama/poli(acetato de vinilo) (por ejemplo, Soluplus), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de celulosa, succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilato de hidroxialquilo), poli(metacrilato de hidroxialquilo), copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado, carragenano, galactomanano o goma de xantano, o una combinación de los mismos. En algunos casos, los alcoholes de azúcar se pueden utilizar además de, o en lugar de, polímeros hidrófilos.

30

35

En otra realización de este aspecto de la invención, el agente tensioactivo se selecciona a partir de derivados de aceite de ricino polioxi etileno, monoéster de ácido graso de polioxi etilen sorbitán, éter alquílico polioxi etileno, éter alquilarílico polioxi etileno, éster de ácido graso de polietilenglicol, monoéster de ácido graso de alquilen glicol, éster de ácido graso de sacarosa o monoéster de ácido graso de sorbitán. Ejemplos no limitantes de agentes tensioactivos adecuados incluyen triricinoleato de polioxi etilenglicerol o aceite de ricino polioxi etileno 35 (Cremophor EL; BASF Corp.) u oxiestearato de polioxi etilenglicerol tal como aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 40 (Cremophor RH 40, también conocido como aceite de ricino hidrogenado polioxi etileno 40 o hidroxiestearato de macrogol glicerol) o aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 60 (Cremophor RH 60), monoéster de ácido graso de polioxi etilen

40

sorbitán, tal como monoéster de ácido graso de polioxietilen (20) sorbitán, por ejemplo, monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 80), monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 60), monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 40) o monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 20), polioxietilen (3) lauril éter, polioxietilen (5) cetil éter, polioxietilen (2) estearil éter, polioxietilen (5) estearil éter, polioxietilen (2) nonilfenil éter, polioxietilen (3) nonilfenil éter, polioxietilen (4) nonilfenil éter, polioxietilen (3) octilfenil éter, monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300, monolaurato de propilenglicol (p. ej., lauroglicol FCC), succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán o estearato de sorbitán, o una combinación de los mismos. También se pueden utilizar otros agentes tensioactivos iónicos o no iónicos adecuados.

En aún otra realización de este aspecto de la invención, la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa. En todavía otra realización, la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa que comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) el polímero hidrófilo y (3) el agente tensioactivo. En una realización adicional, la dispersión sólida es una solución sólida que comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) el polímero hidrófilo. En todavía otra realización, la dispersión sólida es una solución sólida que comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) el polímero hidrófilo y (3) el agente tensioactivo.

En todavía otra realización de este aspecto de la invención, el polímero hidrófilo es un homopolímero o un copolímero de N-vinilpirrolidona. Preferiblemente, el polímero hidrófilo es copovidona.

En otra realización más, el agente tensioactivo es succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS). En una realización adicional, el agente tensioactivo es lauroglicol FCC. En aún otra realización, el agente tensioactivo es una combinación de vitamina E TPGS y lauroglicol FCC. En otra realización más, el agente tensioactivo es un éster de ácido graso de sorbitán, tal como monolaurato de sorbitán (Span 20). En otra realización, el agente tensioactivo se selecciona a partir de Tween 20, Tween 80, vitamina E TPGS o lauroglicol FCC, o una combinación de los mismos.

En aún otra realización, una composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida que comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) copovidona y (3) un agente tensioactivo seleccionado a partir de vitamina E TPGS, Span 20, o una combinación de los mismos.

En otra realización, una composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida que comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) copovidona y (3) una combinación de vitamina E TPGS y lauroglicol FCC.

En todavía otra realización, una composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida que comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) copovidona y (3) un agente tensioactivo seleccionado a partir de Tween 20 o Tween 80.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar una composición sólida de la presente invención. En una realización, el procedimiento comprende el secado de un disolvente en una solución líquida, en donde dicha solución comprende: (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente, (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El procedimiento de secado se puede llevar a cabo utilizando cualquier técnica adecuada de evaporación de disolventes, incluyendo pero no limitada a las técnicas de secado por pulverización.

En otra realización, el procedimiento comprende la solidificación de una masa fundida que comprende: (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente, (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

Una composición sólida de la invención puede contener también otros aditivos o ingredientes, tales como agentes colorantes, agentes aromatizantes, lubricantes o conservantes. Una composición sólida de la invención se puede preparar en cualquier forma de dosificación adecuada, tal como una cápsula, una gragea, gránulos, polvos o un comprimido.

Una composición sólida de la invención puede comprender además otro agente anti-VHC, por ejemplo, un agente seleccionado a partir de inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, inhibidores de CD81, inhibidores de la ciclofilina o inhibidores del sitio interno de entrada en el ribosoma (IRES).

La presente invención se refiere además a métodos para emplear una composición sólida de la presente invención para tratar una infección con VHC. Los métodos comprenden administrar una composición sólida de la presente invención a un paciente que la requiere, reduciendo de este modo el nivel de virus VHC en la sangre o los tejidos del paciente.

- 5 Otras características, objetos y ventajas de la presente invención son evidentes en la descripción detallada que sigue. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada, aunque indica unas realizaciones preferidas de la invención, se proporciona únicamente a modo de ilustración, no de limitación. Diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada.

10 Descripción detallada

La presente invención se refiere a composiciones sólidas que comprenden (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma amorfa, (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. La formulación del Compuesto I_A, I_B, I_C e I_D en una forma amorfa puede aumentar la solubilidad y la tasa de disolución inherentes del fármaco, aumentando de este modo la biodisponibilidad del compuesto.

Una forma no limitativa para formar una forma amorfa del compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es a través de la formación de dispersiones sólidas con un vehículo polimérico. La presencia de uno o varios polímeros hidrófilos y agentes tensioactivos opcionales, así como la dispersión del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en una forma amorfa en una matriz que contiene el o los polímeros, puede mejorar significativamente la tasa de disolución del compuesto. En algunos casos, una formulación de dispersión sólida también puede mantener de manera efectiva el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en su estado de sobresaturación para permitir una mejor absorción.

Tal y como se utiliza en este documento, la expresión "dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en contraposición con un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa por todo el otro componente o componentes. Por ejemplo, un ingrediente activo o una combinación de ingredientes activos se pueden dispersar en una matriz compuesta por uno o varios polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables y uno o varios agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables. La expresión "dispersión sólida" incluye sistemas que tienen partículas pequeñas de una fase dispersas en otra fase. Esas partículas frecuentemente tienen menos de 400 µm de tamaño, tal como menos de 100, 10 o 1 µm de tamaño. Cuando una dispersión sólida de los componentes es tal que el sistema es uniforme de forma química y física u homogéneo en su totalidad o consiste en una fase (tal y como se define en la termodinámica), una dispersión sólida de ese tipo se denomina una "solución sólida". Una solución vítrea es una solución sólida en la que un soluto se disuelve en un disolvente vítreo.

El término AUC_∞ o AUC_{0-∞} se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) extrapolada hasta el infinito.

Las expresiones "por ciento en peso" o "porcentaje en peso" o "% en peso" o "% en p.", indican el peso de un componente individual en una composición o una mezcla, como un porcentaje del peso de la composición o de la mezcla.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición sólida que comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma amorfa, (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El compuesto (o la sal del mismo) y el polímero se formulan en una dispersión sólida. El agente tensioactivo se puede formular en la misma dispersión sólida; o el agente tensioactivo se puede combinar o mezclar con la dispersión sólida por separado.

En una realización, una composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa que comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, una composición sólida de la invención comprende una solución sólida que comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En todavía otra realización, una composición sólida de la invención comprende una solución sólida que comprende (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. En aún otra realización, una composición sólida de la invención comprende una solución vítrea que incluye (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, una composición sólida de la invención comprende una solución vítrea que incluye (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable y (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

Una composición sólida (o una dispersión sólida) de la invención puede contener, por ejemplo, al menos 1% en peso de Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), preferiblemente al menos 5%, incluyendo, por ejemplo, al menos 10%. Por ejemplo, una composición sólida (o una dispersión sólida) de la invención puede contener de 1 a 50% en peso del compuesto (o una sal del mismo). En otro ejemplo, una composición sólida (o una dispersión sólida) de la invención puede contener de 5 a 30% en peso del compuesto (o una sal del mismo). Preferiblemente, una composición sólida (o una dispersión sólida) de la invención contiene de 5 a 15% en peso del compuesto (o una sal del mismo).

