(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 727 577**

(51) Int. CI.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2005 E 16198994 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3165220**

(54) Título: **Composición farmacéutica que contiene un agente antinucleante**

(30) Prioridad:

03.12.2004 US 632859 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2019

(73) Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

(72) Inventor/es:

ARTINO, LAURA, M.;
CRUANES, MARIA, T.;
XU, WEI y
ZHU, HONGGANG

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Composición farmacéutica que contiene un agente antinucleante

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración oral que comprenden la sal de un producto farmacológico y un agente antinucleante, donde la sal del fármaco tiende a convertirse en una forma menos soluble (por ejemplo, una forma neutra, no salina) bajo las condiciones de pH encontradas en el estómago o el tracto intestinal.

Antecedentes de la invención

Los fármacos administrados por vía oral con una solubilidad acuosa relativamente pobre pueden exhibir una absorción pobre en el tracto gastrointestinal. La solubilidad de tales fármacos a menudo puede mejorarse administrando los fármacos en forma de sales. Por otro lado, algunas sales de fármacos tienen una solubilidad relativamente alta en ciertas condiciones de pH, pero se convierten en formas menos solubles cuando cambia el pH. Las sales básicas, por ejemplo, pueden ser comparativamente solubles en medios acuosos neutros o básicos, pero pueden convertirse en una forma menos soluble en condiciones ácidas. Cuando tales sales de fármacos se administran por vía oral, su solubilidad puede perderse o reducirse significativamente en las condiciones ácidas que se encuentran normalmente en el estómago, lo que conduce nuevamente a una mala absorción del fármaco en la circulación sistémica. Por otro lado, las sales ácidas pueden ser comparativamente solubles en medios fuertemente ácidos (por ejemplo, pH <4), pero convertirse en una forma menos soluble en condiciones menos ácidas (por ejemplo, un pH de aproximadamente 5 o superior). En consecuencia, la administración oral de estas sales farmacológicas puede dar como resultado una solubilidad suficiente en el estómago, pero una solubilidad inadecuada en el ambiente menos ácido del tracto intestinal, lo que lleva a una absorción general deficiente.

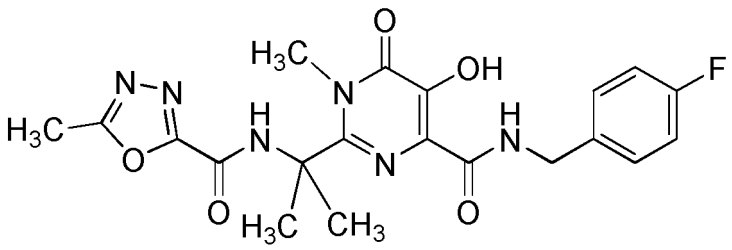
En algunos casos, el problema se puede superar administrando una mayor cantidad de la sal del fármaco (por ejemplo, aumentando el tamaño y/o la frecuencia de la dosis), de manera que una cantidad efectiva del fármaco pueda entrar en circulación y llegar al sitio seleccionado(s) en el cuerpo. Un inconveniente de este enfoque es que es un desperdicio de fármaco. Otro inconveniente es que el aumento de la frecuencia de la dosis puede llevar a un incumplimiento involuntario o intencional del paciente con el régimen farmacológico. En algunos casos, el problema de la insolubilidad es tan grave que la administración oral no es una opción práctica. En consecuencia, existe la necesidad de nuevos medios que proporcionen la administración oral eficiente y eficaz de tales fármacos y sales de fármacos.

Los inhibidores de la integrasa del VIH son conocidos en la técnica. Por ejemplo, el documento WO 03/035077 se refiere a inhibidores de la carboxamida de hidroxipirimidinona *N*-sustituidos de la integrasa del VIH y su uso en la prevención y el tratamiento de la infección por VIH.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración oral que incluyen una sal de compuesto farmacológico que se convierte en una forma menos soluble del fármaco en ciertas condiciones ácidas.

Más particularmente, la presente invención incluye una composición farmacéutica para administración oral como una dosis sólida, que comprende: (a) del 0,5 al 20 % en peso de un agente antinucleante que comprende hidroxialquilcelulosa, y (b) una cantidad efectiva del 5 al 75 % en peso de una sal de potasio del Compuesto A, donde el Compuesto A es:



y que además comprende un diluyente, un disgregante y un lubricante.

Una composición farmacéutica para administración oral como una "dosis sólida" significa una composición farmacéutica que se administra por vía oral en cualquier forma sólida conveniente que incluye, pero sin limitación a polvos, gránulos, píldoras, cápsulas rellenas de polvo, cápsulas rellenas de polvo y comprimidos.

La expresión "pH relevante para el aparato digestivo" (o "pH relevante para el GI") se refiere a un medio acuoso en fase líquida que tiene un pH que es inferior a aproximadamente 8. La expresión "pH nativo" se refiere al pH resultante de la disolución del fármaco en agua en ausencia de tampón. El pH relevante para GI puede ser un pH ácido, donde la expresión "pH ácido" se refiere a un medio acuoso en fase líquida que tiene un pH que es menor que 7. El pH relevante para el GI, el pH ácido y el pH nativo, por supuesto, se miden a la misma temperatura, que normalmente es la temperatura fisiológica (por ejemplo, 37 ºC para los seres humanos).

La conversión del fármaco a una forma menos soluble se refiere a cualquier cambio químico o no químico en la forma del fármaco provocado por la introducción de la forma del fármaco de partida (en este caso una sal del fármaco) a un medio acuoso que tiene un pH relevante para GI (por ejemplo, un pH ácido) que difiere del pH nativo del fármaco. La conversión puede ser un cambio impulsado por el pH en el estado de ionización del fármaco (por ejemplo, la conversión de una forma ionizada, soluble del fármaco a una forma insoluble de carga neutra), o puede ser un cambio físico en el fármaco (por ejemplo, un cambio en su estado de hidratación) con o sin un cambio acompañante en la ionización.

Las sales del compuesto farmacológico descrito incluyen, por ejemplo, aquellas que tienen un pH nativo en el intervalo neutro o básico y que se convierten en una forma menos soluble en un medio acuoso en fase líquida que tiene un pH de menos de aproximadamente 5 (por ejemplo, un pH en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5), como el medio que se encuentra normalmente en el estómago humano. La administración oral de tal sal de fármaco a un sujeto humano puede resultar en una absorción relativamente pobre y, por lo tanto, baja biodisponibilidad oral como resultado de la conversión de la sal a una forma comparativamente insoluble (por ejemplo, la desproporción de una sal fenóxido de metal con la formación del fenol libre) en las condiciones ácidas encontradas en el estómago. Otras sales de fármaco descritas incluyen, por ejemplo, aquellas sales que tienen un pH nativo fuertemente ácido y que se convierten en una forma menos soluble en un medio acuoso en fase líquida que tiene un pH en un intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. Tales sales administradas por vía oral pueden convertirse en formas relativamente insolubles, poco absorbidas en las condiciones débilmente ácidas (es decir, con un pH de 6 a menos de 7) a condiciones neutras o débilmente básicas (pH de 7 a aproximadamente 8) encontradas en el tracto intestinal. La presente invención resuelve estos problemas formulando la sal con un agente antinucleante. Las formulaciones orales de la presente invención que contienen un agente antinucleante han mostrado una solubilidad mejorada en los ensayos de disolución *in vitro* y una farmacocinética (PK) mejorada en estudios con animales en comparación con formulaciones análogas que no contienen el agente antinucleante. Las formulaciones orales de la presente invención también han exhibido PK adecuada en seres humanos. Sin desear estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que el agente antinucleante puede inhibir y/o retrasar suficientemente la precipitación (o, dicho de otra manera, puede proporcionar una sobresaturación prolongada) del compuesto farmacológico en las condiciones ácidas del estómago o condiciones de pH del intestino, para permitir que el fármaco se absorba más eficientemente en la circulación.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es el patrón de difracción de rayos X en polvo para la sal de potasio del Compuesto A según se prepara en el Ejemplo 2.
La Figura 2 es la curva DSC para la sal de potasio del Compuesto A tal como se preparó en el Ejemplo 2.

Descripción detallada de la invención

Las sales de compuesto fármaco que pueden beneficiarse de la incorporación en una composición farmacéutica de la presente invención (es decir, aquellas que se convierten en una forma menos soluble en ciertas condiciones de pH) pueden identificarse midiendo la solubilidad del fármaco en función del pH para determine si hay una disminución de la solubilidad en las condiciones de pH de interés en relación con la solubilidad del fármaco a su pH nativo. Se puede usar la siguiente prueba: El fármaco se añade a una serie de soluciones acuosas tamponadas que cubren a intervalos adecuados un rango de pH que está por encima y por debajo del pKa(s) del fármaco, el pH nativo y representativo de las condiciones fisiológicas. El fármaco puede añadirse a cada solución tampón con agitación durante un período de tiempo suficiente para lograr condiciones de equilibrio sin comprometer la estabilidad o, como alternativa, por un período de tiempo relevante a los tiempos de residencia en el tracto GI y, preferentemente, a 37 ºC. El fármaco se añade hasta un punto más allá del cual el sólido no se disuelve más. La suspensión se filtra y la concentración de la solución transparente resultante se analiza (por ejemplo, mediante métodos espectroscópicos y/o HPLC) para determinar la concentración real del fármaco en solución a cada pH investigado. Se puede esperar un aumento o disminución de la solubilidad si hay un cambio de ionización impulsado por el pH en la molécula.

Se entiende que las sales de compuestos farmacológicos empleadas en composiciones farmacéuticas abarcadas por la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del compuesto precursor y que no es indeseable desde el punto de vista biológico o de otro tipo (por ejemplo, no es tóxica ni perjudicial para el receptor). Las sales adecuadas incluyen sales básicas (también denominadas aquí sales básicas); es decir, sales formadas por reacción del compuesto fármaco con una base, incluyendo, por ejemplo, sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales de

metal alcalinotérreo (por ejemplo, sales de calcio o de magnesio) y sales de amonio. Las sales de metales alcalinos de los compuestos pueden formarse tratando el compuesto disuelto en un disolvente adecuado con una solución acuosa del hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOH o KOH). Las sales adecuadas también incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido benzoico.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinar los ingredientes especificados.

La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico. La cantidad efectiva puede ser una "cantidad terapéuticamente efectiva" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. La cantidad eficaz puede ser una "cantidad terapéuticamente efectiva" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o la afección que se está tratando. Cuando el compuesto farmacológico inhibe la acción de una enzima (por ejemplo, integrasa del VIH, ver más adelante), el término también se refiere a la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la enzima y, por lo tanto, obtener la respuesta que se busca (es decir, una "cantidad efectiva de inhibición ").

Los agentes antinucleantes adecuados para su uso con una sal particular de un compuesto farmacológico pueden identificarse realizando pruebas de solubilidad con la sal en las condiciones de pH apropiadas (por ejemplo, un medio acuoso tamponado a un pH adecuado y mantenido a temperatura ambiente de 20 a 25 ºC -- o fisiológico -- 37 ºC -- temperatura) en presencia y ausencia de un agente antinucleante particular, donde la exposición de la sobresaturación prolongada del compuesto en presencia del agente antinucleante indica la idoneidad del agente. Las pruebas se pueden realizar con un solo agente antinucleante en una serie de concentraciones para encontrar una concentración adecuada para pruebas adicionales. Las pruebas también se pueden llevar a cabo con una serie de agentes, cada uno a la misma concentración o serie de concentraciones, para seleccionar uno o más agentes para una selección adicional mediante pruebas adicionales *in vitro*y/o estudios de PK *in vivo*.

Una prueba de solubilidad adecuada para una sal de fármaco caracterizada por un pH nativo en el intervalo de pH neutro o básico y por conversión a una forma menos soluble en condiciones altamente ácidas es la siguiente: Se introduce una solución no tamponada de la sal del compuesto farmacológico (5 a 10 ml) en un recipiente de disolución USP II (es decir, un recipiente de disolución equipado con una paleta de agitación conectada por un eje de agitación a un motor de velocidad variable) que contiene una solución tampón (pH = 2-4; 500 a 900 ml) equilibrado a 37 ºC con o sin un agente antinucleante, donde la concentración total inicial del fármaco en el recipiente de disolución es de aproximadamente 5x a 10x la solubilidad en equilibrio del fármaco neutro en el tampón. La solución se agita (por ejemplo, 50 rpm) y puede volverse turbia debido a la precipitación de la forma neutra del fármaco. Las muestras se eliminan del medio en intervalos de tiempo periódicos (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos) y se filtran (filtro de 0,2 µm). El filtrado se diluye con un disolvente adecuado en el cual la solubilidad del fármaco es mayor que la concentración total inicial del fármaco en los medios. La concentración del fármaco en la muestra de solución diluida se determina luego mediante análisis por HPLC o espectrofotometría UV. Los gráficos de la solubilidad del fármaco en la solución tamponada en presencia y ausencia de un agente de nucleación frente al tiempo se usan para evaluar la eficacia del agente para prolongar la sobresaturación del fármaco. El uso de esta prueba se ejemplifica en el Ejemplo 4 a continuación. El mismo tipo de prueba, con un ajuste adecuado del rango de pH, se puede usar para identificar agentes antinucleantes adecuados para su uso con sales de fármacos caracterizadas por un pH nativo en el rango de pH fuertemente ácido y por conversión a una forma menos soluble en condiciones débilmente ácidas o básicas.