Una dispersión sólida de la invención puede contener al menos 30% en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de polímeros hidrófilos de ese tipo. Preferiblemente, la dispersión sólida contiene al menos 40% en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de polímeros hidrófilos de ese tipo. Más preferiblemente, la dispersión sólida contiene al menos 50% (incluyendo, por ejemplo, al menos 60%, 70%, 80% o 90%) en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de polímeros de ese tipo. Una dispersión sólida (o una composición sólida) de la invención también puede contener al menos 1% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de agentes tensioactivos de ese tipo. Preferiblemente, la dispersión sólida (o la composición sólida) contiene al menos 2% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de agentes tensioactivos de ese tipo. Más preferiblemente, la dispersión sólida (o la composición sólida) contiene de 4% a 20% en peso del o de los agentes tensioactivos, tal como de 5% a 10% en peso del o de los agentes tensioactivos.

En una realización, una dispersión sólida (o una composición sólida) de la invención comprende al menos 30% en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de polímeros de ese tipo y al menos 1% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de agentes tensioactivos de ese tipo. En otra realización, una dispersión sólida (o una composición sólida) de la invención comprende al menos 50% en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de polímeros de ese tipo y de 2% a 20% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de agentes tensioactivos de ese tipo. En aún otra realización, una dispersión sólida (o una composición sólida) de la invención comprende de 50% a 90% en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de polímeros de ese tipo y de 3% a 15% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de agentes tensioactivos de ese tipo. En aún otra realización, una dispersión sólida (o una composición sólida) de la invención comprende de 70% a 90% en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de polímeros de ese tipo y de 5% a 10% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de agentes tensioactivos de ese tipo.

Preferiblemente, un polímero hidrófilo empleado en la presente invención tiene una T_g de al menos 50°C, más preferiblemente de al menos 60°C y muy preferiblemente de al menos 80°C, incluyendo, pero no limitada a, de 80°C a 180°C, o de 100°C a 150°C. Los métodos para determinar los valores de la T_g de polímeros orgánicos se describen en INTRODUCTION TO PHYSICAL POLYMER SCIENCE (2ª edición de L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992). El valor de la T_g se puede calcular como la suma ponderada de los valores de T_g para homopolímeros obtenidos a partir de cada uno de los monómeros individuales, es decir, el polímero $T_g = \sum W_i \cdot X_i$ en donde W_i es el porcentaje en peso de monómero i en el polímero orgánico y X_i es el valor de la T_g para el homopolímero obtenido a partir del monómero i. Los valores de T_g para los homopolímeros se pueden tomar de POLYMER HANDBOOK (2ª edición de J. Brandrup y E.H. Immergut, compiladores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975). Los polímeros hidrófilos con una T_g tal y como se ha descrito anteriormente, pueden permitir la preparación de dispersiones sólidas que son mecánicamente estables y, dentro de intervalos de temperatura ordinarios, suficientemente estables a la temperatura, de manera que las dispersiones sólidas se pueden usar como formas de dosificación sin un procesamiento o compactación adicional para proporcionar comprimidos con solo una pequeña cantidad de coadyuvantes para la formación de comprimidos. Los polímeros hidrófilos que tienen una T_g inferior a 50°C, también se pueden utilizar.

Preferiblemente, un polímero hidrófilo empleado en la presente invención es soluble en agua. Una composición sólida de la presente invención también puede comprender un polímero o polímeros poco solubles en agua o insolubles en agua, tales como polímeros reticulados. Un polímero hidrófilo comprendido en una composición sólida de la presente invención tiene preferiblemente una viscosidad aparente, cuando se disuelve a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v), de 1 a 5000 mPa·s y más preferiblemente de 1 a 700 mPa·s y más preferiblemente de 5 a 100 mPa·s.

Los polímeros hidrófilos adecuados para uso en una composición sólida de la invención incluyen, pero no se limitan a, homopolímeros o copolímeros de N-vinil lactamas, tales como homopolímeros o copolímeros de N-vinil pirrolidona (por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), o copolímeros de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo); ésteres de celulosa o éteres de celulosa, tales como alquilcelulosas (por ejemplo, metilcelulosa o etilcelulosa), hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), hidroxialquilalquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa) y ftalatos o succinatos de celulosa (por ejemplo, acetato ftalato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa); poli(óxidos de alquileo) de alto peso molecular, tales como poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; metacrilatos o polimetacrilatos, tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de

2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo) y poli(metacrilatos de hidroxialquilo); poli(acrilamidas); polímeros de acetato de vinilo, tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado (también denominado "poli(alcohol vinílico)" parcialmente saponificado); poli(alcohol vinílico); oligosacáridos o polisacáridos, tales como carragenanos, galactomananos y goma de xantano; polihidroxiacrilatos; polihidroxiacrilmetacrilatos; copolímeros de metacrilato de metilo y ácido acrílico; polietilenglicoles (PEGs); copolímeros de injerto de polietilenglicol/polivinilcaprolactama/poli(acetato de vinilo), o cualquier mezcla o combinación de los mismos. En algunos casos, se pueden emplear alcoholes de azúcar además de, o en lugar de, polímeros hidrófilos.

Ejemplos no limitantes de polímeros hidrófilos preferidos para la invención incluyen polivinilpirrolidona (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, HPMC acetato succinato (AS) LF, HPMC AS MF, HPMC AS HF, HPMC AS LG, HPMC AS MG, HPMC AS HG, HPMC ftalato (P) 50, HPMC P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, copovidona (copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo 60/40), poli(acetato de vinilo), copolímero de metacrilato/ácido metacrílico (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, polietilenglicol (PEG) 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, Soluplus, poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 y poloxámero 407.

Entre estos, se prefieren los homopolímeros o copolímeros de N-vinilpirrolidona, tales como los copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Un ejemplo no limitante de un polímero preferido es un copolímero de 60% en peso de N-vinilpirrolidona y 40% en peso de acetato de vinilo. Otros polímeros preferidos incluyen, sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, también conocida como hipromelosa en USP), tal como hidroxipropil metilcelulosa de grado E5 (HPMC-E5); y acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS).

Un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable empleado en la presente invención es preferiblemente un agente tensioactivo no iónico. Los agentes tensioactivos iónicos también se pueden emplear. Más preferiblemente, una composición sólida de la presente invención comprende un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB de 2-20. Una composición sólida de la presente invención también puede incluir una mezcla de agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables, en donde al menos un agente tensioactivo tiene un valor de HLB no inferior a 10 y al menos otro agente tensioactivo tiene un valor de HLB inferior a 10. En un ejemplo, cada agente tensioactivo comprendido en una composición sólida de la invención, tiene un valor de HLB de al menos 10. En otro ejemplo, cada agente tensioactivo comprendido en una composición sólida de la invención tiene un valor de HLB menor de 10. En otro ejemplo más, una composición sólida de la presente invención incluye al menos dos agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables, en donde uno tiene un valor de HLB de al menos 10 y el otro tiene un valor de HLB inferior a 10. El sistema de HLB (Fiedler, H.B., *ENCYCLOPEDIA OF EXCIPIENTS*, 5ª ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribuye valores numéricos a agentes tensioactivos, con sustancias lipófilas que reciben valores de HLB más bajos y sustancias hidrófilas que reciben valores de HLB más altos.

Ejemplos no limitantes de agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la presente invención incluyen derivados de aceite de ricino polioxietilenado, por ejemplo, tricinooleato de polioxietilenglicerol o aceite de ricino polioxilado 35 (Cremophor EL; BASF Corp.) u oxiestearato de polioxietilenglicerol tal como aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 40 (Cremophor RH 40, también conocido como aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40, o hidroxiestearato de macrogolglicerol) o aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 60 (Cremophor RH 60); o un monoéster de ácido graso de polioxietilensorbitán, tal como un monoéster de ácido graso de polioxietilen (20) sorbitán, por ejemplo, monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 80), monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 60), monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 40) o monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween 20). Otros ejemplos no limitantes de agentes tensioactivos adecuados incluyen polioxietilenaquíleros, por ejemplo, polioxietilen (3) lauril éter, polioxietilen (5) cetil éter, polioxietilen (2) estearil éter, polioxietilen (5) estearil éter, polioxietilenaquílaril éteres, por ejemplo, polioxietilen (2) nonilfenil éter, polioxietilen (3) nonilfenil éter, polioxietilen (4) nonilfenil éter, polioxietilen (3) octilfenil éter; ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol, por ejemplo, monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300; monoésteres de ácidos grasos y alquilenglicol, por ejemplo, monolaurato de propilenglicol (lauroglicol, tal como lauroglicol FCC); ésteres de ácidos grasos y sacarosa, por ejemplo, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa; monoésteres de ácidos grasos y sorbitán tales como monolaurato de sorbitán (Span 20), monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán (Span 40) o estearato de sorbitán; succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000, o una combinación o una mezcla de los mismos. Otros agentes tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como copolímeros en bloque de polioxietileno polioxipropileno o polioxietilen polipropilenglicol, tal como Poloxámero 124, Poloxámero 188, Poloxámero 237, Poloxámero 388 o Poloxámero 407 (BASF Wyandotte Corp.). Como se ha descrito anteriormente, se puede emplear una mezcla de agentes tensioactivos en una composición sólida de la presente invención.