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica como se definió originalmente anteriormente (es decir, la composición expuesta en el Sumario de la invención) comprende un agente antinucleante que comprende un polímero soluble en agua que es una hidroxialquilcelulosa. La expresión "polímero soluble en agua" se refiere en el presente documento a un polímero que es libremente soluble en agua o que se disuelve o solubiliza en agua en una cantidad suficiente para proporcionar actividad antinucleante en composiciones de la presente invención (por ejemplo, en una cantidad de menos de 0,005 mg/ml). Las hidroxialquilcelulosas adecuadas incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los polímeros solubles en agua pueden emplearse en la presente invención individualmente o en mezclas. Se conoce en la técnica para usar los polímeros solubles en agua que se acaban de describir como agentes estabilizantes en formulaciones farmacéuticas; por ejemplo, pueden emplearse para prevenir o minimizar el asentamiento de partículas de fármaco en dispersiones antes de su administración (oral o de otro tipo) a los pacientes. En la presente invención, estos polímeros se emplean como agentes antinucleantes; es decir, su función principal es inhibir y/o retrasar la precipitación del fármaco en el estómago y/o el intestino del sujeto después de la administración oral.

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica como se ha establecido anteriormente, comprende un agente antinucleante que comprende un polímero soluble en agua de baja viscosidad. La expresión

"baja viscosidad" significa que el polímero soluble en agua produce una solución acuosa al 2 % en peso (es decir, peso de polímero/peso de agua) que tiene una viscosidad en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 centipoises (cps) a 20 ºC (1 cps = 1 mPa s). El polímero soluble en agua de baja viscosidad produce normalmente una solución al 2 % en peso que tiene una viscosidad en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 cps (por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 cps) a 20 ºC. Los polímeros solubles en agua adecuados de baja viscosidad incluyen hidroxialquilcelulosas. Las hidroxialquilcelulosas adecuadas incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los polímeros solubles en agua de baja viscosidad se pueden usar solos o en mezclas de dos o más (por ejemplo, dos o más polímeros de HPMC), en donde la mezcla de polímeros produce una solución al 2 % en peso con una viscosidad promedio en el intervalo de baja viscosidad. La viscosidad promedio de la mezcla de polímeros difiere normalmente de la viscosidad de cada polímero componente.

Para la presente invención, la composición farmacéutica como se ha establecido anteriormente, comprende un agente antinucleante que comprende una hidroxialquilcelulosa. En un aspecto de esta realización, el agente antinucleante es HPMC (o una mezcla de dos o más HPMC). Los HPMC adecuados incluyen aquellos (ya sea individualmente o en mezclas) que producen soluciones acuosas al 2 % en peso de polímero en agua con viscosidades en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 150.000 cps a 20 ºC. Los HPMC adecuados incluyen aquellos vendidos bajo la marca comercial METHOCEL® (Dow Chemical) (por ejemplo, METHOCEL grades K100LVP, K4M, K15M y K100M) y METOLOSE® (Shin-Etsu). Los HPMC adecuados también incluyen los tipos de sustitución convencionales de la farmacopea estadounidense 2208, 2906 y 2910.

Otra realización más de la presente invención es la composición farmacéutica como se expuso originalmente anteriormente, donde el agente antinucleante comprende una hidroxialquilcelulosa de baja viscosidad. En un aspecto de esta realización, el agente antinucleante es HPMC (o una mezcla de dos o más HPMC) que produce una solución acuosa al 2 % en peso con una viscosidad en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 cps a 20 ºC. En otro aspecto de esta realización, el agente antinucleante es una HPMC (o una mezcla de dos o más HPMC) que produce una solución acuosa al 2 % en peso que tiene una viscosidad en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 cps (por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 cps) a 20 ºC. En otro aspecto más, el agente antinucleante es una HPMC que tiene un contenido de hidroxipropilo de aproximadamente 7 a aproximadamente 12 % en peso, un contenido de metoxi de aproximadamente 28 a aproximadamente 30 % en peso, y una viscosidad para soluciones acuosas del 2 % en p/p de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 cps. Todavía en otro aspecto, el HPMC es el tipo de sustitución convencional de la farmacopea estadounidense 2208, 2906 o 2910, tal como HPMC 2910 (6 cps) que está disponible como PHARMACOAT de Shin-Etsu Chemical Co.

De acuerdo con la presente invención, en la composición farmacéutica como se ha establecido de manera original anteriormente o como se establece en cualquiera de las realizaciones anteriores, a sal del compuesto farmacológico se emplea en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 % en peso y el agente antinucleante se emplea en una cantidad de al menos aproximadamente 0,5 a 20 % en peso (por ejemplo, al menos aproximadamente el 1 % en peso), basado en el peso total de la composición. Los aspectos de esta realización incluyen la composición farmacéutica que se acaba de exponer, en los cuales las siguientes cantidades de la sal del compuesto farmacológico y el agente antinucleante (por ejemplo, HPMC, como un HPMC de baja viscosidad) se emplean:

% en peso de la sal de fármaco	% en peso del agente antinucleante
de aproximadamente 5 a aproximadamente 75	de aproximadamente 1 a aproximadamente 20
de aproximadamente 5 a aproximadamente 75	de aproximadamente 2 a aproximadamente 15
de aproximadamente 5 a aproximadamente 60	de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20
de aproximadamente 5 a aproximadamente 60	de aproximadamente 1 a aproximadamente 20
de aproximadamente 5 a aproximadamente 60	de aproximadamente 2 a aproximadamente 15
de aproximadamente 15 a aproximadamente 50	de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20
de aproximadamente 15 a aproximadamente 50	de aproximadamente 1 a aproximadamente 20
de aproximadamente 15 a aproximadamente 50	de aproximadamente 2 a aproximadamente 15

Otra realización de la presente invención es la composición farmacéutica tal como se expuso originalmente anteriormente o como se expone en cualquiera de las realizaciones anteriores, donde la composición se encapsula o

comprime en un comprimido.

El compuesto A es un inhibidor de la integrasa del VIH que se ha probado en un ensayo de inhibición de la integrasa en el que la transferencia de la hebra es catalizada por la integrasa recombinante, y se ha encontrado que son inhibidores activos de la integrasa del VIH. Se puede determinar la actividad de inhibición de la integrasa, por ejemplo, usando el ensayo descrito en Hazuda et al., J. Virol. 1997, 71: 7005-7011. También se ha encontrado que el compuesto A es activo en un ensayo para la inhibición de la infección aguda por VIH de células linfoides T realizada de acuerdo con Vacca et al., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 1994, 91: 4096-4100. En el documento WO 03/035077 se puede encontrar una descripción más detallada de los inhibidores de la integrasa del VIH, los métodos para su preparación y los ensayos para medir su actividad de inhibición de la integrasa y su inhibición de la replicación del VIH. Las sales básicas (por ejemplo, las sales de metales alcalinos) de estos compuestos son normalmente solubles en medios acuosos neutros o básicos (es decir, normalmente tienen un pH nativo ≥ 7), pero se convierten por desproporción en una menos soluble, forma de fenol libre en condiciones ácidas, como resultado de lo cual los compuestos pueden exhibir mala absorción y baja biodisponibilidad cuando se administran por vía oral. La formulación de las sales básicas del Compuesto A con agentes antinucleantes puede dar como resultado una biodisponibilidad oral mejorada.

De acuerdo con la presente invención, para la Composición C1 como se ha establecido anteriormente, la sal base del Compuesto I es una sal de potasio del Compuesto A. En un aspecto de esta realización, la sal de potasio del Compuesto A es sal de potasio del Compuesto A de Forma 1 cristalina, donde la sal K de la Forma 1 es una sal cristalina anhidra caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación K_α de cobre (es decir, la fuente de radiación es una combinación de radiación Cu $K_{\alpha1}$ y $K_{\alpha2}$) que comprende valores de 2Θ (es decir, reflexiones a valores 2Θ) en grados de 5,9, 12,5, 20,0, 20,6 y 25,6.

Todavía otras realizaciones de la presente invención incluyen la Composición C1 tal como se expuso originalmente anteriormente y como se expone en cualquiera de las realizaciones anteriores de la Composición C1, en la que se incorporan una o más de las siguientes características (iii) a (v):

(iii-a) el agente antinucleante comprende una hidroxialquilcelulosa (por ejemplo, una hidroxialquilcelulosa de baja viscosidad); o
(iii-b) el agente antinucleante es HPMC (por ejemplo, un HPMC de baja viscosidad como el HPMC 2910);
(iv-a) La composición C1 comprende además un diluyente, un disgregante y un lubricante;
(iv-b) La composición C1 comprende además un diluyente que es celulosa microcristalina, un disgregante que es croscarmelosa de sodio y un lubricante que es estearato de magnesio;
(v-a) La composición C1 está encapsulada;
(v-b) La composición C1 se encapsula para proporcionar una cápsula que contiene la sal base del Compuesto I en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg (por ejemplo, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 900 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg);
(v-c) La composición C1 se comprime en un comprimido; o
(v-d) La composición C1 se comprime en un comprimido que contiene la sal base del Compuesto I en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg (por ejemplo, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 900 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 10 mg a unos 400 mg).

De nuevo, se observa que cualquier referencia en este documento a una cantidad de sal del compuesto farmacológico significa la cantidad del fármaco en su forma libre, no salina. Por lo tanto, por ejemplo, una composición de comprimido que contiene sal de base del Compuesto I en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg significa una composición de comprimido que contiene una cantidad de sal de fármaco equivalente a aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg del Compuesto I precursor (fenol libre).

A menos que se indique otra cosa, los porcentajes en peso en el presente documento se basan en el peso total de todos los componentes en la composición (teniendo en cuenta que, como se ha señalado anteriormente, el porcentaje en peso del compuesto de sal de fármaco se expresa como el porcentaje en peso del fármaco precursor).

Como se ha desvelado anteriormente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen un diluyente, un disgregante y un lubricante. Un diluyente (también denominado en la técnica como una "carga") es una sustancia usada para impartir volumen a la composición. Un diluyente puede emplearse, por ejemplo, para proporcionar un volumen suficiente para permitir que la composición se comprima en un comprimido que tenga un tamaño práctico. Los diluyentes adecuados incluyen fosfato de calcio dibásico anhidro, dihidrato de fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, glucosa, fructosa, lactosa, manitol, dextrina, dextrosa, dextratos, caolina, lactitol, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrina, maltosa, almidón, sacarosa y talco. En un aspecto de la invención, el diluyente empleado en la composición farmacéutica de la invención es lactosa, celulosa microcristalina, manitol, fosfato de calcio dibásico anhidro o dihidrato de fosfato de calcio dibásico. En otro aspecto, cuando la composición farmacéutica es la composición C1, el diluyente es lactosa o celulosa microcristalina. En otro aspecto

más, cuando la composición farmacéutica es la composición C1, el diluyente es celulosa microcristalina.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina para uso en composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, los materiales vendidos como AVICEL PH-101, AVICEL PH-102, AVICEL PH-103 y AVICEL PH-105 (todos los cuales están disponibles en FMC Corporation) y mezclas de los mismos. Por lo tanto, por ejemplo, la celulosa microcristalina empleada en la Composición C1 puede ser AVICEL PH-102 o AVICEL PH-105 o una mezcla de las mismas.

El disgregante es una sustancia, o una mezcla de sustancias, empleada en la composición para facilitar su ruptura o desintegración después de la administración. Los disgregantes adecuados incluyen ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, crospovidona, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, poliacrilin potasio, povidona, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio y almidón. El disgregante empleado en la composición farmacéutica de la invención puede ser un superdisgregante, tales como croscarmelosa de sodio, crospovidona o almidón glicolato de sodio. En un aspecto de la invención, cuando la composición farmacéutica es la composición C1, el disgregante es el superdisgregante de la croscarmelosa de sodio.

El lubricante puede tener una o más funciones dependiendo de la forma de dosificación de la composición. El lubricante puede, por ejemplo, evitar la adhesión de comprimidos prensados al equipo de compresión, puede mejorar el flujo de gránulos preparados a través de la granulación de la composición antes de su compresión o encapsulación y/o puede mejorar el flujo de un polvo no granulado en el llenado de una cápsula. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, ácido esteárico, talco, estearato de zinc y estearil fumarato de sodio. En un aspecto de la invención, el lubricante empleado en la composición de la invención es estearato de magnesio o ácido esteárico. En otro aspecto, cuando la composición farmacéutica es la composición C1, el lubricante es estearato de magnesio.