Ejemplos no limitantes de agentes tensioactivos preferidos para la invención, incluyen polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS), laurato de propilenglicol, lauril sulfato de sodio y monolaurato de sorbitán.

En una realización, una composición sólida de la presente invención comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida que incluye (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. La composición sólida incluye también un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable que se formula preferiblemente en la dispersión sólida amorfa o la solución sólida. El polímero hidrófilo se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo que consiste en homopolímero de N-vinil lactama, copolímero de N-vinil lactama, éster de celulosa, éter de celulosa, poli(óxido de alquileno), poli(acrilato), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(alcohol vinílico), polímero de acetato de vinilo, oligosacárido y polisacárido. Como un ejemplo no limitante, el polímero hidrófilo se selecciona a partir del grupo que consiste en homopolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo, copolímero de N-vinilpirrolidona y propionato de vinilo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de celulosa, succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, copolímero de injerto de polietilenglicol/polivinilcaprolactama/poli(acetato de vinilo), copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilato de hidroxialquilo), poli(metacrilato de hidroxialquilo), copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado, carragenano, galactomanano y goma de xantano. Preferiblemente, el polímero hidrófilo se selecciona a partir de polivinilpirrolidona (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, acetato succinato (AS) de HPMC LF, HPMC AS MF, HPMC AS HF, HPMC AS LG, HPMC AS MG, HPMC AS HG, ftalato (P) de HPMC 50, HPMC P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, copovidona (copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo 60/40), poli(acetato de vinilo), copolímero de metacrilato/ácido metacrílico (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, polietilenglicol (PEG) 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, Soluplus, poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 o poloxámero 407. Más preferiblemente, el polímero hidrófilo se selecciona a partir de homopolímeros de vinilpirrolidona (p. ej., PVP con valores de K según Fikentscher de 12 a 100, o PVP con valores de K según Fikentscher de 17 a 30), o copolímeros con 30 a 70% en peso de N-vinilpirrolidona (VP) y de 70 a 30% en peso de acetato de vinilo (VA) (p. ej., un copolímero con 60% en peso de VP y 40% en peso de VA). El agente tensioactivo se puede seleccionar, por ejemplo, a partir del grupo que consiste en triclinoleato de polioxietilenglicerol o aceite de ricino polioxilado 35 (Cremophor EL; BASF Corp.) u oxiestearato de polioxietilenglicerol, monoéster de ácido graso de polioxietilensorbitán, polioxietilén alquil éter, polioxietilén alquilaril éter, éster de ácido graso y polietilenglicol, monoéster de ácido graso y alquilen glicol, éster de ácido graso y sacarosa y monoéster de ácido graso y sorbitán. Como ejemplo no limitante, el agente tensioactivo se selecciona a partir del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 40 (Cremophor RH 40), también conocido como aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 o hidroxiestearato de macrogolglicerol), aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 60 (Cremophor RH 60), un monoéster de ácido graso de polioxietilén (20) sorbitán (p. ej., monooleato de polioxietilén (20) sorbitán (Tween 80), monoestearato de polioxietilén (20) sorbitán (Tween 60), monopalmitato de polioxietilén (20) sorbitán (Tween 40), o monolaurato de polioxietilén (20) sorbitán (Tween 20)), polioxietilén (3) lauril éter, polioxietilén (5) cetil éter, polioxietilén (2) estearil éter, polioxietilén (5) estearil éter, polioxietilén (2) nonilfenil éter, polioxietilén (3) nonilfenil éter, polioxietilén (4) nonilfenil éter, polioxietilén (3) octilfenil éter, monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300, monolaurato de propilenglicol, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y estearato de sorbitán. Preferiblemente, el agente tensioactivo se selecciona a partir de polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS), laurato de propilenglicol, lauril sulfato de sodio o monolaurato de sorbitán. Más preferiblemente, el agente tensioactivo se selecciona a partir de monolaurato de sorbitán, succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000, monolaurato de propilenglicol, o una combinación de los mismos (p. ej., una combinación de succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 y lauroglicol FCC).

En otra realización, una composición sólida de la presente invención comprende una dispersión amorfa sólida o una solución sólida que incluye (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (2) un homopolímero o un copolímero de N-vinil pirrolidona (por ejemplo, copovidona). La composición sólida comprende también un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, vitamina E TPGS, monolaurato de sorbitán o una combinación de vitamina E TPGS y lauroglicol FCC), en donde el agente tensioactivo se formula preferiblemente en la dispersión sólida amorfa o la solución sólida.

En aún otra realización, una composición sólida de la presente invención comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida que incluye (1) un compuesto seleccionado a partir del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2) copovidona y (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, vitamina E TPGS, monolaurato de sorbitán o una combinación de vitamina E TPGS y lauroglicol FCC). La dispersión sólida amorfa o la solución sólida también puede incluir otro agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

En todavía otra realización, una composición sólida de la presente invención comprende una dispersión sólida amor-

fa o una solución sólida que incluye (1) 10% en peso del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), (2) 82% en peso de copovidona y (3) 5% en peso de vitamina E TPGS y 2% en peso de laurilglicol FCC. La composición sólida puede incluir también 1% en peso de sílice coloidal.

- 5 En una realización adicional, una composición sólida de la presente invención comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida que incluye (1) 10% en peso del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), (2) 82% en peso de copovidona y (3) 7% en peso de monocaprilato de propilenglicol (Capryol 90). La composición sólida puede incluir también 1% en peso de sílice coloidal.

10 Una dispersión sólida empleada en la presente invención preferiblemente comprende o consiste en una sola fase (que se define en la termodinámica) en la que el o los agentes terapéuticos (por ejemplo, el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin otro agente anti-VHC) se dispersa molecularmente en una matriz que contiene el o los polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables. En tales casos, el análisis térmico de la dispersión sólida utilizando calorimetría de barrido diferencial (DSC) muestra típicamente solo una única T_g y la dispersión sólida no contiene ningún Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D cristalino detectable, medido mediante espectroscopia de difracción de polvo de rayos X.

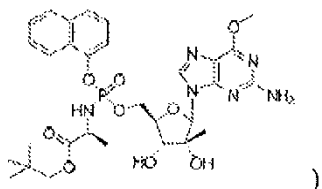
- 15 El compuesto I_A, I_B, I_C e I_D se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 37, 144, 250 y 237, respectivamente, del documento de Solicitud de Patente de EE.UU. con n° de serie 12/813.301, presentado el 10 de junio de 2010, actualmente Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. n° 2010/0317568.

20 Una composición sólida de la presente invención puede incluir además uno o varios otros agentes anti-VHC. Estos otros agentes anti-VHC pueden ser, por ejemplo, inhibidores de la polimerasa del VHC (incluyendo inhibidores de la polimerasa de tipo nucleósido o no nucleósido), inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de CD81, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del sitio interno de entrada en el ribosoma o inhibidores de NS5A del VHC. Ejemplos específicos de estos otros agentes anti-VHC incluyen, pero no se limitan a, ribavirina, interferón α , interferón β , interferón α pegilado, interferón lambda pegilado, PSI-7851 (Pharmasset) (inhibidor de la polimerasa de tipo nucleósido), PSI-938 (Pharmasset) (inhibidor de la polimerasa de tipo nucleósido), PF-00868554, ANA-598, 1DX184 (inhibidor de la polimerasa de tipo nucleósido), IDX102, IDX375 (inhibidor de la polimerasa de tipo no nucleósido), GS-9190 (inhibidor de la polimerasa de tipo no nucleósido), VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX-4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052 (inhibidor de NS5A), BMS-791325 (inhibidor de proteasa), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095 (inhibidor de proteasa), AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), INX08189 (Inhibitex) (inhibidor de polimerasa), AZD2836, telaprevir (inhibidor de proteasa), boceprevir (inhibidor de proteasa), ITMN-191 (Intermune/Roche), BI-201335 (inhibidor de proteasa), VBY-376, VX-500 (Vertex) (inhibidor de proteasa), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex) (inhibidor de proteasa), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec) (inhibidor de proteasa), ITMN-191 (Intermune, Roche) (inhibidor de proteasa), MK-7009 (Merck) (inhibidor de proteasa), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche) (inhibidor de polimerasa de tipo nucleósido), MK-3281 (Merck), MK-0608 (Merck) (inhibidor de polimerasa de tipo nucleósido), PF-868554 (Pfizer) (inhibidor de polimerasa de tipo no nucleósido), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), PPI-461 (Presidio) (inhibidor de NS5A), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), Albuferon (Novartis), ABT-333 (Abbott) (inhibidor de polimerasa de tipo no nucleósido) y ABT-072 (Abbott) (inhibidor de polimerasa de tipo no nucleósido).