Se puede emplear un antioxidante en la composición farmacéutica de la invención para prevenir o minimizar la degradación oxidativa del ingrediente activo y/o otros componentes de la composición farmacéutica. Los antioxidantes adecuados incluyen un tocoferol o un éster del mismo, un galato de alquilo (por ejemplo, galato de propilo), hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ácido cítrico y metabisulfito de sodio. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden, por ejemplo, incluir BHA.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse em comprimidos o cápsulas comprimidas. Los comprimidos prensados pueden prepararse mediante granulación, donde el tamaño de partícula global de una formulación aumenta a través de la agregación permanente de partículas más pequeñas. Puede emplearse granulación húmeda o seca. La granulación húmeda se puede lograr, por ejemplo, humedeciendo una mezcla bien mezclada de los ingredientes secos (por ejemplo, la sal del compuesto farmacológico, agente antinucleante, un diluyente o dos diluyentes, disgregante y opcionalmente un antioxidante) con disolvente suficiente (por ejemplo, agua o agua con un codisolvente de alcohol) para humedecer la mezcla seca de tal manera que las partículas en la mezcla se peguen entre sí para formar partículas más grandes, y después se tamice, triture o se manipule el tamaño de las partículas. Una vez formada, el granulado húmedo resultante se puede secar y moler en partículas de tamaño adecuado (es decir, gránulos), los gránulos se mezclaron con un lubricante y los gránulos lubricados se comprimieron en comprimidos.

Para composiciones sensibles a la humedad, la granulación se puede realizar mediante granulación en húmedo con un disolvente no acuoso o por granulación en seco. La granulación seca también puede ser una alternativa atractiva a la granulación húmeda cuando la composición es térmicamente sensible y sujeta a degradación a las temperaturas empleadas durante el secado de los gránulos húmedos. La granulación en seco se puede lograr, por ejemplo, mezclando en seco la sal del compuesto farmacológico, el agente antinucleante, una primera porción de un lubricante y opcionalmente otros ingredientes (por ejemplo, un diluyente y un disgregante o dos diluyentes y un disgregante), y después comprimir la mezcla mezclada en trozos o enrollar la mezcla mezclada en un compacto. Los trozos o compactos pueden dimensionarse (por ejemplo, pasando a través de una malla o molino de trituración) para obtener los gránulos secos, que después pueden mezclarse con la porción restante del lubricante (y opcionalmente, cuando un diluyente o diluyentes son empleado en la mezcla, una cantidad adicional del diluyente o diluyentes) y los gránulos lubricados se comprimen en comprimidos.

Las comprimidos prensados pueden estar recubiertos de azúcar para enmascarar cualquier sabor desagradable o recubiertos con película para proteger el comprimido de la degradación atmosférica. Las suspensiones de recubrimiento de película adecuadas incluyen combinaciones de uno, dos o tres de los siguientes componentes: carboximetilcelulosa de sodio, cera de carnauba, ftalato acetato de celulosa, alcohol cetílico, azúcar de repostería, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, metilcelulosa, cera microcristalina, Opadry I y Opadry II, polimetacrilatos, alcohol polivinílico, goma laca, sacarosa, talco, dióxido de titanio y zeína. Las películas se pueden aplicar rociando la suspensión sobre los comprimidos y después secándolas. Las técnicas de recubrimiento de película y los materiales adecuados para su

uso con la presente invención se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, 1990, Mack Publishing Co., pág. 1665-1675.

Las composiciones farmacéuticas encapsuladas de la presente invención pueden formarse, por ejemplo, mezclando en seco los ingredientes de la composición farmacéutica (es decir, la sal del compuesto farmacológico y el agente antinucleante, y opcionalmente uno o más de otros ingredientes, tales como un diluyente y/o lubricante), cápsulas de relleno (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura) con una cantidad adecuada de los ingredientes mezclados y sellar las cápsulas. Como alternativa, los ingredientes se pueden formar en gránulos mediante granulación húmeda o seca como se ha descrito anteriormente y las cápsulas se rellenan con una cantidad adecuada de los gránulos y se sellan. Se prefiere el uso de gránulos cuando la mezcla no granulada tiene pobres propiedades de flujo en masa.

La tecnología y el equipo adecuados para preparar formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención (por ejemplo, cápsulas y comprimidos prensados) se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, 1990, capítulo 89.

También se describe un proceso (denominado alternativamente en el presente documento como "Proceso P1" o el "proceso P1") para preparar una composición farmacéutica de comprimidos prensados que comprende una cantidad efectiva de una sal base de un compuesto A como se ha definido anteriormente, un agente antinucleante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un disgregante y un lubricante; donde el método comprende:

(A) mezclando una mezcla de la sal base del Compuesto A, el agente antinucleante, ninguno o todos o una primera porción del diluyente, el disgregante y una primera porción del lubricante;
(B) ya sea (i) comprimiendo la mezcla mezclada para formar uno o más trozos o (ii) enrollando la mezcla mezclada para formar un compacto, y después dimensionando uno o más trozos resultantes o el compacto resultante para formar gránulos;
(C) mezclando los gránulos con todos o ninguno o con la porción restante del diluyente y la porción restante del lubricante; y
(D) comprimiendo los gránulos lubricados de la Etapa C para obtener el comprimido.

El proceso que se acaba de describir puede incorporar una o más de las características (i) a (xiv) como sigue a continuación:

(i-a) la sal base del Compuesto A es una sal de metal alcalino del Compuesto A;
(i-b) la sal base del Compuesto A es una sal sodio o sal de potasio del Compuesto A;
(i-c) la sal base del Compuesto A es una sal de metal alcalino del Compuesto A;
(i-d) la sal base del compuesto A es una sal de potasio del Compuesto A; o
(i-e) la sal base del Compuesto A es la sal de potasio del Compuesto A de Forma 1 cristalina;
(ii) la sal base del Compuesto A se emplea en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 % en peso, o en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 % en peso o en un intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 % en peso);
(iii-a) el agente antinucleante es una hidroxialquilcelulosa (por ejemplo, una hidroxialquilcelulosa de baja viscosidad); o (iii-b) el agente antinucleante es HPMC (por ejemplo, un HPMC de baja viscosidad como el HPMC 2910);
(iv) el agente antinucleante se emplea en un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, o en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % en peso o en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso);
(v) el diluyente es celulosa microcristalina;
(vi) el diluyente se emplea en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 10 a aproximadamente el 85 % en peso (o de aproximadamente 15 a aproximadamente el 75 % en peso);
(vii) el disgregante es croscarmelosa de sodio;
(viii) el disgregante se emplea en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso (o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso)
(ix) el lubricante es estearato de magnesio;
(X) el lubricante se emplea en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 % en peso (o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 % en peso);
(x-a) el proceso además comprende: (E) recubrir el comprimido prensado; o
(x-b) el proceso comprende además: (E) recubrir el comprimido prensado con una suspensión de revestimiento de película para proporcionar un comprimido recubierto en el cual el revestimiento es de aproximadamente 1 a aproximadamente el 5 % del peso del comprimido; y (xi-a) la sal de base del Compuesto I (por ejemplo, la sal de potasio del Compuesto A) se emplea en una cantidad por comprimido en un intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg; o
(xi-b) la sal base del Compuesto I (por ejemplo, la sal de potasio del Compuesto A) se emplea en una cantidad por tableta de aproximadamente 5 a aproximadamente 600 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg o aproximadamente 600 mg).

También se describe un proceso para preparar una composición farmacéutica de comprimidos prensados que comprende una cantidad eficaz de una sal de potasio del Compuesto A, HPMC de baja viscosidad, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio; donde el método comprende:

(A) mezclando una mezcla de la sal K del Compuesto A, la HPMC (por ejemplo, HPMC 2910), la croscarmelosa de sodio y una primera porción del estearato de magnesio;
(B) enrollando la mezcla mezclada para formar un compacto, y después dimensionar el compacto resultante para formar gránulos;
(C) mezclando los gránulos con la celulosa microcristalina (por ejemplo, AVICEL PH-102) y la porción restante del estearato de magnesio;
(D) comprimiendo los gránulos lubricados de la Etapa C para obtener el comprimido; y
(E) opcionalmente, recubrir el comprimido prensado con una suspensión de recubrimiento de película acuosa (por ejemplo, una suspensión de Opadry I).

Un aspecto del proceso que se acaba de describir incorpora las siguientes características:

(i) la sal de potasio del Compuesto A se emplea en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 % en peso, o en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 % en peso o en un intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 % en peso);
(ii) la HPMC se emplea en un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, o en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % en peso o en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso);
(iii) la celulosa microcristalina se emplea en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 10 a aproximadamente el 85 % en peso (o de aproximadamente 15 a aproximadamente el 75 % en peso);
(iv) la croscarmelosa de sodio se emplea en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso (o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso);
(v) el estearato de magnesio se emplea en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 % en peso (o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 % en peso); y
(vi) el recubrimiento opcional es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % del peso del comprimido prensado.

También se describe una composición farmacéutica de comprimidos prensados preparada por el Proceso P1 como se estableció originalmente anteriormente o como se establece en cualquiera de las realizaciones anteriores del proceso P1.

También se describe un proceso (denominado alternativamente en el presente documento como "Proceso P2" o el "proceso P2") para preparar una composición farmacéutica de comprimidos prensados que comprende una cantidad efectiva de una sal base de un compuesto A como se ha definido anteriormente, un agente antinucleante, un primer diluyente, opcionalmente un segundo diluyente, un disgregante y un lubricante; donde el método comprende:

(A) granulación húmeda de una mezcla de sal base del Compuesto A, el agente antinucleante, el primer diluyente, el segundo diluyente opcional y el disgregante y después, opcionalmente, moler la mezcla granulada húmeda;
(B) secar la mezcla granulada húmeda de la Etapa A;
(C) moler la mezcla seca de la Etapa B;
(D) lubricar la mezcla molida de la Etapa C con el lubricante; y
(E) comprimir la mezcla lubricada de la Etapa D en un comprimido.

El proceso P2 puede incluir el proceso como se acaba de describir, incorporando una o más de las características (i) a (xiii) como sigue a continuación:

(i-a) la sal base del Compuesto A es una sal de metal alcalino del Compuesto A;
(i-b) la sal base del Compuesto A es una sal sodio o sal de potasio del Compuesto A;
(i-c) la sal base del Compuesto A es una sal de metal alcalino del Compuesto A;
(i-e) la sal base del compuesto A es una sal de potasio del Compuesto A; o
(i-f) la sal base del Compuesto A es la sal de potasio del Compuesto A de Forma 1 cristalina;
(ii) la sal base del Compuesto A se emplea en una cantidad de al menos aproximadamente 5 % en peso (o al menos aproximadamente 10 % en peso, o en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 % en peso, o en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 % en peso o en un intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 % en peso);
(iii-a) el agente antinucleante es hidroxialquilcelulosa (por ejemplo, una hidroxialquilcelulosa de baja viscosidad); o (iii-b) el agente antinucleante es HPMC (por ejemplo, un HPMC de baja viscosidad como el HPMC 2910);
(iv) el agente antinucleante se emplea en un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 % en peso, o en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % en peso o en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso);
(v) el diluyente es celulosa microcristalina;

(vi) el diluyente se emplea en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 10 a aproximadamente el 85 % en peso (o de aproximadamente 15 a aproximadamente el 75 % en peso);
(vii) el disgregante es croscarmelosa de sodio;
(viii) el disgregante se emplea en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso (o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso)
(ix) el lubricante es estearato de magnesio;
(X) el lubricante se emplea en una cantidad en un intervalo de entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 % en peso (o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 % en peso); y
(x-a) el proceso además comprende: (F) recubrir el comprimido prensado; o
(x-b) el proceso comprende además: (F) recubrir el comprimido prensado con una suspensión de revestimiento de película para proporcionar un comprimido recubierto en el cual el revestimiento es de aproximadamente 1 a aproximadamente el 5 % del peso del comprimido.

También se describe una composición farmacéutica de comprimidos prensados preparada por el Proceso P2 como se estableció originalmente anteriormente o como se establece en cualquiera de las realizaciones anteriores del proceso P2.

También se describe el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en un sujeto que necesita tal tratamiento o profilaxis, que comprende administrar por vía oral como una dosis sólida una composición farmacéutica que comprende (i) una cantidad eficaz de un compuesto farmacológico adecuado para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad o afección, donde el compuesto farmacológico está en forma de una sal y la sal se caracteriza por la conversión del compuesto farmacológico en una forma menos soluble a un pH relevante para GI (por ejemplo, un pH ácido) por encima o por debajo de su pH nativo, y (ii) un agente antinucleante. Esta composición farmacéutica corresponde a la composición como se definió originalmente en el Sumario de la Invención. Las realizaciones de este método incluyen el método que se acaba de describir, en el que la composición farmacéutica tal como se definió originalmente se reemplaza por las realizaciones de la misma descritas anteriormente.

Las composiciones de C1 de la presente invención y las composiciones de tabletas comprimidas preparadas por los procesos P1 y P2 son útiles en la inhibición de la integrasa del VIH, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH y el tratamiento, la profilaxis o el retraso en la aparición de enfermedades patológicas, tal como el SIDA. El tratamiento del SIDA, la profilaxis del SIDA, el retraso de la aparición del SIDA, el tratamiento de la infección por VIH o la profilaxis de la infección por VIH se definen como, entre otros, el tratamiento o la profilaxis de una amplia gama de estados de infección por VIH: SIDA, ARC, tanto sintomática como asintomática, y exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, las composiciones de esta invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH después de una exposición presunta al VIH mediante transfusiones de sangre, intercambio de fluidos corporales, mordeduras, pinchazos accidentales con agujas o exposición a la sangre del paciente durante la cirugía.

El término "sujeto" (usado indistintamente en el presente documento con "paciente") se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

Cuando una composición farmacéutica de la presente invención se emplea o administra en combinación con otro agente (por ejemplo, cuando la composición de C1 se administra en combinación con un agente anti-VIH), la composición y el agente pueden administrarse por separado o juntos, y cuando se administran por separado, la composición y el agente pueden administrarse simultáneamente o en diferentes momentos (por ejemplo, alternativamente).

También se describe una composición farmacéutica para administración oral como una dosis sólida, que comprende un compuesto farmacológico en forma de una sal y un agente antinucleante tal como se definió y describió originalmente en el Sumario de la Invención (i) para uso en, (ii) para su uso como un medicamento para, o (iii) para su uso en la preparación de un medicamento para: tratamiento o profilaxis de la enfermedad o afección que está siendo tratada o prevenida por el compuesto farmacológico. Las realizaciones de estos usos incluyen los usos que se acaban de describir, en los que la composición farmacéutica tal como se definió originalmente se reemplaza por las realizaciones de la misma descritas anteriormente.

También se describe una composición C1 como se definió originalmente (i) para su uso en, (ii) para su uso como un medicamento para, o (iii) para su uso en la preparación de un medicamento para: (a) inhibiendo la integrasa del VIH, (b) tratamiento o profilaxis de la infección por VIH, o (c) tratamiento, profilaxis de, o retrasando la aparición del SIDA. En estos usos, las composiciones de C1 de la presente invención pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes anti VIH seleccionados de agentes antivíricos de VIH, agentes antiinfecciosos e inmunomoduladores.

La expresión "agente anti VIH" significa un agente (distinto de un compuesto de Fórmula I) que es efectivo en uno o más de los siguientes usos: inhibir la integrasa u otra enzima requerida para la replicación o infección del VIH, profilaxis de la infección por VIH, tratamiento de la infección por VIH, retrasando la aparición del SIDA, la profilaxis del SIDA y el tratamiento del SIDA.

Los agentes antivirales contra el VIH adecuados para su uso en combinación con la Composición C1 incluyen, por ejemplo, inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, indinavir, lopinavir opcionalmente con ritonavir, saquinavir o nelfinavir), inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH nucleósido (por ejemplo, abacavir, lamivudina (3TC), zidovudina (AZT) o tenofovir) e inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósidos (por ejemplo, efavirenz o nevirapina). Estos agentes pueden usarse en su forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Estos agentes también pueden usarse por sí mismos, pero normalmente se incorporan en composiciones farmacéuticas adecuadas.

También se describe un método para mejorar la farmacocinética de un compuesto farmacológico administrado por vía oral en forma de una sal, donde la sal se caracteriza por la conversión del compuesto farmacológico en una forma menos soluble a un pH relevante para GI (por ejemplo, un pH ácido) por encima o por debajo de su pH nativo; donde el método comprende administrar la sal del compuesto farmacológico como un componente en una composición farmacéutica de dosificación sólida que incluye un agente antinucleante. Una mejora en la farmacocinética (PK) de un fármaco significa en el presente documento un aumento en uno o más de los siguientes parámetros de PK como resultado de la administración oral de la sal del compuesto farmacológico en una composición con un agente antinucleante en comparación con el valor correspondiente obtenido por administración oral del compuesto farmacológico sal de la misma manera y usando una composición análoga que no contiene el agente antinucleante: pico de concentración plasmática ($C_{máx}$), el mínimo de concentración plasmática ($C_{mín}$), la cantidad de fármaco en el torrente sanguíneo medida por el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (AUC_{0-t}; donde t es el tiempo del último muestreo, tal como 24 horas) y semivida ($T_{1/2}$). Las realizaciones de este método incluyen el método tal como se acaba de describir, en el que la composición farmacéutica citada se reemplaza por realizaciones de las composiciones farmacéuticas expuestas anteriormente.

También se describe el uso de un agente antinucleante en una composición farmacéutica para administración oral como una dosis sólida, donde la composición comprende un compuesto farmacológico en forma de una sal y en donde la sal se caracteriza por la conversión del compuesto farmacológico a una forma menos soluble a un pH relevante para GI (por ejemplo, un pH ácido) por encima o por debajo de su pH nativo, donde el uso es para mejorar la PK del compuesto farmacológico. Además se describe el uso de un agente antinucleante en una composición farmacéutica para administración oral como una dosis sólida, donde la composición comprende un compuesto farmacológico en forma de una sal y en donde la sal se caracteriza por la conversión del compuesto farmacológico a una forma menos soluble a un pH relevante para GI (por ejemplo, un pH ácido) por encima o por debajo de su pH nativo, donde el uso está en la fabricación de un medicamento para mejorar la PK del compuesto farmacológico.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en una forma sólida adecuada para administración oral. Las composiciones pueden, por ejemplo, administrarse en forma de cápsulas o comprimidos. Las composiciones pueden administrarse para proporcionar el principio activo en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, un ser humano) por día en una dosis única o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día en una dosis única o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día en dosis únicas o divididas.

La composición C1 y sus realizaciones pueden proporcionarse adecuadamente en forma de comprimidos o cápsulas para administración oral, donde cada comprimido o cápsula contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. En particular, las composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen una sal de potasio del Compuesto A (por ejemplo, la Forma 1) se dosifican preferentemente a seres humanos adultos en forma de cápsulas o comprimidos, donde la dosis es de 100 mg a 600 mg del Compuesto A dos veces por día.

El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular dependerán de varios factores que incluyen la actividad del compuesto farmacológico específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a terapia. El nivel de dosis adecuado de un fármaco particular adecuado para un paciente particular puede ser determinado por el experto en la materia sin una experimentación excesiva.

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende una sal de fármaco compuesto en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 % en peso significa que la composición puede contener aproximadamente 5 % en peso del fármaco precursor, aproximadamente el 75 % en peso del fármaco precursor.

Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos en el presente documento (por ejemplo, uso en

forma de una sal en una composición farmacéutica de la invención).

Los compuestos de Fórmula A también pueden existir como tautómeros debido al tautomerismo ceto-enol. Las sales de todos los tautómeros de los compuestos de hidroxipirimidinona de Fórmula I, tanto individualmente como en mezclas, pueden emplearse en composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Las abreviaturas usadas en el presente documento incluyen las siguientes:

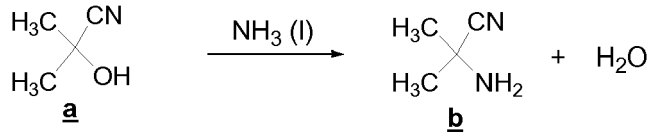
ACN = acetonitrilo
SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida
ARC = complejo relacionado con el SIDA
Cbz = benciloxicarbonilo
DIEA = diisopropiletilamina
DMADC = dicarboxilato de dimetilacetileno
DMF = N,N-dimetilformamida
DMSO = dimetilsulfóxido
DSC = calorimetría diferencial de barrido
EtOH = etanol
Equiv. = equivalente(s)
GI = gastrointestinal
VIH = virus de la inmunodeficiencia humana
HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa
IPA = alcohol isopropílico
KF = titulación Karl Fisher para agua
CL = cromatografía líquida
LCAP = porcentaje de área de CL
LCWP = porcentaje en peso de CL
Me = metilo
MeOH = metanol
MSA = ácido metanosulfónico
MTBE = metil butil terciario éter
PM = peso molecular
NMM = N-metilmorfolina
RMN = resonancia magnética nuclear
PK = farmacocinético(s)
TG = termogravimétrico
THF = tetrahidrofurano
XRPD = difracción de polvo de rayos X

Los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar la invención y su práctica.

Ejemplo 1

Preparación del compuesto A y una sal de potasio cristalina del mismo

Etapa 1: Formación de amina de Strecker



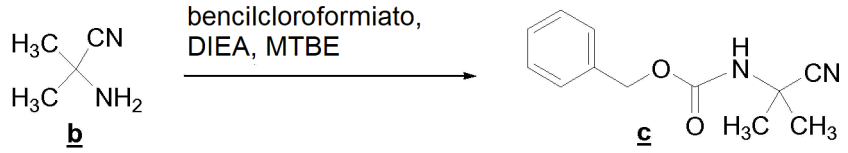
a [PM = 85,1] **b** [PM = 84,1]

Material	PM	Equiv.	Moles	Masa	Volumen	densidad (g/ml)
cianohidrina de acetona (**a**)	85,1	1,0	129,3	11,0 kg	11,8 l	0,932
MTBE		4,0			44 l	
amoniaco (g)	17,03	1,5	193,9	3,30 kg	4,9 l	0,674

Se cargó cianohidrina de acetona (11,5 kg, 12,3 l) en un autoclave de 5 galones y el recipiente se colocó a una

presión de nitrógeno de 34,37 kPa (5 psi). El autoclave se enfrió a 10 ºC, y gas de amonio (~3,44 kg), se presurizó hasta 206,84 kPa (30 psi), se introdujo en el recipiente hasta que la reacción alcanzó la conversión completa según lo determinado por el ensayo de GC (menos del 0,5 % de **a**). La suspensión resultante se transfirió a una mezcla múltiple y el autoclave se enjuagó con MTBE (aproximadamente 17 l). La mezcla de reacción y el enjuague se cargaron luego en un extractor de 100 l seguido de MTBE (15 l), la mezcla se agitó y las capas se separaron cuidadosamente. La capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (5 l) y las capas se separaron cuidadosamente. Las capas orgánicas se combinaron y cargaron en un matraz de 100 l, equipado con un concentrador de lotes, a través de un filtro en línea y el lote se concentró (15-20 ºC, bajo vacío) a aproximadamente 20 l para retirar cualquier exceso de amoníaco. El aminonitrilo se obtuvo con un rendimiento de ensayo del 97 % (11,1 kg) por RMN como una solución en MTBE.

Etapa 2: Adición de un grupo protector de benciloxicarbonilo (CBz)



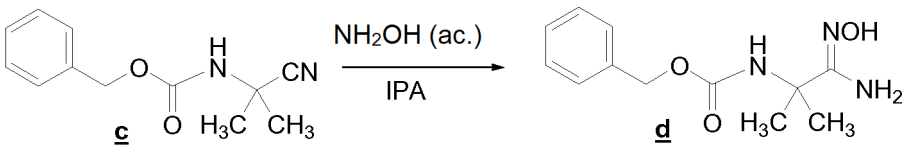
b [PM = 84,1]

c [PM = 218,25]

Material	PM	Equiv.	Moles	Masa	Volumen
aminonitrilo (**b**)	84,1		52,85	4,44 kg de ensayo	
cloroformiato de bencilo	170,6	1,2	63,4	10,8 kg	
DIEA	129,25	1,3	68,7	8,88	
MTBE					62,5 l

A un matraz de 100 l visualmente limpio que contenía un embudo de adición de 5 l, un termopar y una entrada de nitrógeno se cargó una solución al 59 % en peso de cianoamina **b** en MTBE (4,44 kg de ensayo). La solución se diluyó adicionalmente con MTBE (62,5 l) para llevar la concentración a aproximadamente 15 ml/g. Después se cargó cloroformiato de bencilo (1,20 equiv., 10,42 kg, 61,10 mol) en más de 15 minutos a través del embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura del lote se mantuvo por debajo de 35 ºC. Después se añadió DIEA (1,3 equiv, 8,88 kg, 68,70 mol) durante 1,5 horas a la suspensión de color amarillo mientras se mantenía la temperatura del baño por debajo de 35 ºC. La suspensión se volvió ligeramente más soluble cuando se añadió DIEA, pero se observaron dos fases cuando se detuvo la agitación. La mezcla de reacción se mantuvo en reposo durante 16 horas a 20-25 ºC, después de lo cual se cargó agua DI (20 l, 4,5 ml/g) en el lote. Después, el lote se transfirió a un extractor de 100 l y las fases se separaron. Después, la capa orgánica se lavó con 3 x 10 l de agua y después con 15 l de salmuera. La capa orgánica se transfirió a través de un filtro en línea de 10 µm a un matraz de fondo redondo de 100 l y posteriormente el disolvente se cambió a 90:10 de heptano:MTBE. La cristalización se produjo durante el cambio de disolvente y el producto cristalino blanco resultante se filtró y se lavó con 3 x 5 l de 90:10 de heptano:MTBE. Se obtuvo un total de 10,1 kg de producto (88 % de rendimiento) en más del 99 % de HPLC. Se obtuvo un total de 26,7 kg de producto en 3 lotes con un rendimiento promedio aislado del 86 %.