40 En una realización, una composición sólida de la invención comprende el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un inhibidor de la proteasa del VHC. En otra realización, una composición sólida de la invención comprende el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un inhibidor de la polimerasa del VHC (por ejemplo, un inhibidor de la polimerasa de tipo no nucleósido, o preferiblemente un inhibidor de la polimerasa de tipo nucleósido). En aún otra realización, una composición sólida de la invención comprende (1) el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), (2) un inhibidor de la proteasa del VHC y (3) un inhibidor de la polimerasa del VHC (por ejemplo, un inhibidor de la polimerasa de tipo no nucleósido, o preferiblemente un inhibidor de la polimerasa de tipo nucleósido). Ejemplos no limitantes de inhibidores de la proteasa y la polimerasa se han descrito anteriormente. Por ejemplo, el inhibidor de la proteasa se puede seleccionar a partir de ACH-1095 (Achillion), ACH-1625 (Achillion), ACH-2684 (Achillion), AVL-181 (Avila), AVL-192 (Avila), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), boceprevir, danoprevir, GS-9132 (Gilead), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), IDX-136 (Idenix), IDX-316 (Idenix), IDX-320 (Idenix), MK-5172 (Merck), narlaprevir, PHX-1766 (Phenomix), telaprevir, TMC-435 (Tibotec), vaniprevir, VBY708 (Virobay), VX-500 (Vertex), VX-813 (Vertex), VX-985 (Vertex), o una combinación de los mismos. Y el inhibidor de la polimerasa del VHC se puede seleccionar a partir de, sin limitación, ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), GSK625433 (GlaxoSmithKline), BCX-4678 (BioCryst), o una combinación de los mismos. El inhibidor de la polimerasa puede ser un inhibidor de la polimerasa de tipo nucleótido, tal como GS-6620 (Gilead), IDX-102 (Idenix), IDX-184 (Idenix), INX-189 (Inhibitex), MK-0608 (Merck), PSI-7977 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), RG7128 (Roche), TMC64912 (Medivir), o una combinación de los mismos. El inhibidor de la

5 polimerasa también puede ser un inhibidor de la polimerasa de tipo no nucleósido, tal como ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott), ANA-598 (Anadys), BI-207127 (Boehringer Ingelheim), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), BMS-791325 (BMS), filibuvir, GL59728 (Glaxo), GL60667 (Glaxo), GS-9669 (Gilead), IDX-375 (Idenix), MK-3281 (Merck), tegobuvir, TMC-647055 (Tibotec), VCH-759 (Vertex & ViraChem), VCH-916 (ViraChem), VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem), VX-759 (Vertex), o una combinación de los mismos. La presente invención también contempla la inclusión de ambos, un inhibidor de la polimerasa de tipo nucleósido y un inhibidor de la polimerasa de tipo no nucleósido en una composición sólida de la invención.

En aún otra realización, una composición sólida de la invención comprende (1) un Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y (2) INX-189 (Inhibitex;



En todavía otra realización, una composición sólida de la invención comprende (1) un Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y (2) RG7128, PSI-7977, PSI-938 o PSI-7851. En una realización adicional, una composición sólida de la invención comprende (1) un Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), (2) MK-5172 y opcionalmente (3) RG7128. En otra realización, una composición sólida de la invención comprende (1) un Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), (2) BMS-650032 y opcionalmente (3) PSI-7977, PSI-938 o PSI-7851. En otra realización, una composición sólida de la invención comprende (1) un Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), (2) danoprevir y opcionalmente (3) RG7128, PSI-7977, PSI-938 o PSI-7851. En otra realización, una composición sólida de la invención comprende (1) un Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), (2) TMC-435 y opcionalmente (3) RG7128, PSI-7977, PSI-938 o PSI-7851. En otra realización, una composición sólida de la invención comprende (1) un Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), (2) BMS-650032 y opcionalmente (3) BMS-790052. El Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y BMS-790052, se pueden formular conjuntamente en una forma amorfa, por ejemplo, formular conjuntamente en una dispersión sólida o una solución sólida descrita en el presente documento. En todavía otra realización, una composición sólida de la invención comprende (1) un Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y (2) GS-9256, GS-9190, GS-9132, GS-9451, GS-9669 o GS-6620.

El Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o varios otros agentes anti-VHC descritos en este documento (por ejemplo, MX-5172 o danoprevir), se pueden formular conjuntamente en formas amorfas, por ejemplo, formular conjuntamente en una dispersión sólida o una solución sólida descrita en el presente documento. Alternativamente, el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede administrar junto con uno o varios otros agentes anti-VHC descritos en este documento, ya sea simultáneamente o secuencialmente, a un paciente que lo requiere para el tratamiento de la infección por VHC.

Una composición sólida de la presente invención es preferiblemente una forma de dosificación oral sólida. Las formas de dosificación orales sólidas comunes, adecuadas para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, grageas, gránulos, píldoras, polvos y comprimidos, prefiriéndose las cápsulas y los comprimidos. Una forma de dosificación oral sólida de la presente invención también puede incluir otros excipientes o diluyentes inertes, tales como sacarosa, lactosa o almidón. También se pueden incluir lubricantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes o agentes aromatizantes, agentes tamponantes, conservantes o antioxidantes en una forma de dosificación oral sólida de la presente invención.

Una composición sólida de la presente invención se puede preparar por una variedad de técnicas tales como, sin limitación, extrusión de masas fundidas, secado por pulverización, coprecipitación, secado por congelación, u otras técnicas de evaporación del disolvente, prefiriéndose la extrusión de masas fundidas y el secado por pulverización. El procedimiento de extrusión de masas fundidas típicamente comprende las etapas de preparar una masa fundida que incluye el o los ingredientes activos, el o los polímeros hidrófilos y preferiblemente, el o los agentes tensioactivos y, a continuación, enfriar la masa fundida hasta que se solidifica. La fusión implica frecuentemente una transición a un estado líquido en el que es posible que un componente se disuelva o se incorpore, preferiblemente disuelto o incorporado de forma homogénea, en el otro componente o componentes. En muchos casos, el o los componentes de polímeros se fundirán y los demás componentes, incluyendo el o los ingredientes activos y agentes tensioactivos, se disolverán en la masa fundida formando de este modo una solución. En tal caso, el polímero actúa como un disolvente. La fusión por lo general implica un calentamiento superior al punto de reblandecimiento del o de los polímeros. La preparación de la masa fundida puede tener lugar por medio de una variedad de maneras. La mezcla de los componentes puede tener lugar antes, durante o después de la formación de la masa fundida. Por ejemplo, los componentes se pueden mezclar primero y después se funden o se mezclan y se funden simultáneamente. La masa fundida también se puede homogeneizar con el fin de dispersar el o los ingredientes activos de manera eficiente. Además, puede ser conveniente fundir primero el o los polímeros y después mezclar y homogeneizar el o los ingre-

dientes activos. En un ejemplo, todos los materiales excepto el o los agentes tensioactivos se combinan y se alimentan en una extrusora, mientras que el o los agentes tensioactivos se reblandecen externamente y se bombean durante la extrusión.

5 En otro ejemplo, la masa fundida comprende el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o varios polímeros hidrófilos descritos anteriormente; y la temperatura de fusión está en el intervalo de 100 a 170°C, preferiblemente de 120 a 150°C y muy preferiblemente de 135 a 140°C. La masa fundida también puede incluir un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, descrito anteriormente.

10 En todavía otro ejemplo, la masa fundida comprende el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), al menos otro agente anti-VHC descrito anteriormente y uno o varios polímeros hidrófilos descritos anteriormente. La masa fundida también puede incluir un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, descrito anteriormente.

15 Para iniciar un procedimiento de extrusión en fusión, el o los ingredientes activos (por ejemplo, el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), o una combinación del Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con al menos otro agente anti-VHC) se pueden emplear en sus formas sólidas, tales como sus formas cristalinas respectivas. El o los ingredientes activos también se pueden emplear como una solución o una dispersión en un disolvente líquido adecuado, tal como alcoholes, hidrocarburos alifáticos, ésteres o, en algunos casos, dióxido de carbono líquido. El disolvente se puede eliminar, por ejemplo, evaporado, después de la preparación de la masa fundida.

20 Diversos aditivos también se pueden incluir en la masa fundida, por ejemplo, reguladores de flujo (por ejemplo, sílice coloidal), aglutinantes, lubricantes, cargas, disgregantes, plastificantes, colorantes o estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, estabilizadores de luz, captadores de radicales y estabilizadores contra un ataque microbiano).

25 La fusión y/o la mezcla pueden tener lugar en un aparato habitual para este propósito. Particularmente adecuados son las extrusoras o las amasadoras. Las extrusoras adecuadas incluyen extrusoras de un solo tornillo, extrusoras de tornillos engranados o extrusoras multitornillo, preferentemente las extrusoras de doble tornillo, que pueden ser de corrotación o contrarrotativas y, opcionalmente, estar equipadas con discos de amasado. Se apreciará que las temperaturas de trabajo estarán determinadas por el tipo de extrusora o la clase de configuración dentro de la extrusora que se utiliza. Parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la extrusora se puede proporcionar mediante elementos de calentamiento. Sin embargo, la fricción y el cizallamiento del material en la extrusora pueden proporcionar también una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar a la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

30 La masa fundida puede variar desde fina a pastosa a viscosa. La conformación del material extruido se puede llevar a cabo convenientemente por medio de una calandria con dos rodillos contrarrotativos con depresiones que se emparejan mutuamente en su superficie. El material extruido se puede enfriar y dejar solidificar. El material extruido también se puede cortar en trozos, ya sea antes (corte en caliente) o después de la solidificación (corte en frío).

35 Adicionalmente, el producto de extrusión solidificado se puede moler, triturar o reducir de otro modo a gránulos. El material extruido solidificado, así como cada gránulo producido, comprende una dispersión sólida, preferiblemente una solución sólida, del o de los ingredientes activos en una matriz compuesta por el o los polímeros hidrófilos y opcionalmente el o los agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Cuando los gránulos no contienen ningún agente tensioactivo, se puede añadir un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable descrito anteriormente y mezclar con los gránulos. El producto de extrusión también se puede mezclar con otro u otros ingredientes activos y/o aditivos antes de ser molido o triturado a gránulos. Los gránulos se pueden procesar adicionalmente a formas de dosificación orales sólidas adecuadas.

40 En algunos casos, se pueden emplear técnicas de conformación directa, tales como moldeo por inyección, en combinación con una extrusión de la masa fundida para preparar formas de dosificación sólidas adecuadas.

45 En un ejemplo, se mezclan y se granulan copovidona y uno o varios agentes tensioactivos, seguido de la adición de acrosil y el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). La mezcla, que puede contener, por ejemplo, al menos 5% en peso de Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se muele a continuación. La mezcla se somete entonces a extrusión y el material extruido producido de este modo se puede moler y tamizar para un procesamiento adicional para preparar cápsulas o comprimidos. El o los agentes tensioactivos empleados en este ejemplo también se pueden añadir a través de una dosificación de líquido durante la extrusión.

50 El enfoque de la evaporación del disolvente, a través de un secado por pulverización, proporciona la ventaja de permitir una procesabilidad a temperaturas más bajas, si es necesario y permite otras modificaciones en el procedimiento con el fin de mejorar aún más las propiedades del polvo. El polvo secado por pulverización se puede formular a continuación adicionalmente, si es necesario y el producto farmacológico final es flexible con respecto a si se desea una cápsula, un comprimido o cualquier otra forma de dosificación sólida.

55 Los procedimientos de secado por pulverización ilustrativos y el equipo de secado por pulverización se describen en

K. Masters, *SPRAY DRYING HANDBOOK* (Halstead Press, Nueva York, 4ª ed., 1985). Ejemplos no limitantes de dispositivos de secado por pulverización que son adecuados para la presente invención, incluyen secadoras de pulverización fabricadas por Niro Inc. o GEA Process Engineering Inc., Buchi Labortechnik AG y Spray Drying Systems, Inc. Un procedimiento de secado por pulverización implica generalmente romper una mezcla líquida en gotitas pequeñas y retirar rápidamente el disolvente de las gotitas en un recipiente (aparato de secado por pulverización) en el que hay una fuerte fuerza motriz para la evaporación del disolvente de las gotitas. Las técnicas de atomización incluyen, por ejemplo, boquillas de dos fluidos o de presión, o atomizadores rotatorios. La fuerte fuerza motriz para la evaporación del disolvente puede ser proporcionada, por ejemplo, mediante el mantenimiento de la presión parcial del disolvente en el aparato de secado por pulverización, muy por debajo de la presión de vapor del disolvente a las temperaturas de las gotitas de secado. Esto se puede conseguir o bien con (1) el mantenimiento de la presión en el aparato de secado por pulverización a un vacío parcial; (2) la mezcla de las gotitas de líquido con un gas de secado caliente (por ejemplo, nitrógeno caliente); o (3) ambos.

La temperatura y el caudal del gas de secado, así como el diseño del secado por pulverización, se pueden seleccionar de manera que las gotitas estén lo suficientemente secas en el momento en que alcanzan la pared del aparato. Esto ayuda a asegurar que las gotitas secas sean esencialmente sólidas y puedan formar un polvo fino y no se adhieran a la pared del aparato. El producto secado por pulverización se puede recoger mediante la eliminación del material de forma manual, neumática, mecánica o por otro medio adecuado. La duración real del tiempo para lograr el nivel preferido de sequedad depende del tamaño de las gotitas, de la formulación y de la operación de secado por pulverización. Después de la solidificación, el polvo sólido puede permanecer en la cámara de secado por pulverización durante un tiempo adicional (por ejemplo, 5-60 segundos) para evaporar adicionalmente el disolvente del polvo sólido. El contenido final en disolvente en la dispersión sólida cuando sale de la secadora está preferiblemente a un nivel suficientemente bajo, con el fin de mejorar la estabilidad del producto final. Por ejemplo, el contenido en disolvente residual del polvo secado por pulverización puede ser menor del 2% en peso. Muy preferiblemente, el contenido en disolvente residual está dentro de los límites establecidos en las directrices de la International Conference on Harmonization (ICH). Además, puede ser útil someter la composición secada por pulverización a un secado adicional para reducir el disolvente residual a niveles aún más bajos. Los métodos para disminuir adicionalmente los niveles de disolvente incluyen, pero no se limitan a, secado en lecho fluido, secado por infrarrojos, secado en tambor, secado al vacío y combinaciones de estos y otros procedimientos.

Al igual que el material extruido sólido descrito anteriormente, el producto secado por pulverización contiene una dispersión sólida, preferiblemente una solución sólida, del o de los ingredientes activos en una matriz compuesta por el o los polímeros hidrófilos y opcionalmente el o los agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Cuando el producto secado por pulverización no contiene ningún agente tensioactivo, se puede añadir un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable descrito anteriormente y mezclar con el producto secado por pulverización antes del procesamiento adicional.

Antes de la alimentación a la secadora por pulverización, el o los ingredientes activos (por ejemplo, el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), o una combinación de Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con al menos otro agente anti-VHC), el o los polímeros hidrófilos, así como otros ingredientes activos o excipientes opcionales tales como el o los agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables, se pueden disolver en un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, alcanoles (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o mezclas de los mismos), acetona, acetona/agua, mezclas de alcohol/agua (por ejemplo, mezclas de etanol/agua), o combinaciones de los mismos. La solución también se puede precalentar antes de ser alimentada a la secadora por pulverización.

La dispersión sólida producida por extrusión en estado fundido, secado por pulverización u otras técnicas se puede preparar en cualquier forma de dosificación oral sólida adecuada. En una realización, la dispersión sólida preparada mediante extrusión en estado fundido, secado por pulverización u otras técnicas (por ejemplo, el material extruido o el polvo secado por pulverización) se puede comprimir en comprimidos. La dispersión sólida se puede comprimir directamente, o se puede moler o triturar a gránulos o polvo antes de la compresión. La compresión se puede realizar en una prensa de comprimidos, tal como en una matriz de acero entre dos punzones móviles. Cuando una composición sólida de la presente invención comprende el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y otro agente anti-VHC, es posible preparar por separado dispersiones sólidas de cada ingrediente activo individual y luego mezclar las dispersiones sólidas opcionalmente molidas o trituradas antes de la compactación. El Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D (una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y otro u otros ingredientes activos también se pueden preparar de la misma dispersión sólida, opcionalmente moler y/o mezclar con otros aditivos y a continuación comprimir en comprimidos.