Etapa 3: Formación de amidoxima



c [PM = 218,25]

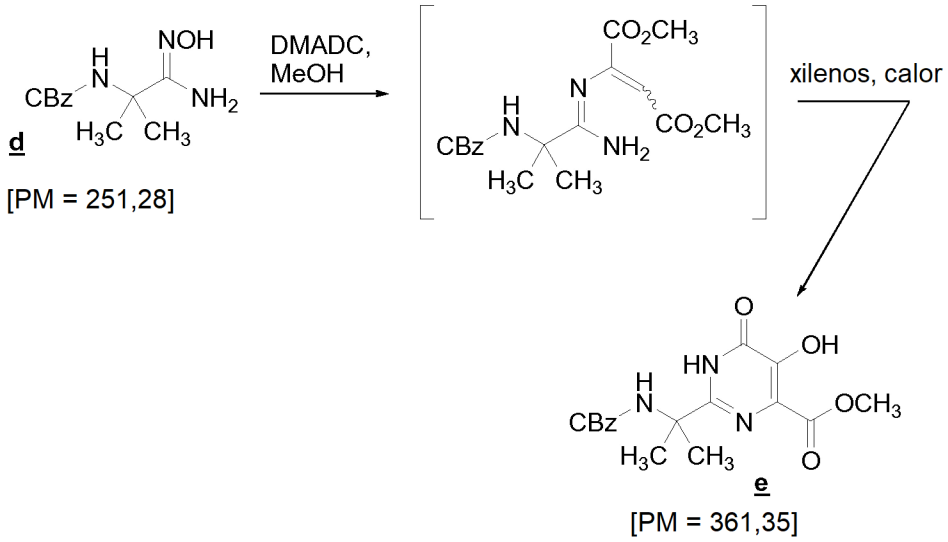
d [PM = 251,28]

Material	PM	Equiv.	Masa	Volumen
aminonitrilo protegido (**c**)	218,25	1	15 g	

NH_2OH (50 % de peso en agua)	1,2	5,05 ml
IPA		40 ml + 10 ml
n-heptano		40 ml + 50 ml

Una solución de aminonitrilo (15 g) en IPA (40 ml) se calentó a 60 ºC con agitación y se añadió NH_2OH en agua (5,05 ml) a esta temperatura durante el transcurso de 20 minutos. La mezcla transparente se mantuvo en reposo a 60 ºC durante 3 horas, donde el producto comenzó a cristalizar de la solución a esta temperatura después de 2 horas. Después, la suspensión se enfrió hasta 0 - 5 ºC y se añadió gota a gota n-heptano (40 ml) durante 20 minutos. Después de agitar durante 2 horas a 0-5 ºC, la suspensión se filtró y la torta se lavó con un IPA al 20 % en una solución de heptano (60 ml) y después se secó al vacío con una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente para dar oxima de amida pura con un rendimiento del 88 %.

Etapa 4: Formación de hidroxipirimidinona



d

[PM = 251,28]

e

[PM = 361,35]

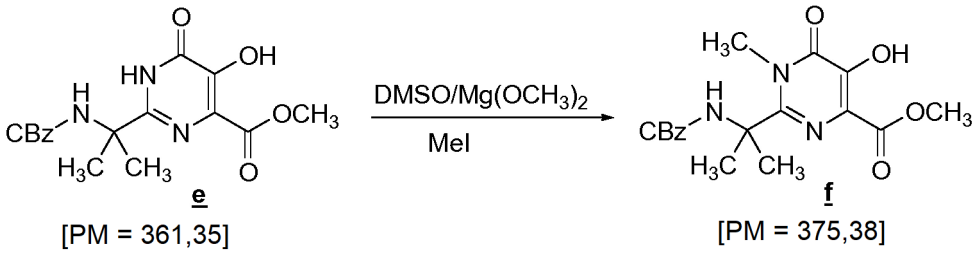
Material	PM	Equiv.	Masa	Volumen	Densidad (g/ml)
amidoxima (**d**)	251,28	1	2,9 kg		
DMADC	142,11	1,08	1,77		1,16
MeOH				12 l + 6 l	
xilenos				15 l	
MTBE				9 l	

A una suspensión de amidoxima (2,90 kg) en metanol (12 l) se le añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (1,77 kg) durante 20 minutos. Se produjo una exotermia lenta, de modo que la temperatura de la suspensión aumentó de 20 ºC a 30 ºC durante 15-20 minutos. Después de 1,5 horas, La HPLC indicó una conversión de más del 95 % en los aductos cis/trans intermedios. Después, el disolvente se cambió a xilenos a presión reducida (temperatura máxima = 50 ºC), donde se añadieron 2 volúmenes [2 x 7,5 l] y se redujo hasta el volumen final de 7,5 l. Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 90 ºC y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas, mientras se lavaba el MeOH restante con un barrido de nitrógeno. Después, se aumentó la temperatura en incrementos de 10 ºC durante 3,5 horas hasta 125 ºC y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Después, la temperatura se aumentó finalmente hasta 135 ºC durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 60 ºC y se añadió MeOH (2,5 l). Después de 30 minutos, se añadió lentamente MTBE (9 l) para construir un lecho de siembra. Después, el lote se enfrió hasta 0 ºC durante 14 horas, y después se enfrió más hasta -5 ºC y se mantuvo en reposo 1 hora antes de la filtración. Los sólidos se lavaron por desplazamiento con MeOH al 10 %/MTBE (6 l después 4 l; preenfriado a 0 ºC) y secado en la olla de filtro bajo un barrido de nitrógeno para proporcionar 2,17 kg (rendimiento corregido del 51,7 %; 99,5 % en peso).

método HPLC: Columna: Zorbax C-8 4,6 mm x 250 mm; ACN al 40 %/H_3PO_4 al 60 % 0,1 % hasta ACN al 90 %/H_3PO_4 al 10 % 0,1 % durante 12 minutos, mantener 3 minutos después volver hasta ACN al 40 % durante 1 minuto. Tiempos de retención: amidoxima **d** - 2,4 minutos, DMAD-6,7 minutos, aductos intermedios - 8,4 y 8,6

minutos (el pico de 8,4 minutos cicla más rápido), producto **e** - 5,26 minutos, xilenos - diversos picos alrededor de 10,4 -10,7 minutos.

Etapa 5: *N*-Metilación

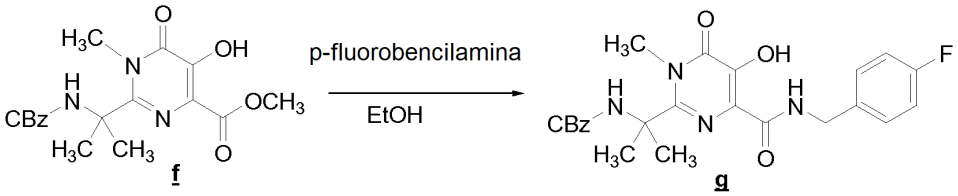


e [PM = 361,35] **f** [PM = 375,38]

Material	PM	Equiv.	Masa	Volumen
pirimidina diol (**e**)	361,35	1	2 kg	
$Mg(OMe)_2$, 8 % en peso en MeOH		2	11,95 kg	13,4 l
MeI		4	3,14 kg	1,38 l
DMSO				16 l
HCl 2 M				20 l
MeOH				14 l
bisulfito de Na al 5 % en peso en agua				2 l
agua				60 l

A una solución de la pirimidina diol **e** (2 kg) en DMSO (16 l) se le añadió una solución de $Mg(OMe)_2$ en MeOH (11,95 kg), después de lo cual se evaporó el exceso de MeOH al vacío (30 mm de Hg) a 40 ºC durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió hasta 20 ºC, después de que se añadiese MeI (1,38 l) y la mezcla se agitó a 20-25 ºC durante 2 horas, y después a 60 ºC durante 5 horas a presión en un matraz cerrado. La HPLC mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla se enfrió hasta 20 ºC, después de lo cual se añadió MeOH (14 l), seguido de la adición lenta de HCl 2 M (20 l) [exotermia] durante 60 minutos. Después se añadió bisulfito de sodio (5 % en peso, 2 l) para inactivar el exceso de I_2, con la solución cambiando a color blanco. Después se añadió agua (40 l) durante 40 minutos y la suspensión se agitó durante 40 minutos en un lote de hielo y después se filtró. La torta de filtro se lavó primero con agua (20 l) y después con MTBE:MeOH 9/1 (30 l) para retirar el subproducto O-metilado. La HPLC mostró menos del 0,5 % de producto O-metilado después del lavado. El sólido se secó durante una noche a temperatura ambiente al vacío con una corriente de N_2 para dar 1,49 kg de *N*-metilpirimidona (rendimiento del 70 %, corregido por la pureza de material de partida y producto).

Etapa 6: Acoplamiento de amina

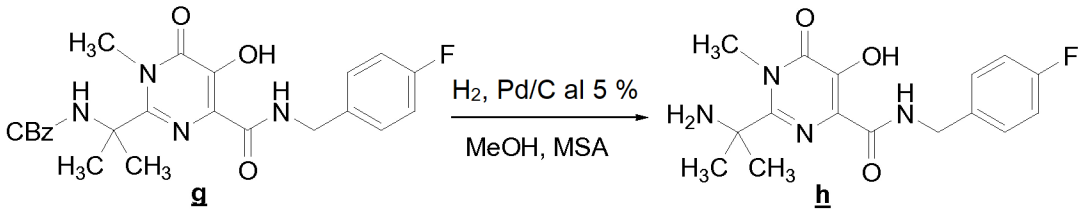


f [PM = 375,38] **g** [PM = 468,48]

Material	PM	Equiv.	Masa	Volumen
N-metilpirimidinona (**f**)	375,38	1	1,4 kg	
4-fluorobencilamina	125,15	2,2	1,05 kg	14 l
EtOH				
agua				14 l
ácido acético				0,55 l

A una suspensión de pirimidinona **f** *N*-metilada (1,4 kg) en EtOH (14 l) a 4 ºC se le añadió lentamente 4-fluorobencilamina (1,05 kg) durante 15 minutos, donde se observó una exotermia a 9 ºC durante la adición del primer equivalente de 1 mol de la amina. La suspensión se volvió muy espesa y se requirió una agitación vigorosa. La reacción se calentó a 72 ºC durante 2 horas y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora y 45 minutos. La solución se volvió extremadamente viscosa a 45 ºC, donde se observó una pequeña exotermia a 50 ºC, después de lo cual la suspensión se liberó lentamente y se volvió homogénea después de 1 hora a 72 ºC. Un ensayo de muestra de HPLC (el método de HPLC fue similar al empleado en la Etapa 4 anterior) al final de la reacción mostró menos del 0,5 % de pirimidinona N-metilada. Después, la reacción se enfrió hasta 60 ºC y se añadió ácido acético (0,55 l) durante 30 minutos, seguido de la adición de agua (6,7 l) durante 30 min y después la adición de semilla (3,0 g) para iniciar la cristalización. Después de 30 min a 60 °C, se añadió más agua (7,3 l) durante 30 minutos y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. Después de 13 horas, la temperatura fue 20 ºC, momento en el cual la mezcla de reacción se filtró y la suspensión se lavó con agua al 50 %/EtOH (2 x 4 l). Los sólidos se secaron en el recipiente del filtro a vacío/flujo de N_2 hasta un peso constante para proporcionar un producto sólido de color blanco (1,59 kg; rendimiento corregido del 90 %; LCWP al 99 % y LCAP al 99,7 % como se determinó por el método HPLC similar al que se empleó en la Etapa 4 anterior).