Se puede emplear al menos un aditivo seleccionado a partir de reguladores de flujo, aglutinantes, lubricantes, cargas, disgregantes o plastificantes en la compresión de la dispersión sólida. Estos aditivos se pueden mezclar con la dispersión sólida triturada o molida antes de la compactación. Los disgregantes promueven una rápida desintegración del comprimido en el estómago y mantienen los gránulos liberados separados entre sí. Ejemplos no limitantes de disgregantes adecuados son polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada o croscarmelosa sódica. Ejemplos no limitantes de cargas adecuadas (también denominadas agentes de carga) son monohidrato de lactosa, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicell), silicatos, en particular dióxido de silicio, óxido de magnesio, talco, almidón de patata o de maíz, Isomalt o

poli(alcohol vinílico). Ejemplos no limitantes de reguladores de flujo adecuados incluyen sílice altamente dispersa (por ejemplo, sílice coloidal tal como Acrosil) y grasas o ceras animales o vegetales. Ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen polietilenglicol (por ejemplo, que tiene un peso molecular de 1000 a 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearilfumarato de sodio y similares.

- 5 También se pueden utilizar otros diversos aditivos en la preparación de una composición sólida de la presente invención, por ejemplo, colorantes tales como colorantes azoicos, pigmentos orgánicos o inorgánicos tales como óxido de aluminio o dióxido de titanio, o colorantes de origen natural; estabilizantes tales como antioxidantes, estabilizadores de luz, captadores de radicales, estabilizadores contra un ataque microbiano.

- 10 Las composiciones sólidas de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención pueden contener varias capas, por ejemplo, comprimidos laminados o multicapa. Pueden estar en forma abierta o cerrada. Las "formas de dosificación cerradas" son aquellas en las que una capa está completamente rodeada por al menos otra capa.

Con el fin de facilitar la ingesta de una forma de dosificación sólida, es ventajoso conferir a la forma de dosificación una forma apropiada. Los comprimidos grandes que se pueden tragar cómodamente son, por lo tanto, preferiblemente alargados en lugar de tener forma redonda.

- 15 Un recubrimiento de película sobre el comprimido contribuye adicionalmente a facilitar la ingesta. Un recubrimiento de película también mejora el sabor y proporciona un aspecto elegante. El recubrimiento de película por lo general incluye un material polimérico formador de película, tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede comprender además un plastificante, por ejemplo, polietilenglicol, un agente tensioactivo, por ejemplo, polisorbatos, y, opcionalmente, un pigmento, por ejemplo, dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento de película puede comprender también talco como anti-adherente. Preferiblemente, el recubrimiento de película representa menos del 5% en peso de una composición farmacéutica de la presente invención.

- 20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos de empleo de composiciones sólidas de la presente invención para tratar una infección por VIH. Los métodos comprenden administrar una composición sólida de la presente invención a un paciente que lo requiere. Una composición sólida de la presente invención se puede administrar ya sea sola, o en combinación con uno o varios otros agentes anti-VHC, tales como los descritos anteriormente. La dosis inhibitoria específica para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores que incluyen la gravedad de la infección por VHC; la actividad del o de los ingredientes activos en el paciente concreto; la composición sólida específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración y la tasa de excreción; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados de manera combinada o coincidente con el Compuesto I_A, I_B, I_C o I_D; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

- 25 En una realización, un método de la presente invención comprende administrar a un paciente que lo requiere una composición sólida de la presente invención y al menos otro agente anti-VHC, en donde dicho otro agente anti-VHC se selecciona a partir de inhibidores de la polimerasa de VHC (por ejemplo, inhibidores de la polimerasa del VHC de tipo nucleósido o no nucleósido), inhibidores de la proteasa de VHC, inhibidores de la helicasa de VHC, inhibidores de CD81, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del sitio interno de entrada al ribosoma o inhibidores de NS5A de VHC. Preferiblemente, dicho otro agente anti-VHC es un inhibidor de la polimerasa de VHC (por ejemplo, un inhibidor de la polimerasa del VHC de tipo nucleósido o no nucleósido) o un inhibidor de la proteasa de VHC. También preferiblemente, dicho otro agente anti-VHC es un interferón o ribavirina, o preferiblemente una combinación de los mismos. El interferón es preferiblemente interferón α y, más preferiblemente, interferón α pegilado tal como PEGASYS (peginterferón alfa-2a). La administración de una composición sólida de la presente invención y otro u otros agentes anti-VHC puede ser concurrente o secuencial.

- 40 La presente invención también incluye el uso de una composición sólida de la presente invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento de una infección por VHC.

45 Debe entenderse que las realizaciones descritas anteriormente y los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, no de limitación.

Ejemplo 1

- 50 El compuesto I_A se extruyó usando extrusión de masa fundida. Se prepararon dos productos extruidos y a continuación se molieron y se introdujeron en cápsulas. El primer producto extruido contenía el Compuesto I_A, copovidona y vitamina E TPGS en una relación en peso de 5:88:7 (en lo sucesivo, Formulación 1). El segundo producto extruido contenía el Compuesto I_A, copovidona y monolaurato de sorbitán en una relación en peso de 5:90:5 (en lo sucesivo, Formulación 2). Las mezclas de extrusión se prepararon mediante el uso de un mortero y una mano de mortero. Ambas formulaciones se extruyeron a 140°C. Las hebras extruidas obtenidas se molieron y las fracciones de más de 0,2 mm se combinaron con 100 mg de manitol/sílice coloidal (99:1) y a continuación se introdujeron en cápsulas. Cada una de estas cápsulas de producto extruido contenía 5 mg de Compuesto I_A.

Ejemplo 2

El perfil farmacocinético de cada formulación descrita en el Ejemplo 1 se evaluó en perros después de una única administración oral (PO) de la formulación. Cuatro perros (dos perros macho y dos hembra) se utilizaron en este estudio. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche y recibieron alimentos 30 min antes de la dosificación y durante toda la duración del estudio. Las muestras de plasma se recogieron a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas de la administración de la dosis. Las muestras de plasma se analizaron para el Compuesto I_A por medio de LC-MS/MS. AUC_{0-inf} y C_{máx} se normalizaron a una dosis de 0,5 mg/kg de Compuesto I_A.

Los valores de AUC_{0-inf} normalizados para la dosis media de Compuesto I_A eran 512,2 y 432,0 ng·h/ml, a una dosis de 0,5 mg/kg en las Formulaciones 1 y 2, respectivamente. Los valores de C_{máx} normalizados para la dosis media de Compuesto I_A eran 36,1 y 15,2 ng/ml a una dosis de 0,5 mg/kg en las Formulaciones 1 y 2, respectivamente.

Ejemplo 3

El compuesto I_A se mezcló con polímeros hidrófilos y agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables en diversas relaciones y se disolvió en un disolvente orgánico (acetona o mezclas de acetona/agua). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~75°C) y vacío, usando un evaporador rotatorio Genevac o un vaporizador giratorio Buchi. Las dispersiones sólidas del Compuesto I_A con varios niveles de carga de fármaco y empleando diferentes agentes tensioactivos o polímeros, se tamizaron a través de un tamiz de malla 30 para reducir el tamaño de partícula. Las muestras de la dispersión sólida resultantes se utilizaron para una caracterización amorfa por medio de difracción de polvo de rayos X (PXRD), estabilidad química, ensayo de disolución *in vitro* y estudios de biodisponibilidad en perros.

Para los estudios de biodisponibilidad en perros, el polvo de la dispersión sólida se mezcló con otros excipientes y se comprimió en comprimidos para lograr resistencias de 0,5 mg, 5,0 mg y 25,0 mg. Para los estudios de disolución *in vitro*, se evaluó la liberación del Compuesto I_A.

Los polímeros hidrófilos empleados eran copovidona, Soluplus, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP) e hidroxipropil metilcelulosa de grado E5 (HPMC-E5). Los agentes tensioactivos empleados eran vitamina E TPGS y Cremophor RH40. La cantidad de agente o agentes tensioactivos en cada dispersión sólida no era mayor del 10% en peso y la cantidad de Compuesto I_A en cada dispersión sólida variaba de 5 a 20% en peso.

Todas las dispersiones sólidas mostraron que el Compuesto I_A estaba en una forma amorfa, tal como se indicaba por sus patrones de PXRD. Se evaluaron las dispersiones sólidas que contenían copovidona para determinar la estabilidad y mostraron estabilidad química después de 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa en estudios de placas cerradas. Estas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida.

Ejemplo 4

Una formulación de dispersión sólida se preparó utilizando el secado por pulverización para producir un polvo de dispersión sólida del Compuesto I_A amorfo, dentro de una matriz de polímero. El polvo secado por pulverización contenía 10% en peso del Compuesto I_A, 85% en peso de copovidona y 5% en peso de vitamina E TPGS. Se utilizaron acetona y agua en una relación de 9:1 como disolvente para el secado por pulverización.

El polvo secado por pulverización se secó adicionalmente a vacío para eliminar el disolvente residual. El polvo secado a vacío se mezcló con celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio y opcionalmente croscarmelosa sódica. A continuación, esta mezcla se comprimió en una forma de dosificación de comprimidos final.

Ejemplo 5

El Compuesto I_B se formuló usando extrusión en estado fundido, así como secado por pulverización. Ambas formulaciones contenían 10% de Compuesto I_B, 82% de copovidona, 2% de vitamina E TPGS, 5% de lauroglicol FCC y 1% de Aerosil 200 y se procesaron adicionalmente en comprimidos. Ambas formas se sometieron a ensayo en una prueba de estabilidad acelerada durante más de 4 semanas. El estudio farmacocinético en perros mostró una excelente biodisponibilidad del Compuesto I_B.

Ejemplo 6

El Compuesto I_C se mezcló con copovidona con una carga de fármaco del 10% y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío. Las dispersiones sólidas amorfas resultantes se caracterizaron por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación de Compuesto I_C se evaluó a partir de dispersiones sólidas amorfas anteriores en tampón fosfato a pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

La dispersión sólida mostraba que el Compuesto I_C estaba en una forma amorfa, como se indicó por medio de PLM. Esas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto I_C en

estado amorfo puro.

Ejemplo 7

El Compuesto I_C se mezcló con copovidona y vitamina E TPGS con una carga de fármaco del 10% y 20%, respectivamente y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío (evaporación rotatoria u horno a vacío). La dispersión sólida del Compuesto I_C con un nivel de carga de fármaco del 10%, se molió en partículas finas utilizando una mano de mortero y un mortero y luego se caracterizó por medio de difracción de polvo de rayos X (PXRD), DSC y TGA y una prueba de disolución *in vitro*. La dispersión sólida amorfa resultante con un 20% de carga de fármaco, también se caracterizó por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_C desde las dispersiones sólidas amorfas anteriores se evaluó en tampón fosfato a pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

Ambas dispersiones sólidas mostraron que el Compuesto I_C estaba en forma amorfa, como se indicó por medio de PXRD, DSC o PLM. Esas dispersiones sólidas mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto I_C en estado amorfo puro.

15 Ejemplo 8

El Compuesto I_C se mezcló con copovidona y Tween 80 o Cremophor RH40 con una carga de fármaco del 10% y 20%, respectivamente y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío. Las dispersiones sólidas amorfas resultantes se caracterizaron por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_C a partir de dispersiones sólidas amorfas anteriores se evaluó en tampón fosfato a pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

Las cuatro dispersiones sólidas mostraron que el Compuesto I_C estaba en forma amorfa, como se indicó por medio de PLM. Esas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto I_C en estado amorfo puro.

25 Ejemplo 9

El Compuesto I_C se mezcló con copovidona y vitamina E TPGS y lauroglicol FCC con una carga de fármaco del 10% y 20%, respectivamente y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío. Las dispersiones sólidas amorfas resultantes se caracterizaron por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_C a partir de dispersiones sólidas amorfas anteriores se evaluó en tampón fosfato a pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

Ambas dispersiones sólidas mostraron que el Compuesto I_C estaba en forma amorfa, como se indicó por medio de PLM. Esas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto I_C en estado amorfo puro.

35 Ejemplo 10

El Compuesto I_C se mezcló con Soluplus y la vitamina E TPGS o Tween 80 o Cremophor RH40 con una carga de fármaco del 10% y 20%, respectivamente y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío. Las dispersiones sólidas amorfas resultantes se caracterizaron por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_C a partir de dispersiones sólidas amorfas anteriores se evaluó en tampón fosfato a pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

Las seis dispersiones sólidas mostraron que el Compuesto I_C estaba en forma amorfa, como se indicó por medio de PLM. Esas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto I_C en estado amorfo puro.

45 Ejemplo 11

El Compuesto I_C se mezcló con Soluplus (un copolímero de injerto de polietilenglicol, polivinil caprolactama y poli(acetato de vinilo)) y vitamina E TPGS y lauroglicol FCC con una carga de fármaco del 10% y 20%, respectivamente y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío. Las dispersiones sólidas amorfas resultantes se caracterizaron por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_C a partir de dispersiones sólidas amorfas anteriores se evaluó en tampón fosfato pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

Ambas dispersiones sólidas mostraron que el Compuesto I_C estaba en forma amorfa, como se indicó por medio de PLM. Esas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto

I_C en estado amorfo puro.

Ejemplo 12

Una formulación de dispersión sólida se preparó utilizando el secado por pulverización para producir un polvo de dispersión sólida del Compuesto I_C amorfo, dentro de una matriz de polímero. El polvo secado por pulverización contenía 10% en peso de Compuesto I_C, 85% en peso de copovidona y 5% en peso de vitamina E TPGS. El metanol se utilizó como disolvente para el secado por pulverización. El polvo secado por pulverización se secó adicionalmente a vacío para eliminar adicionalmente el disolvente residual. La dispersión sólida amorfa seca se caracterizó por medio de difracción de polvo de rayos X (PXRD), DSC y TGA.

La dispersión sólida mostraba que el Compuesto I_C estaba en forma amorfa, tal como se indicó por cualquiera entre PXRD y DSC.

Ejemplo 13

El Compuesto I_D se mezcló con copovidona con una carga de fármaco del 10% y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío. Las dispersiones sólidas amorfas resultantes se caracterizaron por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y con una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_D a partir de las dispersiones sólidas amorfas anteriores se evaluó en tampón fosfato a pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

La dispersión sólida mostraba que el Compuesto I_C estaba en forma amorfa, como se indicó por medio de PLM. Esas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto I_D en estado amorfo puro.

Ejemplo 14

El Compuesto I_D se mezcló con copovidona y vitamina E TPGS o Tween 80 o Cremophor RH40 con una carga de fármaco del 10% y 20%, respectivamente y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío. Las dispersiones sólidas amorfas resultantes se caracterizaron por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y con una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_D a partir de las dispersiones sólidas amorfas anteriores se evaluó en tampón fosfato a pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

Las seis dispersiones sólidas mostraron que el Compuesto I_D estaba en forma amorfa, como se indicó por medio de PLM. Esas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto I_D en estado amorfo puro.

Ejemplo 15

El Compuesto I_D se mezcló con copovidona y vitamina E TPGS y lauroglicol FCC con una carga de fármaco del 10% y 20%, respectivamente y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío. Las dispersiones sólidas amorfas resultantes se caracterizaron por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y con una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_D a partir de dispersiones sólidas amorfas anteriores se evaluó en tampón fosfato a pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

Ambas dispersiones sólidas mostraron que el Compuesto I_D estaba en forma amorfa, como se indicó por medio de PLM. Esas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto I_D en estado amorfo puro.

Ejemplo 16

El Compuesto I_D se mezcló con Soluplus y vitamina E TPGS o Tween 80 o Cremophor RH40 con una carga de fármaco del 10% y 20%, respectivamente y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío. Las dispersiones sólidas amorfas resultantes se caracterizaron por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y con una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_D a partir de dispersiones sólidas amorfas anteriores se evaluó en tampón fosfato a pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

Las seis dispersiones sólidas mostraron que el Compuesto I_D estaba en forma amorfa, como se indicó por medio de PLM. Esas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto I_D en estado amorfo puro.

Ejemplo 17

El Compuesto I_D se mezcló con Soluplus y vitamina E TPGS y lauroglicol FCC con una carga de fármaco del 10% y

20%, respectivamente y se disolvió en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol). El disolvente se retiró después del sistema con calor (~40°C) y vacío. Las dispersiones sólidas amorfas resultantes se caracterizaron por medio de microscopía de luz polarizada (PLM) y con una prueba de disolución *in vitro*. Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_D a partir de dispersiones sólidas amorfas anteriores se evaluó en tampón fosfato a pH 6,8 mediante una sonda de inmersión con UV *in situ* y un ensayo HPLC.

Ambas dispersiones sólidas mostraron que el Compuesto I_D estaba en forma amorfa, como se indicó por medio de PLM. Esas dispersiones sólidas también mostraron una tasa de disolución rápida en comparación con el Compuesto I_D en estado amorfo puro.

Ejemplo 18

La granulación de una formulación que contenía 15% de Compuesto I_B, 7,1% de lauroglicol FCC, 2,9% de vitamina E TPGS y 75% de copovidona se llevó a cabo utilizando un molino de laboratorio. Los excipientes líquidos tales como lauroglicol FCC se granularon con la materia prima sólida, se almacenaron en el refrigerador durante la noche para el ajuste y se mezclaron de nuevo. Las mezclas resultantes se utilizaron directamente para la extrusión. La extrusión se llevó a cabo en una extrusora de doble tornillo a pequeña escala (velocidad de rotación de 80 rpm) a una temperatura de 140°C. La recuperación de fármaco y el análisis de pureza después del procesamiento se evaluaron mediante un ensayo HPLC. La dispersión sólida se caracterizó por medio de DSC y microscopía de luz polarizada (PLM). Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación de Compuesto I_B desde la dispersión sólida amorfa anterior se evaluó en tampón fosfato a pH 6,8 mediante un ensayo HPLC.