Etapa 7: Hidrogenación de amida Cbz



Material	PM	mmoles	Masa	Volumen
amida CBz (**g**) MeOH	468,48	21,33	10 g	80 ml
Pd al 5 %/C (50 % húmedo) MSA	96,1	22,4	0,15 g	1,45 ml
agua				8 ml
lavado torta (4:1 MeOH:H_2O				20 ml
NaOH 1 N		22,4		22,4 ml
lavado torta final (agua)				30 ml

Se preacondicionó un recipiente de hidrogenación de acero inoxidable con MeOH, catalizador de Pd/C y MSA en las condiciones de reacción que se describen a continuación. Después la amida Cbz **g** (10 g) se suspendió en MeOH (80 ml) en el recipiente preacondicionado. Se añadió MSA (1,45 ml) a la suspensión en una porción a temperatura ambiente. También se añadió Pd al 5 %/C (0,15 g, 50 % húmedo) al recipiente de hidrogenación. El hidrógeno se cargó al recipiente en tres ciclos sucesivos de purga al vacío/hidrógeno, después de los cuales la mezcla se hidrogenó a 275,79 kPa (40 psig) durante 3-4 horas a 50 ºC. Después de la hidrogenación, se añadió agua (8 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó, y el catalizador se filtró y se lavó con 4:1 de MeOH:agua (20 ml). El pH de los filtrados combinados se ajustó a pH 7 hasta 8,0 mediante la adición lenta de NaOH 1 N (22,4 ml), que precipitó un sólido. La suspensión se agitó a 0-5 ºC durante 4 horas y el sólido se filtró, se lavó con agua (30 ml), se recogió y se secó al vacío a 50 ºC. El producto amina (como hidrato) se obtuvo en forma de un sólido cristalino de color blanco (7,7 g) con un rendimiento del 96 % (corregido para KF), LCWP al 89 %, LCAP al 99,8 %, KF=11 % en peso

Método A de HPLC (ensayo del producto): columna: 25 cm x 4,6 mm Zorbax RX-C8; fase móvil: A = H_3PO_4 al 0,1 %, B = CH_3CN, 0 minutos (A al 80 %/B al 20 %), 20 minutos (A al 20 %/B al 80 %), 25 minutos (A al 20 %/B al 80 %); flujo: 1,0 ml/minuto; longitud de onda: 210 nm; temperatura de la columna: 40 ºC; tiempos de retención: subproducto desfluoroamina - 5,5 min, producto de amina - 5,85 minutos, tolueno - 16,5 minutos, amida Cbz - 16,82 minutos.

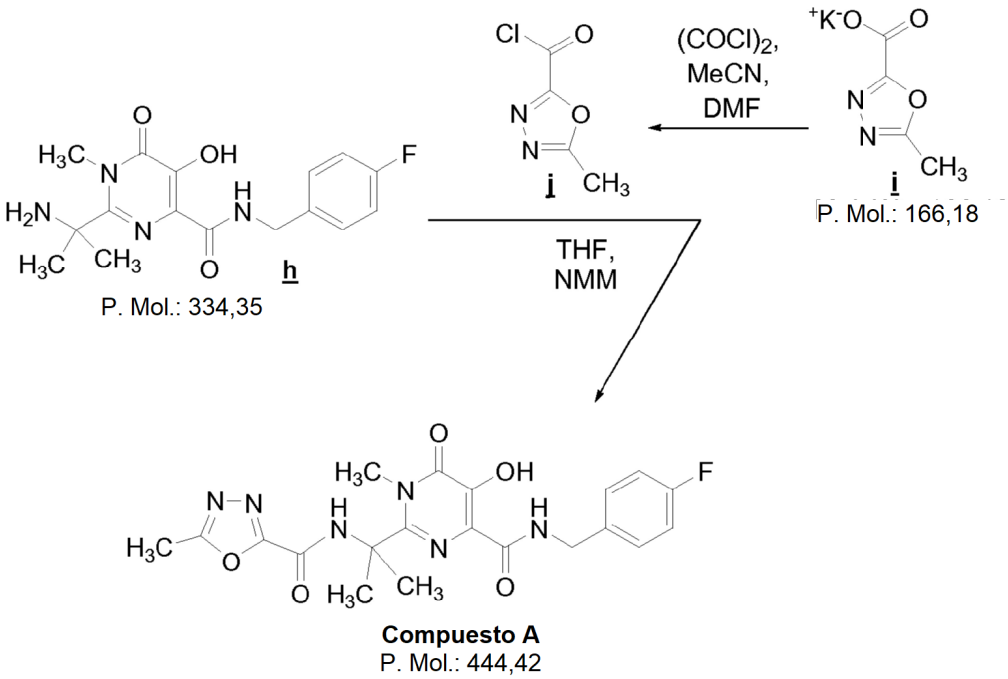
Método B de HPLC (pureza del producto): columna: 25 cm x 4,6 mm YMC-basic; fase móvil: A =25 mmol KH_2PO_4 ajustado a pH=6,1, B = CH_3CN, 0 minutos (A al 90 %/B al 10 %), 30 minutos (A al 30 %/B al 70 %), 35 minutos (A al 30 %/B al 70 %); flujo: 1 ml/minuto; longitud de onda: 210 nm; temperatura de la columna: 30 ºC; tiempos de retención: desfluoroamina - 9,1 minutos, amina - 10,1 minutos, tolueno - 24,2 minutos, amida Cbz - 25,7 minutos.Etapa 8: Acoplamiento de oxadiazol

Parte A: Preparación de sal K de oxadiazo

Material	Equiv.	Mol	Masa	Volumen	Densidad
5-metiltetrazol (96 % en peso)	1,0	28,54	2,5 kg (2,4 kg)		
etilcloruro de oxalilo	1,03	29,4	4,014 kg	3,29 l	1,22
trietilamina	1,05	29,97	3,033 kg	4,21 l	0,72
tolueno				74 l	
EtOH (punctilious)				61 l	
MTBE				15 l	
KOH ac. *20 % en peso				8 l	
salmuera al 10 %				5 l	

Se añadió lentamente oxalilcloruro de etilo (4,01 kg) a una mezcla de 5-metiltetrazol (2,50 kg), trietilamina (3,03 kg) en tolueno (32 l) a 0 ºC a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de 5 ºC. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 0-5 ºC, después la sal de trietilamina/HCl se separó por filtración. El sólido se lavó con 27 l de tolueno frío (5 ºC). Los filtrados combinados se mantuvieron a 0 ºC y se añadieron lentamente a una solución caliente de tolueno (50 ºC, 15 l) durante 40-50 minutos (desprendimiento de gas N_2), después la solución se mantuvo en reposo a 60-65 ºC durante 1 hora. Después de enfriar a 20 ºC, la solución de tolueno se lavó con 5 l de salmuera al 10 %, después el disolvente cambió a etanol (reducido a 8 l, después se añadieron 17 l de EtOH, después se concentró hasta 8 l, después se añadieron 33 litros de EtOH para ajustar el volumen final de 41 l). La solución de etanol se enfrió a 10 ºC y KOH ac. Se añadió (8,0 l) durante 30 minutos, y la suspensión espesa resultante se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente mientras se cristalizaba la sal K de oxadiazol. El sólido se retiró por filtración, se lavó con 11 l de EtOH y finalmente con 15 l de MTBE. El sólido se secó durante una noche al vacío a 20 ºC con una corriente de a nitrógeno para producir 4,48 kg (90,8 %) de la sal K **i.**

Parte B: Acoplamiento de oxadiazol



Reactivo	Masa	ml	Moles	Eq uiv.
sal K de oxadiazol **i**	33,8 g (96,1 % en peso)		0,20	2,2
ACN		280 ml		
DMF	0,33			
cloruro de oxalilo	23,7 g	16,3 ml	0,19	2,1
amina libre **h**	30 g (99 % en peso)		0,089	1
THF		821 ml		
NMM	21,56 g	23,4 ml	0,21	2,4
NH_4OH (30 % en H_2O)	62,3 g	69 ml	0,53	6
HCl (2 N)		500 ml		
IPA		920 ml		
agua		400 ml		
MeOH		300 ml		

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con sal K de oxadiazol **i** (33.8 g) seguido de ACN (280 ml) y DMF (0.33 ml) con agitación fuerte. La suspensión resultante se enfrió después a 0-5 ºC y se añadió cloruro de oxalilo (23,7 g) durante el transcurso de 20 minutos para mantener la temperatura interna a menos de 5 ºC. Después, la suspensión resultante que contenía cloruro de acilo se mantuvo en reposo durante 1 hora.

A un matraz de fondo redondo de 2 l se le añadió la amina libre **h** (30 g) seguido de THF (821 ml). La suspensión resultante se enfrió a 0-5 ºC, después de la cual se añadió NMM (21,56 g) y la suspensión obtenida de esa manera se agitó durante 10 minutos a la temperatura fría. La suspensión que contenía cloruro de acilo preparada previamente se añadió lentamente a la suspensión de amina libre en el transcurso de 20 minutos, de manera que la temperatura no excediera los 5 ºC. Después, la suspensión se mantuvo en reposo durante 1,5 horas a 0-5 ºC. En este momento, la HPLC no mostró más amina **h** (<LCAP al 0,5 %, 100 % de conversión). Después, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4OH (30 % en agua) (69 ml) que se añadió durante el transcurso de 3 minutos. La suspensión resultante de color amarillo se agitó después durante una hora adicional a temperaturas inferiores a 10 ºC. La suspensión de color amarillo se acidificó a pH 2-3 con HCl (2 N) (500 ml). A la solución resultante de color rojo vino, se le añadió IPA (920 ml). Los disolventes orgánicos de bajo punto de ebullición se evaporaron luego a presión reducida (5,33 kPa (40 torr)) a temperatura ambiente hasta un volumen de solución final de 1100 ml, a cuyo

volumen comenzó a precipitar el Compuesto A cristalino. Después se añadió agua (400 ml) a esta nueva suspensión en el transcurso de 10 minutos, y la suspensión se mantuvo en reposo durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión mantenida en reposo se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua (170 ml), seguido de un lavado con agua con MeOH frío (300 ml, previamente enfriado en un lote de hielo) y finalmente con un lavado con agua (700 ml). El sólido obtenido de esa manera se secó durante una noche al vacío y corriente de nitrógeno para dar 35,5 g del Compuesto A (rendimiento del 91 %).

Etapa 9: Formación de una sal de potasio del Compuesto A cristalina

El acetonitrilo (50 ml) y el Compuesto A anhidro (5,8 g, 97,4 % en peso) se cargaron a temperatura ambiente en un matraz de fondo redondo con una cubierta de 125 ml equipado con un agitador mecánico y equipado con una entrada de nitrógeno (es decir, la cristalización se realizó en nitrógeno). La suspensión resultante se agitó a 45 ºC hasta que los sólidos estaban completamente en solución. La sal K del Compuesto A K de la Forma 1 cristalina se cargó después en la solución como semilla (0,184 g, 3 % en peso de sal K teórica). Después se añadió una solución acuosa al 30 % de p/v de KOH (0,98 equiv., 2,33 ml, 0,0125 moles) con el siguiente perfil de carga mientras se mantenía el lote a 45 ºC:

0,466 ml durante 5 horas, 0,0932 ml/h (20 mol%)
1,864 ml durante 7 horas, 0,2663 ml/h (80 mol%)

La suspensión resultante se enfrió a 20 ºC y se mantuvo en reposo a 20 ºC hasta que se midió que la concentración de Compuesto A en el licor madre era inferior a 4 g/l. El lote se filtró, la torta se lavó con ACN (3 x 12 ml) y después se secó al vacío a 45 ºC, con un pequeño barrido de nitrógeno, hasta que la cantidad de ACN y agua presente determinada por análisis termogravimétrico fue inferior al 1 % en peso. La sal K del Compuesto A se obtuvo en> A al 99 % por análisis de HPLC.

Ejemplo 2

Sal de potasio del Compuesto A cristalina de Forma 1

Parte A: Preparación

Se cargaron etanol (147 ml), agua (147 ml) y el Compuesto A (97,9 g de ensayo mediante HPLC) a un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, entrada de nitrógeno (es decir, ejecutado en nitrógeno) y un termopar. Se añadió KOH acuoso (45 % p/p, 0,98 equiv., 18,5 ml, 216 milimoles) a la suspensión durante 10 minutos a 21 ºC. La suspensión resultante se agitó durante 0,5 horas dando como resultado la disolución de la mayoría de los sólidos, después de lo cual el lote se filtró a través de un filtro de 1 µm directamente en un matraz de fondo redondo de 5 l equipado con agitador mecánico, embudo de adición, entrada de nitrógeno y termopar. El matraz de 1 l se aclaró con 1:1 (v/v) de agua/EtOH (48 ml) y el aclarado se filtró en el recipiente de cristalización de 5 l. La solución filtrada se sembró con sal K del Compuesto A de la Forma 1 cristalina (200 mg) a temperatura ambiente y después se mantuvo en reposo durante 1 hora para construir un buen lecho de siembra, después de lo cual la suspensión se diluyó con EtOH (1,57 l) a 20 ºC durante 1,5 horas. El lote se enfrió después a aproximadamente 4 ºC y se mantuvo en reposo hasta que se midió que la concentración de Compuesto A en el licor madre era de 4,7 g/l. El lote se filtró, el recipiente de cristalización se aclaró con 50 ml de EtOH en el filtro, la torta se lavó con EtOH (4 x 100 ml) y después se secó al vacío y una cámara de nitrógeno hasta que la cantidad de EtOH presente por RMN fue de aproximadamente 0,4 % en moles con respecto a la sal de potasio. La sal de potasio del Compuesto A se obtuvo con un rendimiento del 88 % (91,5 g de ensayo mediante HPLC, 99 % área por análisis HPLC).

Parte B: Caracterización

Se generó un patrón XRPD de una sal K preparada de la manera descrita en la Parte A en un difractómetro de polvo de rayos X Philips Pro Analytical X'Pert Pro usando un escaneo continuo de 2,5 a 40 grados 2 Θ durante aproximadamente 12 minutos (es decir, tamaño de etapa de 0,02° con 40 segundos/etapa), Rotación de 2 etapas RPS, y un eje de exploración centesimal. Se usó radiación de cobre K-Alpha 1 ($K_{\alpha 1}$) y K-Alpha 2 ($K_{\alpha 2}$) como fuente. El experimento se ejecutó en condiciones ambientales. Los valores característicos de 2Θ en el patrón XRPD (mostrado en la Figura 1) y los espaciados d correspondientes incluyen lo siguiente:

n.º de pico	espacio d (Å)	2 Theta
1	14,9	5,9
2	7,1	12,5

(continuación)

n.º de pico	espacio d (Å)	2 Theta
3	4,4	20,0
4	4,3	20,6
5	3,5	25,6

Una sal K preparada de la manera descrita en la Parte A también se analizó mediante un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments DSC 2910 a una velocidad de calentamiento de 10 ºC/min desde temperatura ambiente hasta 350 ºC en una bandeja de aluminio agujereada en una atmósfera de nitrógeno. La curva DSC (que se muestra en la Figura 2) exhibió una endoterma única y afilada con una temperatura máxima de aproximadamente 279 ºC y un calor de fusión asociado de aproximadamente 230,0 J/g. Se cree que la endoterma se debe a la fusión.

Se realizó un análisis termogravimétrico con un Perkin-Elmer Modelo TGA 7 bajo nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10 ºC/min desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 350 ºC. La curva TG mostró una pérdida de peso del 0,3 % durante el calentamiento a 250 ºC.

Los datos de higroscopicidad se obtuvieron en un analizador de absorción de vapor simétrico VTI modelo SGA-1. Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 5-95 % de humedad relativa y de vuelta, 5 % de cambio de humedad relativa por etapa. Las condiciones de equilibrio fueron 0.01 por ciento en peso del cambio en 5 minutos con un tiempo de equilibrio máximo de 180 minutos. Los datos indicaron que el material tuvo un aumento de peso del 1,8 % cuando se equilibró a RH al 95 % a 25 ºC. Cuando se equilibra nuevamente a RH al 5 %, el material regresó a aproximadamente su peso seco. Un análisis de XRPD del material después del experimento de higroscopicidad mostró que el material no había cambiado de fase.

La sal K preparada como se describe en la Parte A también se analizó mediante una valoración de HCl usando un Brinkmann Metrohm 716 DMS Titrino. Los resultados del ensayo indicaron que la sal era una sal monopotásica.

Ejemplo 3

Preparación de comprimidos prensados que contienen sal de potasio del Compuesto A

Parte A -

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por lote (peso porcentual)
sal K del Compuesto A[1]	111,2	27,8
(en base fenol libre)	(100)	(25,0)
celulosa microcristalina (AVICEL PH-102)	189,6	47,4
monohidrato de lactosa	63,2	15,8
croscarmelosa de sodio	12,0	3,0
HPMC 2910 (6 centipoise)	20,0	5,0
estearato de magnesio (intragranular)	2,0	0,5
estearato de magnesio (extragranular)	2,0	0,5

[1] sal monopotásica del Compuesto A de Forma 1 cristalina; factor de conversión (incluyendo pureza) = 1,112.

Los comprimidos prensados que contenían 100 mg de Compuesto A en una base de fenol libre se prepararon mezclando todos los ingredientes enumerados anteriormente, excepto el estearato de magnesio extragranular, en una mezcladora (agitador-mezclador Turbula® Tipo T2F, Basilea, Suiza) durante 10 minutos. Las porciones del material mezclado que pesaban aproximadamente 1 gramo se comprimieron en compactos (o trozos) en una prensa de mesa (Auto Carver Model Auto "C", Catálogo n.º 3888, Carver, Inc., Wabash, Indiana) usando herramientas rectangulares de 1 x 1,27 cm (0,5 pulgada) a 12 MPa (4 KN). Después, los trozos se clasificaron en gránulos pasándolas a través de un tamiz con aberturas de 1 mm. Los gránulos se mezclaron con el estearato de magnesio extragranular en el mezclador Turbula durante 5 minutos, y los gránulos lubricados se comprimieron en tabletas usando la prensa Auto Carver con una herramienta redonda cóncava convencional de 0,33/0,81 metros (13/32 pulgadas). Los comprimidos empleados en los estudios farmacocinéticos que se describen a continuación (véase Ejemplo 5) se prepararon comprimiendo con una fuerza de 15 KN, y los comprimidos para el estudio de disolución *in vitro* (véase Ejemplo 4) se prepararon comprimiendo fuerzas en un rango de 5 a 15 KN.

Se prepararon comprimidos del mismo tamaño pero que contenían 10 % en peso y 15 % en peso de HPMC (frente a 5 % en peso de HPMC) de la manera descrita en el párrafo anterior para el estudio de disolución *in vitro*, donde las

cantidades de lactosa y microcristalina la celulosa se redujo a 14,6 y 12,8 % en peso y 43,9 y 38,4 % en peso respectivamente para acomodar el HPMC adicional. Además, los comprimidos del mismo tamaño pero que no contienen HPMC (es decir, comprimidos de "referencia") también se prepararon de la manera descrita en el párrafo anterior para el estudio de disolución *in vitro*, donde las cantidades de lactosa y celulosa microcristalina se incrementaron a 17,1 y 51,2 % en peso, respectivamente, para compensar la ausencia de HPMC.

Parte B -

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por lote (peso porcentual)
sal K del Compuesto A[1]	110	27,5
(en base fenol libre)	(100)	(25,0)
celulosa microcristalina (AVICEL PH-102)	175,2	43,8
celulosa macrocristalina (AVICEL PH-105)	9,2	2,3
monohidrato de lactosa	61,6	15,4
croscarmelosa de sodio	12,0	3,0
HPMC 2910 (6 centipoise)	20,0	5,0
estearato de magnesio (intragranular)	4,0	1,0
estearato de magnesio (extragranular)	8,0	2,0

[1] sal monopotásica del Compuesto A de Forma 1 cristalina; factor de conversión (incluyendo pureza) = 1,112.

Los comprimidos prensados que tienen la composición expuesta en la tabla anterior se prepararon usando un procedimiento similar al expuesto en la Parte A.

Ejemplo 4

Estudio de disolución *in vitro*

Las propiedades de disolución de los comprimidos preparados de la manera descrita en la Parte A del Ejemplo 3 (es decir, comprimidos que contienen 100 mg de Compuesto A en una base de fenol libre y 0, 5, 10 o 15 % en peso de HPMC) se probaron de la siguiente manera: Se añadieron dos comprimidos que contenían 0, 5, 10 o 15 % en peso de HPMC a un recipiente de disolución tipo II de la USP que contenía 500 ml de HCl 0,01 N (pH = 2) como medio de disolución (temperatura ambiente). Después de dejar que los comprimidos se hundieran en el fondo del recipiente, el medio se agitó a 100 rpm durante 60 minutos y después a 150 rpm durante hasta 120 minutos adicionales. Las muestras (5 ml) se retiraron del medio a los 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90 y 120 minutos y al final de la prueba (180 minutos). Cada muestra se diluyó 1:1 con 50:50 (volumen:volumen) de acetonitrilo: agua, y después se analizó mediante HPLC o espectrofotometría UV para determinar la concentración de Compuesto A en la solución. (Nota: Se determinó que los métodos de HPLC y UV eran equivalentes; la elección del método para una prueba en particular se basó en factores tales como la disponibilidad del equipo).

HPLC: columna = Agilent Zorbax RX-C8; fase móvil = 60:40 (v:v) de H_3PO_4 al 0,1 %:ACN; caudal = 1,5 ml/minuto; temperatura de la columna = ambiente; volumen de inyección = 20 µl; detección de longitud de onda = 303 nm; tiempo de ejecución = 5 minutos. UV: muestreo = sipper con tiempo de bombeo de 25 segundos y tiempo de espera de 3 segundos; longitud de la trayectoria = 1 mm; longitud de onda = 303 nm.

Los comprimidos que contenían HPMC mostraron una sobresaturación prolongada del fármaco en relación con los comprimidos de referencia que no contenían HPMC, donde las concentraciones de fármaco para los comprimidos que contenían HPMC a tiempos de disolución de 120 y 180 minutos fueron al menos 2 veces mayores que los obtenidos para los comprimidos de referencia. Los comprimidos con 10% en peso y 15% en peso de HPMC mostraron una desintegración más lenta en el recipiente de disolución y una liberación de fármaco más lenta que los comprimidos que contenían 5% en peso de HPMC, pero también alcanzaron una sobresaturación prolongada.

Los estudios de disolución *in vitro* similares al estudio descrito anteriormente, pero realizados con la sal K del Compuesto A en volumen no formulado y el granulado formulado en gránulos y realizados a 37 ºC (temperatura fisiológica) mostraron un efecto más pronunciado y favorable de HPMC, incluso a un nivel de HPMC equivalente a 2,5 % en peso. Se observó un aumento de 10 veces en la solubilidad del fármaco a los tiempos de disolución de 60 a 180 minutos para la disolución del fármaco a granel formulado y no formulado en presencia de HPMC frente a la disolución en ausencia de HPMC.

Ejemplo 5

Estudio farmacocinético

Los valores farmacocinéticos (PK) para el Compuesto A se determinaron en perros Beagle que recibieron una dosis oral de comprimidos prensados preparados de la manera descrita en la Parte A del Ejemplo 3 y que contienen 100 mg de sal K del Compuesto A (base de fenol libre) y HPMC al 5 % en peso. En todos los estudios se usaron perros beagle machos, criados a propósito (Marshall Farms). Los perros fueron alojados en un establecimiento acreditado por AAALAC de acuerdo con las directrices de USDA. Los estudios se realizaron bajo un protocolo aprobado por el WP-IACUC. Los pesos de los perros se midieron y registraron antes de la dosificación. Los pesos de los perros oscilaron entre aproximadamente 8 y 10 kg. Se emplearon perros con pesos similares en cada uno de los estudios. Se emplearon tres o cuatro perros en cada estudio. La dosis fue de aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal (es decir, 10 mpk).

Dosificación: Después de ayunar durante la noche, todos los perros se trataron por vía subcutánea con pentagastrina (0,064 mg/kg, 0,1 ml/kg) aproximadamente media hora antes de la dosificación. A los perros se les administraron oralmente formulaciones de tabletas seguidas de 5 ml/kg de agua. El agua se devolvió 2 horas después de la dosificación y los alimentos se devolvieron 4 horas después de la dosificación. La sangre se extrajo de los catéteres de calibre 21 colocados en la vena cefálica en la predosis, y 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosificación. El plasma se separó por centrifugación (15 minutos a 2500 g) y se almacenó durante la noche a -70 ºC para CL/EM/EM al día siguiente.

Preparación y análisis de la muestro: Las muestras de plasma se extrajeron usando extracción en fase sólida. Los extractos de plasma se inyectaron en una columna de HPLC Waters Xterra MS C18, 2x50 mm, 5 µm y se analizaron usando un gradiente de 4,61 minutos que consiste en ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo. Los extractos de la muestra se ionizaron usando una interfaz TurboIonSpray y se controlaron mediante un seguimiento de reacción seleccionado (SRM) en el modo de ionización positiva. El intervalo dinámico del ensayo CL/EM/EM fue de 5-8000 ng/ml basado en una alícuota de 50 µl de plasma de perro.

Cálculos PK: El área bajo la curva para un gráfico de la concentración plasmática frente a el tiempo hasta el último muestreo ($AUC_{0\text{-}24\ h}$), la concentración plasmática máxima observada ($C_{máx}$) y el tiempo de $C_{máx}$ ($T_{máx}$) se calcularon usando un modelo lineal trapezoidal, no compartimental de WinNonLin v3.1. Los medios y SD se calcularon usando Excel® 97 SR-2(f). Los perfiles de plasma se generaron usando SigmaPlot v. 8.0 para Windows.

Se realizaron estudios análogos de PK con una solución acuosa al 5 % en peso de metilcelulosa de la sal K del Compuesto A, una cápsula llena de fármaco a granel ("DFC") y el comprimido de referencia que no contenía HPMC preparada como se describe en el Ejemplo 3. Los datos mostraron una mejora de 2 veces en $AUC_{0\text{-}24\ h}$ para el comprimido que contiene HPMC en comparación con los valores de $AUC_{0\text{-}24\ h}$ obtenidos para el comprimido de referencia y la cápsula rellena en seco. El $AUC_{0\text{-}24\ h}$ del comprimido que contiene HPMC fue equivalente al de la solución de metilcelulosa.

Ejemplo 6

Preparación de comprimidos prensados recubiertos con película que contienen sal de potasio del Compuesto A

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por lote (peso porcentual)
sal K del Compuesto A[1]	434,4	54,3
(en base fenol libre)	(400)	(50,0)
celulosa microcristalina (AVICEL PH-102; extragranular)	187,7	23,5
monohidrato de lactosa	93,9	11,7
croscarmelosa de sodio	24,0	3,0
HPMC 2910 (6 centipoise)	40,0	5,0
estearato de magnesio (intragranular)	6,0	0,75
estearato de magnesio (extragranular)	14,0	1,75
Opadry White 20A 18273 (recubrimiento de película)	16,0[2]	4,0[2]

[1] sal monopotásica del Compuesto A de Forma 1 cristalina; factor de conversión = 1,086.
[2] El aumento de peso objetivo durante el recubrimiento de la película con respecto al núcleo del comprimido.

Los comprimidos prensados que contenían 400 mg de Compuesto A en una base de fenol libre se prepararon mezclando todos los ingredientes enumerados anteriormente, excepto para la celulosa microcristalina extragranular, estearato de magnesio y Opadry White, en una mezcladora (mezcladora Patterson-Kelly V; en la sucesivo en el presente documento la "mezcladora V") durante 10 minutos, seguido de lubricación durante 5 minutos con estearato

de magnesio intragranular en la misma mezcladora. Después, la mezcla se compactó con rodillo en cintas en un compactador de rodillos Alexanderwerk WP 120 usando un rodillo moleteado de 25 mm a una presión del rodillo de 6 MPa (60 bar). Las cintas se molieron posteriormente en gránulos usando el granulador fino rotativo (una parte integral del compactador de rodillos WP 120) equipado con pantallas de tamaño de 2,0 mm y 0,8 mm. Los gránulos se mezclaron luego con celulosa microcristalina extragranular en la mezcladora V durante 10 minutos, seguido de 5 minutos de lubricación con el estearato de magnesio extragranular en la misma mezcladora. Después, los gránulos lubricados se comprimieron en una prensa rotatoria de comprimidos (Korsch) a comprimidos de imagen de 800 mg usando herramientas cóncavas redondas convencionales de 2 x 40,64/81,28 cm (16/32 "). La dureza de los núcleos del comprimido se midió entre 10 y 15 kilopondios (kp = 1 kgf). El núcleo de los comprimidos se recubrieron después con Opadry White en un revestimiento de película Vector (bandeja de 1,3 l) para proporcionar comprimidos recubiertos con película con un aumento de peso de aproximadamente el 4 % con respecto al núcleo del comprimido.

Ejemplo 7

Preparación de comprimidos prensados recubiertos con película que contienen sal de potasio del Compuesto A

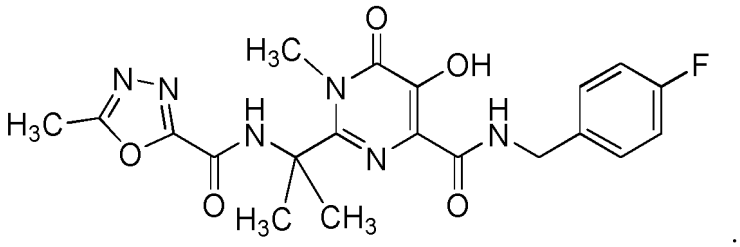
Los comprimidos prensados que tienen la siguiente composición se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6:

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por lote (peso porcentual)
sal K del Compuesto A[1]	434,4	54,3
(en base fenol libre)	(400)	(50,0)
celulosa microcristalina (AVICEL PH-102; extragranular)	141,8	17,725
fosfato de calcio dibásico	141,8	17,725
croscarmelosa de sodio	24,0	3,0
HPMC 2910 (6 centipoise)	40,0	5,0
estearato de magnesio (intragranular)	8,0	1,0
estearato de magnesio (extragranular)	10,0	1,25
Opadry White 20A 18273 (recubrimiento de película)	16,0[2]	4,0[2]

[1] sal monopotásica del Compuesto A de Forma 1 cristalina; factor de conversión =1,086.
[2] El aumento de peso objetivo durante el recubrimiento de la película con respecto al núcleo del comprimido.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral en forma de una dosis sólida, que comprende: (a) del 0,5 al 20 % en peso de un agente antinucleante que comprende hidroxialquilcelulosa, y (b) una cantidad efectiva del 5 al 75 % en peso de una sal de potasio del Compuesto A, donde el Compuesto A es:



y que además comprende un diluyente, un disgregante y un lubricante.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente antinucleante es hidroxipropilmetilcelulosa;

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el diluyente es celulosa microcristalina, el disgregante es croscarmelosa de sodio y el lubricante es estearato de magnesio.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la sal de potasio del Compuesto A es sal de potasio del Compuesto A de Forma 1.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la composición se encapsula o comprime para dar un comprimido.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, donde la sal de potasio del Compuesto A se emplea en una base de fenol libre en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 900 mg.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en el tratamiento o la profilaxis de la infección con VIH.

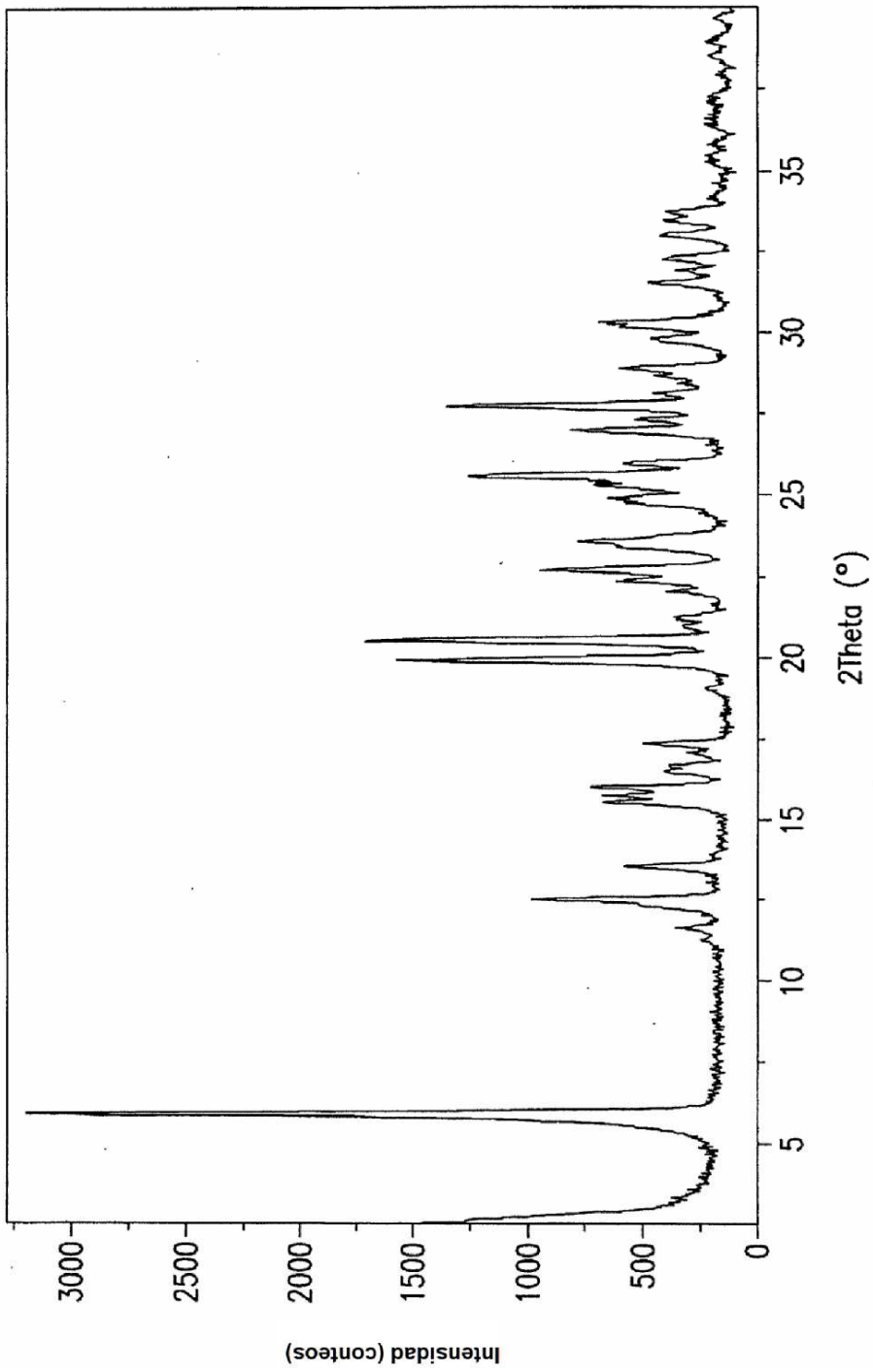

Intensidad (conteos)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

FIG. 1

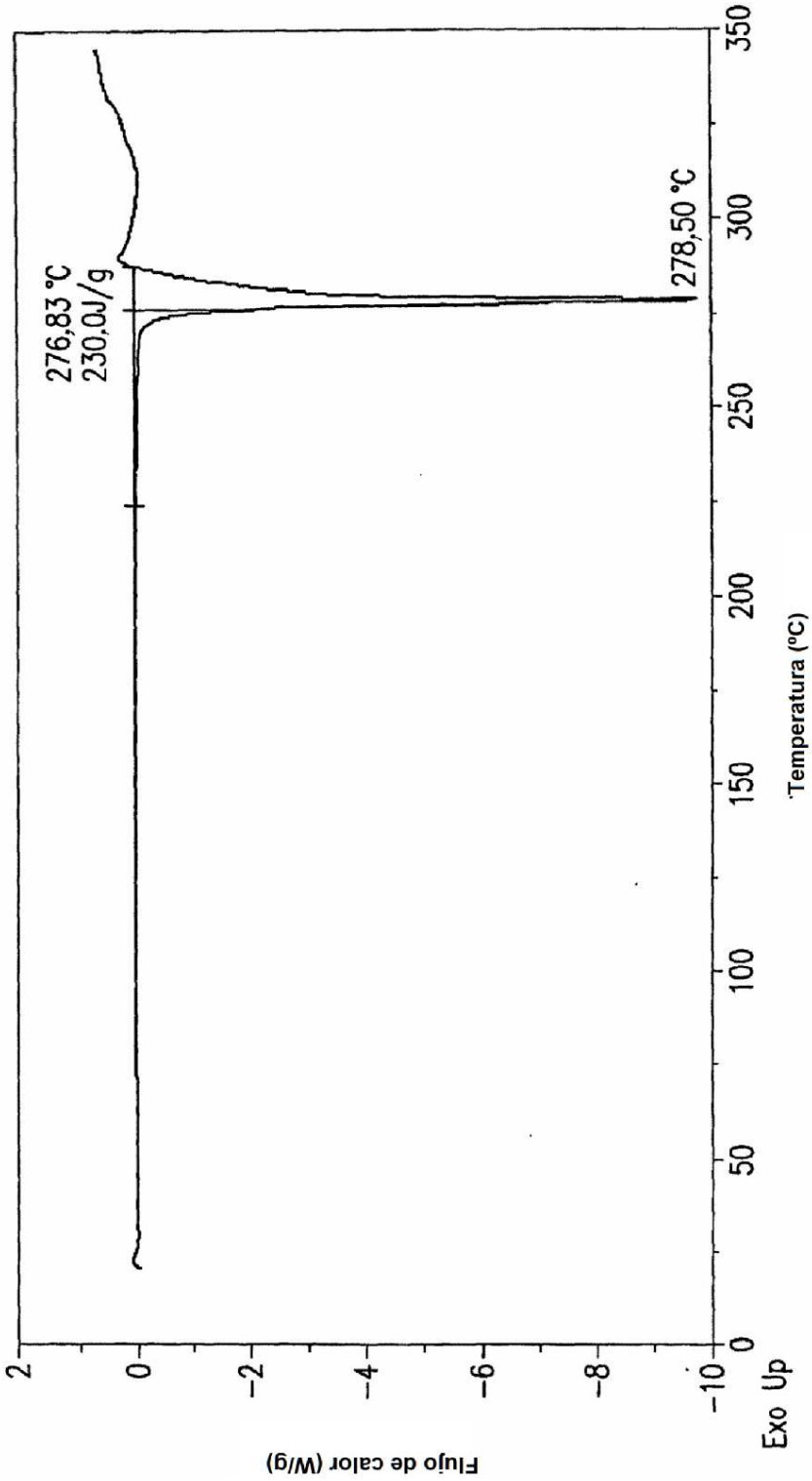

276,83 °C
230,0J/g
278,50 °C
Exo Up
Flujo de calor (W/g)
Temperatura (°C)
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
0
50
100
150
200
250
300
350

FIG.2