Un análisis DSC y PLM de la dispersión sólida reveló que el Compuesto I_B estaba en forma amorfa y mostraba una degradación insignificante después del procesamiento a alta temperatura. La dispersión sólida mostraba una tasa de disolución rápida a pH 6,8.

Resultó que el Compuesto I_B se puede procesar a través de una extrusión en estado fundido a temperaturas tan altas como aproximadamente 170°C, que es mucho más alta que la temperatura de degradación de la sustancia farmacológica de aproximadamente 130°C sin un aumento de la degradación API.

Ejemplo 19

El Compuesto I_B se formuló usando extrusión en estado fundido, así como secado por pulverización. Ambas formulaciones incluyen 10% de Compuesto I_B, 82% de copovidona, 5% de lauroglicol FCC, 2% de vitamina E TPGS y 1% de Aerosil 200. La preparación del granulado para la extrusión en estado fundido se realizó usando un molino de laboratorio. Los excipientes líquidos tales como lauroglicol FCC se granularon con la materia prima sólida, almacenada en el refrigerador durante la noche para el ajuste y se mezclaron de nuevo. Las mezclas resultantes se utilizaron directamente para la extrusión. La extrusión se llevó a cabo en una extrusora de doble tornillo a pequeña escala (velocidad de rotación de 80 rpm) a una temperatura de 150°C. La dispersión sólida amorfa resultante se caracterizó por medio de DSC y microscopía de luz polarizada (PLM). Para los estudios de disolución *in vitro*, la liberación del Compuesto I_B desde la dispersión sólida amorfa anterior se evaluó en tampón de fosfato a pH 6,8 mediante un ensayo HPLC.

Para el secado por pulverización, la misma composición tal y como se aplicó para la extrusión en estado fundido se disolvió en una mezcla de alcohol isopropílico/agua, proporcionando una formulación de solución de alimentación de 2% de Compuesto I_B, 16,4% de copovidona, 1% de lauroglicol FCC, 0,4% de vitamina E TPGS, 0,2% de Aerosil 200, 70% de alcohol isopropílico y 10% de agua DI. La dispersión sólida se preparó usando una secadora por pulverización a una temperatura de entrada de 110°C y un vaporizador giratorio para el secado posterior a 40°C y 40 mbar abs. para eliminar los disolventes restantes. La dispersión sólida secada por medio de pulverización se sometió a ensayo para determinar el contenido en disolvente residual.

Las dispersiones sólidas obtenidas se comprimieron cada una en un comprimido de 100 mg mediante la aplicación de un procedimiento de mezcla directa/compresión directa de 50% de dispersión sólida, 28% de Avicel 102, 14% de Di-CAFOS A, 5% de croscarmelosa sódica, 1% de Aerosil 200 y 2% de estearil fumarato de sodio.

El estudio farmacocinético en perros mostró una excelente biodisponibilidad del Compuesto I_B en el secado por pulverización, así como en la forma de comprimido por extrusión en fusión, en comparación con la administración *in vivo* de una formulación líquida de referencia del Compuesto I_B. Los comprimidos comprimidos de ambas formas no mostraron una degradación del Compuesto I_B cuando se almacenaban a 40°C y 75% de humedad rel. durante 4 semanas. El comportamiento de la disolución, así como la temperatura de transición vítrea permanecen constantes.

El Compuesto I_B también se formuló en una dispersión sólida con otros agentes tensioactivos tales como Tween 80 o Cremophor RH40.

La descripción anterior de la presente invención proporciona una ilustración y descripción, pero no pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la precisa dada a conocer. Son posibles modificaciones y variaciones de cara a las enseñanzas anteriores o se pueden adquirir a partir de la puesta en práctica de la invención. Por lo tanto, se observa que el alcance de la invención se define por las reivindicaciones y sus equivalentes.

Las realizaciones siguientes, enumeradas como puntos 1 a 23, son realizaciones de la invención:

1. Una composición sólida que comprende

(1) un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma amorfa,

(2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable; y

5 (3) opcionalmente un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable,

en donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenil))bis(azanediil)bis(oxometil))bis(pirrolidin-2,1-diil)bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (Compuesto I_A),

10 [(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo (Compuesto I_B),

15 {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (Compuesto I_C), y

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (Compuesto I_D).

2. La composición del punto 1, que comprende una dispersión sólida que incluye:

20 (1) dicho compuesto o una sal del mismo, y

(2) dicho polímero.

3. La composición del punto 2, en la que dicho polímero tiene una T_g de al menos 50°C.

4. La composición del punto 3, que comprende además dicho agente tensioactivo.

5. La composición del punto 4, en la que dicha dispersión sólida comprende dicho agente tensioactivo.

25 6. La composición del punto 4, en la que dicho polímero es un homopolímero o copolímero de N-vinilpirrolidona.

7. La composición del punto 4, en la que dicho polímero es copovidona.

8. La composición del punto 7, en la que dicho agente tensioactivo es succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.

30 9. La composición del punto 7, en la que dicho agente tensioactivo es una combinación de succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 y monolaurato de propilenglicol.

10. La composición del punto 7, en la que dicho agente tensioactivo es mono laurato de sorbitán.

11. La composición del punto 4, en la que dicha dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa.

35 12. La composición del punto 4, en la que dicha dispersión sólida es una solución sólida que comprende dicho agente tensioactivo.

13. La composición del punto 1, que comprende además otro agente anti-VHC.

14. La composición del punto 1, que comprende además un inhibidor de la proteasa de VHC.

15. La composición del punto 1, que comprende además un inhibidor de la polimerasa de VHC.

16. La composición del punto 4, en la que dicho compuesto es el Compuesto I_A.

40 17. La composición del punto 4, en la que dicho compuesto es el Compuesto I_B.

18. La composición del punto 4, en la que dicho compuesto es el Compuesto I_C.

19. La composición del punto 4, en la que dicho compuesto es el Compuesto I_D.

20. Un procedimiento para la preparación de la composición del punto 1, que comprende la disolución de dicho compuesto o sal en un disolvente.

21. El procedimiento del punto 20, en el que dicho disolvente es dicho polímero.

5 22. Un método para el tratamiento del VHC que comprende administrar la composición del punto 1 a un paciente que lo requiere.

23. El método del punto 22, que comprende administrar otro agente anti-VHC a dicho paciente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida para uso en un método de tratamiento de una infección por VHC, comprendiendo dicha composición

(1) un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma amorfa,

5 (2) un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable; y

(3) opcionalmente un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable,

en donde dicho compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

10 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azanediil)bis(oxometilen)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo (Compuesto I_A),

[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (Compuesto I_B),

15 {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-(2-[(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (Compuesto I_C) y

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo (Compuesto I_D) y

20 en donde dicho compuesto o sal y dicho polímero están en una dispersión sólida.

2. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde dicho polímero tiene una T_g de al menos 50°C.

3. La composición para el uso según la reivindicación 2, en donde dicha composición comprende además dicho agente tensioactivo.

25 4. La composición para el uso según la reivindicación 3, en donde dicha dispersión sólida comprende dicho agente tensioactivo.

5. La composición para el uso según la reivindicación 3, en donde dicho polímero es un homopolímero o un copolímero de N-vinilpirrolidona.

6. La composición para el uso según la reivindicación 3, en donde dicho polímero es copovidona.

30 7. La composición para el uso según la reivindicación 6, en donde dicho agente tensioactivo es succinato de D-alfatocoferil polietilenglicol 1000.

8. La composición para el uso según la reivindicación 3, en donde dicha dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa.

9. La composición para el uso según la reivindicación 3, en donde dicha dispersión sólida es una solución sólida que comprende dicho agente tensioactivo.

35 10. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende además otro agente anti-VHC.

11. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende además un inhibidor de la proteasa de VHC.

40 12. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende además un inhibidor de la polimerasa de VHC.

13. La composición para el uso según la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es el Compuesto I_A.

14. La composición para el uso según una de las reivindicaciones 1-12, en donde dicho compuesto es el Compuesto I_A.

45 15. La composición para el uso según la reivindicación 7, en donde dicha dispersión sólida comprende dicho agente tensioactivo y dicho compuesto es el Compuesto I_A.

16. La composición para el uso según la reivindicación 15, en donde dicha dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa.