

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 273**

51 Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2005** **E 12198385 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 2586444**

54 Título: **Formulación farmacéutica de inhibidores de la carboxamida VIH integrasa que contienen una composición de control de la velocidad de liberación**

30 Prioridad:

03.12.2004 US 632944 P

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

22.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

POURKAVOOS, NAZANEEN;
NEY, JAMES, R.;
CRUANES, MARIA, T.;
WU, YUNHUI y
PALKAR, SAURABH, A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 755 273 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica de inhibidores de la carboxamida VIH integrasa que contienen una composición de control de la velocidad de liberación

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral en formas de dosificación sólidas que comprenden una cantidad eficaz de una sal de un producto farmacológico y una composición para controlar la velocidad de liberación. Más particularmente, la sal del producto farmacológico es una básica de una hidroxipirimidinona carboxamida y la composición que controla la velocidad de liberación comprende un agente solubilizante, un agente gelificante y una carga soluble en agua.

10

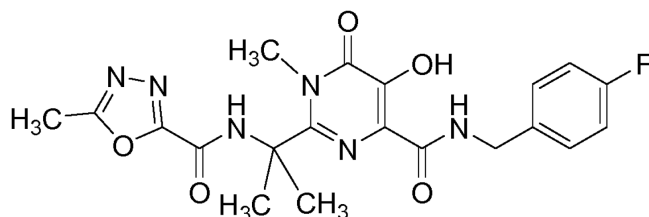
Antecedentes de la invención

15

Las hidroxipirimidinona carboxamidas desveladas en el documento WO03/035077 y las hidroxitetrahidropiridopirimidinona carboxamidas y carboxamidas relacionadas desveladas en el documento WO 2004/058756 son inhibidores de la integrasa del VIH útiles para el tratamiento de la infección por el VIH y el SIDA. Algunos de estos compuestos de carboxamida exhiben una solubilidad acuosa relativamente baja que puede conducir a una mala absorción del compuesto en el tracto gastrointestinal (GI) después de la administración oral. La solubilidad de estos compuestos se puede mejorar administrando los fármacos en forma de sales básicas (es decir, las sales formadas por reacción de los compuestos con sales básicas, tales como hidróxidos metálicos), pero la solubilidad de algunas de las sales resultantes puede cambiar en función del pH. Más particularmente, las sales básicas pueden ser comparativamente solubles en medios acuosos neutros o básicos, pero puede convertirse en formas menos solubles en condiciones ácidas. Es representativa de tales sales la sal de potasio del Compuesto A:

20

25



Compuesto A

30

La sal de potasio del Compuesto A es relativamente soluble en soluciones acuosas neutras y básicas, pero en soluciones ácidas tiende a ser desproporcionado con respecto a la forma básica libre relativamente insoluble. Cuando la sal de K del Compuesto A se administra por vía oral en una forma de dosificación sólida, el compuesto puede exhibir una absorción escasa en la circulación sistémica debido a la solubilidad perdida o significativamente reducida de la sal en las condiciones ácidas que se encuentran normalmente en el estómago.

35

Se puede lograr una biodisponibilidad oral satisfactoria formulando estas sales con un agente antinucleante. Por ejemplo, las formulaciones de comprimidos prensados de la sal de K del Compuesto que contiene hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC 2910) como agente antinucleante han exhibido una solubilidad mejorada en pruebas de disolución *in vitro* y una farmacocinética (PK) mejorada (en estudios en animales en comparación con formulaciones análogas que no contienen el agente antinucleante. Las formulaciones de comprimidos administradas por vía oral de la sal de K del Compuesto A con HPMC también han proporcionado una farmacocinética (PK) satisfactoria en seres humanos. Se cree que el agente antinucleante empleado en estas formulaciones puede inhibir y/o retrasar suficientemente la precipitación (o, dicho de otro modo, puede proporcionar una sobresaturación prolongada) del compuesto farmacológico en condiciones ácidas del estómago o el intestino, para permitir que el fármaco sea absorbido más eficientemente en la circulación.

45

Por otro lado, las formulaciones de dosificación sólidas de las sales del compuesto que contienen un agente antinucleante pueden tener una absorción relativamente rápida del compuesto en la circulación sistémica (es decir, un $T_{m\acute{a}x}$ relativamente corto = el tiempo de desde después de la dosis hasta la $C_{m\acute{a}x}$, la concentración máxima del compuesto en el plasma) y le puede seguir un rápido descenso. Por ejemplo, las formulaciones de comprimidos comprimidos que contienen HPMC de la sal de K del Compuesto A indicadas en el párrafo anterior han exhibido valores de $C_{m\acute{a}x}$ relativamente altos, valores cortos de $T_{m\acute{a}x}$ (por ejemplo, de aproximadamente 30 a 90 minutos) y concentraciones plasmáticas relativamente bajas a partir de entonces. Las altas proporciones de concentración plasmática máxima a mínima pueden estar asociadas con acontecimientos adversos y las bajas concentraciones plasmáticas posteriores al $T_{m\acute{a}x}$ pueden dar como resultado poca o ninguna absorción del fármaco fuera del estómago y antes de la eliminación del fármaco del tracto gastrointestinal (es decir, poca o ninguna absorción en el intestino delgado o el colon). En consecuencia, existe la necesidad de formulaciones de dosificación sólida oral de estos compuestos que puedan controlar la liberación del compuesto de una manera que proporcione un perfil PK alterado (es decir, un $T_{m\acute{a}x}$ más largo, una relación entre la concentración plasmática máxima y mínima más baja, y/o concentraciones plasmáticas mínimas más altas después del $T_{m\acute{a}x}$) en relación con la alcanzada por las

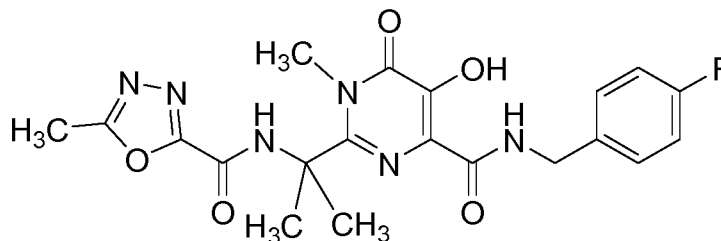
50

55

formulaciones de dosificación sólidas basadas en agentes antinucleantes.

Sumario de la invención

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para administración oral que comprenden una hidroxipirimidinona carboxamida y una composición que controla la liberación de la carboxamida en la circulación sistémica después de la administración. Más particularmente, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para administración oral como una dosis sólida, que comprende una cantidad efectiva de una sal de potasio del Compuesto A y una composición de control de la velocidad de liberación que comprende
- 10 hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad como agente gelificante, poloxámero como agente solubilizante y, opcionalmente, lactosa como carga soluble en agua; en el que el compuesto A es:



- 15 y en el que la sal de potasio del Compuesto A se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 % en peso sobre una base de fenol libre;

el poloxámero se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso;

- 20 la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso; y
la lactosa se emplea en una cantidad en un intervalo de cero a aproximadamente 15 % en peso.

- 25 y en el que la formulación comprende además un diluyente y un lubricante; y en el que el diluyente comprende celulosa microcristalina y, opcionalmente, fosfato de calcio; y el lubricante comprende un estearato metálico y un estearil fumarato metálico.

- Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionar un perfil PK alterado para el Compuesto A en comparación con otras formulaciones de dosificación sólidas administradas por vía oral. Por ejemplo, una formulación farmacéutica de la presente invención que contiene una sal de potasio del Compuesto A ha exhibido un $T_{m\acute{a}x}$ más largo, una relación entre la concentración plasmática máxima y mínima más baja, y concentraciones plasmáticas mínimas más altas después del $T_{m\acute{a}x}$ después de la administración oral en comparación con formulaciones similares que emplean un agente antinucleante en lugar de una composición que controla la velocidad de liberación. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que la composición que controla la velocidad de liberación es responsable del perfil PK alterado de la siguiente manera: El agente solubilizante actúa para prevenir o minimizar la precipitación del Compuesto A (que, como se ha señalado anteriormente, puede tener baja solubilidad, particularmente en condiciones ácidas encontradas en el estómago) en el tracto gastrointestinal manteniéndolo en forma solubilizada durante varias horas después de la administración. El agente gelificante actúa formando un gel alrededor de partículas del Compuesto A en el que el gel actúa como una barrera de difusión que ralentiza la liberación del Compuesto A para su absorción en la circulación sistémica. La carga soluble en agua se disuelve relativamente rápido después de la administración y actúa para atraer agua a la capa de gel formada por el agente gelificante y, de ese modo, promover la difusión y liberación del fármaco. Los dos componentes (o tres componentes cuando la composición que controla la velocidad de liberación incluye una carga soluble en agua) se emplean de una manera y en cantidades que actúan para mantener el compuesto activo en solución y prolongar la velocidad de liberación del compuesto de manera que la cantidad eficaz del fármaco se absorbe en la circulación sistémica durante un período prolongado de tiempo, tanto del estómago como del tracto intestinal.

- La presente invención también incluye métodos para preparar formas encapsuladas y en comprimidos de formulaciones farmacéuticas de la invención. La presente invención incluye además el uso de una formulación farmacéutica de la invención para la inhibición de la integrasa del VIH, para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o para el tratamiento, el retraso en el inicio o la profilaxis del SIDA.

- 55 Diversas realizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen adicionalmente o serán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

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 como se preparó en el Ejemplo 2.

La Figura 2 es la curva de DSC para la sal de potasio del Compuesto A como se preparó en el Ejemplo 2.

5 La Figura 3 es un gráfico de datos de disolución de los estudios de disolución descritos en el Ejemplo 8; es decir, un gráfico del porcentaje de Compuesto A disuelto versus tiempo de disolución para el estudio de disolución de comprimidos que contienen poloxámero con 400 mg de Compuesto A.

La Figura 4 es un gráfico de datos de disolución de los estudios de disolución descritos en el Ejemplo 8; es decir, una gráfica del porcentaje de Compuesto A disuelto frente al tiempo de disolución para el estudio de disolución de comprimidos que contienen lactosa con 100 mg de Compuesto A.

10

Descripción detallada de la invención

15 La formulaciones farmacéuticas administradas por vía oral de dosis sólida de la presente invención incluyen una cantidad eficaz de una sal básica del compuesto A. El compuesto A es un inhibidor de la integrasa del VIH, después de haberse analizado en un ensayo de inhibición de la integrasa en el que la transferencia de cadena es catalizada por la integrasa recombinante, y se ha descubierto que es un inhibidor activo de la integrasa del VIH. La actividad inhibidora de la integrasa se puede determinar, por ejemplo, utilizando el ensayo descrito en Hazuda et al., J. Virol. 1997, 71: 7005-7011. También se ha descubierto que el compuesto A es activo en un ensayo para la inhibición de la infección aguda por VIH de las células linfoides T realizado de acuerdo con Vacca et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 20 1994, 91: 4096-4100. Los inhibidores de la integrasa, métodos para su preparación y ensayos para medir su actividad de inhibición de la integrasa y su inhibición de la replicación de VIH se pueden encontrar en el documento WO 03/035077.

25

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "formulación" abarque un producto de dosificación sólida administrado por vía oral que comprende los ingredientes especificados, de combinar los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados.

30

La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto A 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 eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. La cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se está previniendo. El término también se refiere a la cantidad de compuesto A suficiente para inhibir la integrasa del VIH y, por lo tanto, provocar la respuesta que se busca (es decir, una "cantidad eficaz de inhibición").

35

40

Se entiende que la sal básica del Compuesto A empleada en formulaciones farmacéuticas abarcadas por la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere en el presente documento a una sal básica que posee la eficacia de compuesto parental y que no es indeseable biológicamente ni de otro modo (por ejemplo, no es tóxica o de otro modo perjudicial para el receptor de la misma). Las sales adecuadas incluyen sales formadas por reacción del Compuesto A con una base, incluyendo, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, la sal de potasio). Las sales de metales alcalinos de los compuestos se pueden formar tratando el compuesto disuelto en un disolvente adecuado con una solución acuosa del hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOH o KOH).

45

50

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención incluyen una composición de control de la velocidad de liberación que comprende un agente solubilizante, un agente gelificante y, opcionalmente, una carga soluble en agua. Los agentes solubilizantes empleados son poloxámeros. Los poloxámeros son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Los poloxámeros adecuados incluyen, por ejemplo, los que tienen un peso molecular promedio en un intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 20.000 y un contenido de oxietileno de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 % en peso de poloxámeros representativos adecuados para su uso en la presente invención incluyen poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 y poloxámero 407. Los agentes gelificantes empleados son HPMC de alta viscosidad. El término HPMC de "alta viscosidad" se refiere a una HPMC que produce una solución acuosa al 2 % en peso (es decir, peso de polímero/peso de agua) que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 2.900 centipoise (cps) a 20 °C (1 cps = 1 mPa s). La HPMC de alta viscosidad produce normalmente una solución al 2 % en peso que tiene una viscosidad de al menos aproximadamente 3.100 cps (por ejemplo, de aproximadamente 3.100 a aproximadamente 100.000 cps) a 20 °C. Los HPMC de alta viscosidad adecuados incluyen los vendidos bajo la marca registrada METHOCEL® (Dow Chemical) (por ejemplo, METHOCEL grades K4M, K15M y K100M) y METOLOSE® (Shin-Etsu). Las HPMC de alta viscosidad se pueden usar solos o en mezclas de dos o más, en las que la mezcla de polímeros produce una solución al 2 % en peso con una viscosidad promedio de al menos aproximadamente 2.900 cps y normalmente al menos aproximadamente 3.100 cps. La viscosidad promedio de la mezcla de polímeros normalmente difiere de la viscosidad de cada polímero componente.

55

60

65

La carga soluble en agua empleada es lactosa.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención contienen componentes adicionales, incluyendo diluyentes, lubricantes, disgregantes, antioxidantes y similares.

5 Otra realización de la presente invención es la formulación farmacéutica como se ha expuesto originalmente en lo anterior o como se expone en una cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que la formulación se encapsula o comprime en un comprimido.

10 Todavía otra realización de la presente invención es la formulación como se ha definido anteriormente, en la que la sal básica del Compuesto A es una sal de potasio del Compuesto A y en la que la sal de potasio del Compuesto A es la sal de potasio cristalina de Forma 1 del Compuesto A, en la que la sal de K de Forma 1 es una sal cristalina anhidra caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido usando radiación de cobre K_{α} (es decir, la fuente de radiación es una combinación de radiación de $Cu K_{\alpha 1}$ y $K_{\alpha 2}$) que comprende valores 2θ (es decir, reflexiones a valores 2θ) en grados de 5,9, 12,5, 20,0, 20,6 y 25,6.

15 Se observa que cualquier referencia en el presente documento a una cantidad de una sal básica del Compuesto A significa la cantidad de Compuesto A en su forma libre no en sal. Por tanto, por ejemplo, una composición de comprimido que contiene la sal básica del Compuesto A en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.000 mg significa una composición de comprimido que contiene una cantidad de la sal del fármaco equivalente a aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.000 mg del precursor del Compuesto A (fenol libre).

20 Todavía otra realización de la presente invención es una formulación farmacéutica para administración oral como una dosis sólida que comprende (i) una cantidad eficaz de una sal de potasio del Compuesto A, (ii) una composición de control de la velocidad de liberación que comprende un agente solubilizante, un agente gelificante y una carga soluble en agua, (iii) un diluyente y (iv) un lubricante; en la que el agente solubilizante comprende un poloxámero; el agente gelificante comprende una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad; la carga soluble en agua comprende lactosa; el diluyente comprende celulosa microcristalina y, opcionalmente, fosfato de calcio; y el lubricante comprende un estearato metálico y un estearil fumarato metálico, y en el que la sal de potasio del Compuesto A se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 % en peso sobre una base de fenol libre; el poloxámero se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 % en peso; la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 % en peso y la lactosa se emplea en una cantidad en un intervalo de 3 a aproximadamente 9 % en peso. En una característica del aspecto anterior, el poloxámero es poloxámero 407 molido a un tamaño medio de partícula en un intervalo de aproximadamente 50 a 150 micrómetros; la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad es HPMC K4M; la lactosa es lactosa hidratada secada por pulverización. En esta realización y sus aspectos anteriores, la sal de potasio del Compuesto A es, preferentemente, la sal de potasio cristalina de la Forma 1 del Compuesto A.

40 Otra realización de la presente invención es la formulación como se acaba de definir o como se define en un aspecto de la característica de la misma, en la que la formulación se encapsula o comprime en un comprimido, tal como una cápsula o comprimido que contiene la sal de potasio del Compuesto A en fenol libre en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg.

45 Salvo que se indique otra cosa, los porcentajes en peso en el presente documento se basan en el peso total de todos los componentes de la composición (teniendo en cuenta que, como se ha señalado anteriormente, el porcentaje en peso de la sal básica del Compuesto I se expresa como el porcentaje en peso de la forma básica libre del compuesto).

50 Como se ha desvelado anteriormente, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención incluyen un diluyente y un lubricante. Un diluyente (también denominado en la técnica como "carga") es una sustancia utilizada para impartir volumen a la composición. Se puede emplear un diluyente, por ejemplo, para proporcionar suficiente volumen y/o compactabilidad para permitir que la composición se comprima en un comprimido que tenga un tamaño práctico. Los diluyentes adecuados incluyen fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidrato, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina y celulosa en polvo. Un diluyente preferente es la celulosa microcristalina opcionalmente en combinación con un fosfato de calcio.

60 Las formas adecuadas de celulosa microcristalina para su uso en formulaciones farmacéuticas de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, 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 sus mezclas. Por tanto, por ejemplo, la celulosa microcristalina empleada en las formulaciones F1 y F2 puede ser AVICEL PH-102 o AVICEL PH-105 o una mezcla de las mismas.

65 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 mediante granulación de la composición antes de su compresión o encapsulación y/o puede mejorar el flujo de un polvo no granulado en la carga de una cápsula.

La formulación farmacéutica de la invención también puede contener un disgregante, que es una sustancia o una mezcla de sustancias, empleado para facilitar la degradación o disgregación de la formulación después de la administración. Los disgregantes adecuados incluyen ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, poliacrilina potasio, povidona, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio y almidón. El disgregante empleado en la formulación farmacéutica de la invención puede ser un superdisgregante, tales como croscarmelosa sódica, crospovidona o almidón glicolato sódico.

Se puede emplear un antioxidante en la formulación farmacéutica de la invención para prevenir o minimizar la degradación oxidativa del principio activo y/u otros componentes de la formulación 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 sódico, ácido cítrico y metabisulfito de sodio. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden, por ejemplo, incluir BHA.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse en comprimidos o cápsulas comprimidas. Los comprimidos prensados se pueden preparar mediante granulación, en los que el tamaño de partícula global de una formulación se incrementa a través de la agregación permanente de partículas más pequeñas. Se puede emplear 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 A, la composición que controla la velocidad de liberación, un diluyente, opcionalmente un disgregante y, opcionalmente, un antioxidante) con suficiente disolvente (por ejemplo, agua o agua con un codisolvente de alcohol) para humedecer la mezcla seca de modo que las partículas en la mezcla se peguen entre sí para formar partículas más grandes, y luego tamizar, triturando o manipulando de otro modo 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 mezclados con un lubricante y los gránulos lubricados prensados en comprimidos.

Para composiciones sensibles a la humedad, la granulación se puede lograr por granulación en húmedo con un disolvente no acuoso o por granulación en seco. La granulación en seco también puede ser una alternativa atractiva a la granulación en húmedo cuando la composición es térmicamente sensible y está 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 A, la composición que controla la velocidad de liberación, una primera porción de un lubricante y, opcionalmente, otros ingredientes (por ejemplo, un diluyente o un diluyente y un disgregante) y luego comprimiendo la mezcla mezclada en balas o haciendo rodar la mezcla mezclada hasta algo compacto. Las balas o compactos se pueden dimensionar (por ejemplo, al pasar a través de una pantalla de malla o un molino triturador) para proporcionar los gránulos secos, que luego se pueden mezclar con la porción restante del lubricante y los gránulos lubricados prensados en comprimidos.

Los comprimidos prensados pueden recubrirse con azúcar para enmascarar cualquier sabor desagradable o recubrirse con una película para proteger la comprimido de la degradación atmosférica. El recubrimiento tampoco debe afectar negativamente a la liberación del fármaco después de la administración oral. Una suspensión de recubrimiento de película adecuada es Opadry II HP (disponible en Colorcon, West Point, PA), que es un alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado y un polímero a base de macrogol/PEG 3350. Las películas se pueden aplicar rociando la suspensión sobre los comprimidos y luego secando. Las técnicas de recubrimiento con película adecuadas para su uso con la presente invención se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edición, editado por A. R. Gennaro, 1990, Mack Publishing Co., págs. 1665-1675.

Se pueden formar formulaciones farmacéuticas encapsuladas de la presente invención, por ejemplo, granulando los ingredientes de la formulación (es decir, la sal de potasio del Compuesto A, la composición que controla la velocidad de liberación, y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales, tales como un diluyente y/o lubricante) a través de granulación húmeda o seca como se ha descrito anteriormente, llenando las cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura) con una cantidad adecuada de gránulos y sellando las cápsulas.

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

También se describe un proceso (denominado alternativamente en el presente documento "Proceso P1" o el "proceso P1") para preparar una formulación farmacéutica de comprimidos prensados que comprende una cantidad eficaz de una sal básica del Compuesto A, un agente solubilizante, un agente gelificante, opcionalmente una carga soluble en agua, un diluyente y un lubricante; en el que el método comprende:

- (A) mezclar una mezcla de la sal básica del Compuesto A, el agente solubilizante, el agente gelificante, la carga soluble en agua opcional, el diluyente y una primera porción del lubricante;
- (B) tamizar la mezcla mezclada y luego mezclar más la mezcla tamizada;
- (C) enrollar la mezcla tamizada y mezclada para formar un compacto, y luego dimensionar el compacto

resultante para formar gránulos;

(D) mezclar los gránulos con la porción restante del lubricante; y

(E) comprimir los gránulos lubricados de la Etapa D para obtener la comprimido.

5 El proceso P1 puede incluir el proceso que se acaba de describir incorporando una o más de las características (i) a (xiv) de la siguiente manera:

(i-a) la sal básica del Compuesto I es una sal de potasio del Compuesto A; o

(i-b) la sal básica del Compuesto I es la sal de potasio cristalina de Forma 1 del Compuesto A;

10 (ii-a) la sal básica del Compuesto I (por ejemplo, la sal de K del Compuesto A) se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 75 % en peso sobre una base de fenol libre; o

(ii-b) la sal básica del Compuesto I (por ejemplo, la sal de K del Compuesto A) se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 % en peso (o de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 % en peso) sobre una base de fenol libre; o (iii-a) el agente solubilizante comprende

15 poloxámero 407; o

(iii-b) el agente solubilizante comprende poloxámero 407 molido a un tamaño de partícula promedio en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 micrómetros (o en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 105 micrómetros);

20 (iv-a) el agente solubilizante comprende un poloxámero (por ejemplo, poloxámero 407, opcionalmente molido a un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 micrómetros) que se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso; o

(iv-b) el agente solubilizante comprende un poloxámero (por ejemplo, poloxámero 407, opcionalmente molido a un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 micrómetros) que se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 % en peso;

25 (v-a) el agente gelificante comprende HPMC K4M

(vi-a) el agente gelificante comprende una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad (por ejemplo, HPMC K4M) que se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % en peso (o en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 % en peso); o

30 (vi-b) el agente gelificante comprende una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad (por ejemplo, HPMC K4M) que se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 % en peso;

(vii-a) la carga soluble en agua opcional comprende lactosa hidratada secada por pulverización;

(viii-a) la carga soluble en agua opcional comprende lactosa (por ejemplo, lactosa hidratada secada por pulverización) que se emplea en una cantidad en un intervalo de cero a aproximadamente 15 % en peso; o

35 (viii-b) la carga soluble en agua opcional comprende lactosa (por ejemplo, lactosa hidratada secada por pulverización) que se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 % en peso;

(ix-a) el diluyente comprende celulosa microcristalina; o (ix-b) el diluyente comprende AVICEL PH-102;

(x) el lubricante comprende estearato de magnesio;

(xi) el proceso comprende además: (F) recubrir el comprimido prensado; o

40 (xii) la sal básica del Compuesto I (por ejemplo, la sal de potasio del Compuesto A) se emplea en una cantidad por comprimido en un intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg en fenol libre; o

También se describe un proceso (denominado alternativamente en el presente documento "Proceso P2" o el "proceso P2") para preparar una formulación farmacéutica de comprimidos prensados que comprende una cantidad eficaz de una sal de potasio del Compuesto A, un agente solubilizante, un agente gelificante, una carga soluble en agua, un primer diluyente, un segundo diluyente, un primer lubricante y un segundo lubricante; en el que el método comprende:

50 (A) mezclar una mezcla de la sal de K del Compuesto A, el agente solubilizante, el agente gelificante, la carga soluble en agua, el primer diluyente, segundo diluyente, una primera porción del primer lubricante y el segundo lubricante;

(B) tamizar la mezcla mezclada y luego mezclar más la mezcla tamizada;

(C) enrollar la mezcla tamizada y mezclada para formar un compacto, y luego dimensionar el compacto resultante para formar gránulos;

55 (D) mezclar los gránulos con la porción restante del primer lubricante; y

(E) comprimir los gránulos lubricados de la Etapa D para obtener la comprimido.

60 en el que el agente solubilizante comprende un poloxámero; el agente gelificante comprende una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad; la carga soluble en agua comprende lactosa; el primer diluyente es celulosa microcristalina; el segundo diluyente es fosfato de calcio; el primer lubricante es un estearato de metal; y el segundo lubricante es un estearil fumarato metálico.

65 En el proceso P2, el poloxámero puede ser poloxámero 407 molido a un tamaño de partícula promedio en un intervalo de aproximadamente 50 a 150 micrómetros; la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad puede ser HPMC K4M; la lactosa puede ser lactosa hidratada secada por pulverización; la celulosa microcristalina puede ser AVICEL PH 102; el fosfato de calcio puede ser fosfato de calcio dibásico; el estearato de metal puede ser estearato

de magnesio; y el estearil fumarato de metal puede ser estearil fumarato de sodio.

En el proceso P2, la sal de potasio del Compuesto A puede ser la sal de potasio cristalina de la Forma 1 del Compuesto A.

5 El proceso P2 puede comprender además recubrir el comprimido prensado, por ejemplo, el comprimido prensado puede recubrirse con una suspensión de recubrimiento de película (por ejemplo, Opadry II HP) para proporcionar una comprimido recubierta en la que el recubrimiento es de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 % del peso del comprimido prensado.

10 En el proceso P2, la sal de potasio del Compuesto A puede emplearse en una cantidad por comprimido en un intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg en fenol libre, por ejemplo, en una cantidad por comprimido de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg o aproximadamente 600 mg.

15 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención 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 el inicio de afecciones patológicas posteriores tales como el SIDA. El tratamiento del SIDA, la profilaxis del SIDA, el retraso del inicio del SIDA, tratar la infección por VIH, o la profilaxis de la infección por VIH se define como que incluye, aunque no de forma limitativa, el tratamiento o la profilaxis de una gran variedad de estados de la infección por VIH: SIDA, ARC, tanto sintomática como asintomática, y exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH tras una sospecha de exposición pasada al VIH por medios tales como transfusión de sangre, intercambio de fluidos corporales, mordiscos, pinchazo accidental de la aguja o exposición a la sangre del paciente durante la cirugía.

25 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes anti-VIH seleccionados de agentes antivíricos del VIH, agentes anti-infecciosos e inmunomoduladores. Las realizaciones incluyen los usos que se acaban de describir, en los que la formulación farmacéutica de la invención es una formulación como se establece en cualquiera de las realizaciones anteriores de la misma como se ha expuesto anteriormente.

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

35 Cuando una formulación farmacéutica de la presente invención se emplea o administra en combinación con otro agente (por ejemplo, cuando la formulación F1 se administra en combinación con un agente anti-VIH), la formulación y el agente pueden administrarse por separado o juntos, y cuando se administran por separado, la formulación y el agente pueden administrarse simultáneamente o en diferentes momentos (por ejemplo, alternativamente).

40 La presente invención también incluye una formulación farmacéutica para administración oral como una dosis sólida, que comprende una sal básica de un compuesto de Fórmula I y una composición de control de la velocidad de liberación como se ha definido y descrito originalmente en el Sumario de la invención (i) para su uso en, (ii) para su uso como medicamento para, o (iii) para su uso en la preparación de un medicamento para: (a) inhibir la integrasa del VIH, (b) tratamiento o profilaxis de infección por VIH o (c) tratamiento, profilaxis o retraso del inicio del SIDA. Las realizaciones de estos usos incluyen los usos que se acaban de describir en los que la formulación farmacéutica de la invención tal como se ha definido originalmente se reemplaza por las realizaciones descritas anteriormente de la misma. En estos usos, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes anti-VIH seleccionados de agentes antivíricos del VIH, agentes anti-infecciosos e inmunomoduladores.

50 El término "agente anti-VIH" significa un agente (que no sea un compuesto de Fórmula I) que sea efectivo en uno o más de los siguientes usos: inhibición de 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, retraso del inicio del SIDA, profilaxis del SIDA o tratamiento del SIDA.

55 Los agentes antivíricos de VIH adecuados para su uso en combinación con la formulación farmacéutica de la invención incluyen, por ejemplo, inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, indinavir, lopinavir opcionalmente con ritonavir, saquinavir o nelfinavir), inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa del VIH (por ejemplo, abacavir, lamivudina (3TC), zidovudina (AZT) o tenofovir) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH (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 *per se*, pero normalmente se incorporan en composiciones farmacéuticas adecuadas.

65 Las formulaciones farmacéuticas de la presente 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 ingrediente activo en un intervalo de dosificación de

aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, 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.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionarse adecuadamente en forma de comprimidos o cápsulas para administración oral, en las que cada comprimido o cápsula contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 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 formulaciones 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 como cápsulas o comprimidos, en las que la dosis es de 100 mg a 600 mg del Compuesto A dos veces al día.

El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular dependerán de diversos factores, incluida 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 género, 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 apropiado de un fármaco particular adecuado para un paciente particular puede ser determinado por la persona experta en la técnica sin experimentación excesiva.

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Como ejemplo, una formulación farmacéutica que comprende una sal básica del Compuesto I en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 % en peso significa que la composición puede contener aproximadamente 25 % en peso de Compuesto I, aproximadamente 75 % en peso del Compuesto I, o cualquier cantidad entre ellos.

Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o pueden permanecer esencialmente sin cambios durante un período de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en el presente documento (por ejemplo, uso en la forma de una sal en una formulación farmacéutica de la invención).

El compuesto A puede existir como tautómeros debido al tautomerismo ceto-enólico. Las sales de todos los tautómeros de los compuestos de hidroxipirimidinona, tanto solos como en mezclas, pueden emplearse en formulaciones farmacéuticas de la presente invención.

Las abreviaturas utilizadas en el presente documento incluyen las siguientes:

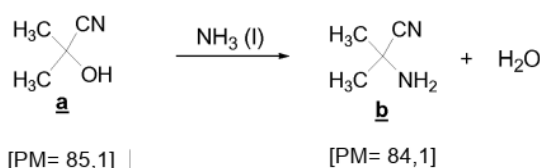
ACN = acetonitrilo
 SIDA= síndrome de inmunodeficiencia adquirida
 APCI = ionización química a presión atmosférica
 CRS = complejo relacionado con el SIDA
 Cbz = benciloxicarbonilo
 DIEA = diisopropiletilamina
 DMADC = dicarboxilato de dimetilacetileno
 DMF = N,N-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 DSC = calorimetría diferencial de barrido
 EDTA = ácido etilendiaminotetraacético
 EtOH = etanol
 Ec. = equivalente(s)
 GI= gastrointestinal
 VIH = virus de la inmunodeficiencia humana
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 HPMC = hidroxipropilmetilcelulosa
 IPA= alcohol de isopropilo
 KF= valoración de Karl Fisher para agua
 LC = cromatografía líquida
 LCAP = porcentaje de área LC
 LCWP = porcentaje en peso de LC
 Me = metilo
 MeOH = metanol
 MRM= monitorización de reacción múltiple
 MS= espectroscopia de masas

MSA = ácido metanosulfónico
 MTBE = éter de metil-terc-butilo
 PM= Peso molecular
 NMM = N-metilmorfolina
 5 RMN = resonancia magnética nuclear
 PK = farmacocinética(s)
 SDS = dodecilsulfato sódico
 TG = termogravimétrico
 THF = tetrahidrofurano
 10 XRPD = Difracción de rayos X de polvo

Ejemplo 1

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

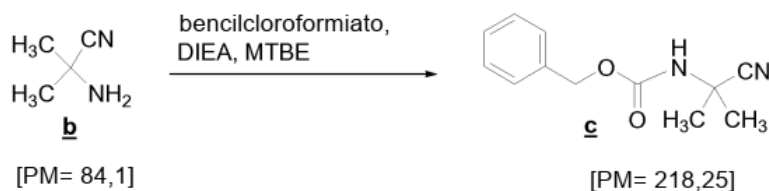
Etapa 1: Formación de amina de Strecker



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

Se cargó acetona cianohidrina (11,5 kg, 12,3 l) en un autoclave de 19 litros (5 galones) y el recipiente se colocó a una presión de nitrógeno de 0,034 MPa (5 psi). El autoclave se enfrió a 10 °C, y el gas amoníaco (~ 3,44 kg), se presurizó a 0,20 MPa (30 psi), se alimentó 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 un polyjug y el autoclave se aclaró con MTBE (aproximadamente 17 l). La mezcla de reacción y el aclarado se cargaron a continuación en un extractor de 100 litros, seguido de MTBE (15 litros), la mezcla se agitó y las capas se separaron cuidadosamente. La capa acuosa se volvió a extraer con MTBE (5 l) y las capas se separaron cuidadosamente. Las capas orgánicas se combinaron y se 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 °C, bajo vacío) a aproximadamente 20 l para eliminar cualquier exceso de amoníaco. El aminonitrilo se obtuvo con un rendimiento del ensayo del 97 % (11,1 kg) por RMN como una solución en MTBE.

Etapa 2: Adición del grupo protector de benciloxycarbonilo (CBz)

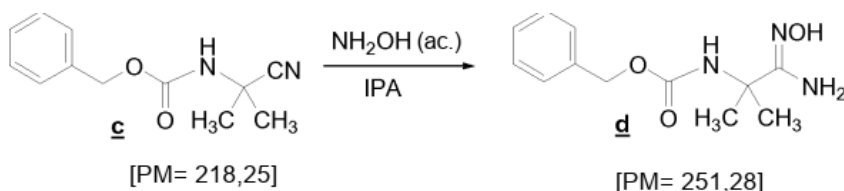


Material	PM	Ec.	Moles	Masa	Volumen
aminonitrilo (b)	84,1		52,85	4,44 ensayo kg	
cloroformiato de bencilo	170,6	1,2	63,4	10,8 kg	
DIEA	129,25	1,3	68,7	8,88	
MTBE					62,5 l

A un matraz de 100 L visualmente limpio que contiene un embudo de adición de 5 l, un termopar y una entrada para 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. A continuación, 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 mantuviera la temperatura del lote por debajo de 35 °C. Después, se añadió DIEA (1,3 equiv, A continuación, se añadieron 8,88 kg, 68,70 mol) durante 1,5 horas a la suspensión amarilla mientras se mantenía la temperatura del lote por debajo de 35 °C. La suspensión se hizo ligeramente más soluble a medida que

se añadió DIEA, pero se observaron dos fases cuando se detuvo la agitación. La mezcla de reacción se envejeció durante 16 horas a 20-25 °C, después de lo cual se cargó agua DI (20 l, 4,5 ml/g) en el lote. El lote se transfirió después a un extractor de 100 litros y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó luego con 3 x 10 l de agua y luego 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 heptano: MTBE a 90:10. Se produjo cristalización durante el cambio de disolvente y el producto cristalino blanco resultante se filtró y se lavó con 3 x 5 l de heptano: MTBE a 90:10. Se obtuvo un total de 10,1 kg de producto (rendimiento del 88 %) en más de 99 % de HPLC A. Se obtuvo un total de 26,7 kg de producto en 3 lotes con un rendimiento promedio aislado del 86 %.

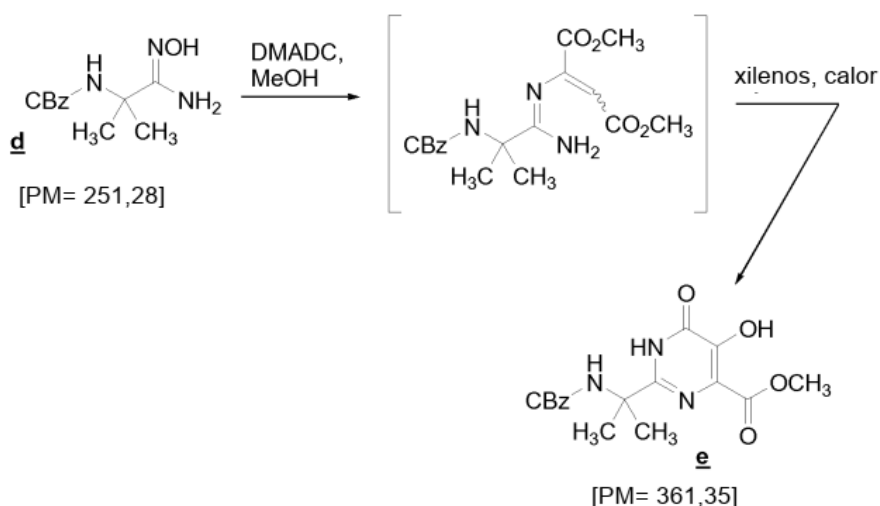
10 Etapa 3: Formación de amidoxima



Material	PM	Ec.	Masa	Volumen
aminonitrilo protegido (c)	218,25	1	15 g	
NH ₂ OH (50 % en peso en agua)		1,2		5,05 ml
IPA				40 ml + 10 ml
n-heptano				40 ml + 50 ml

- 15 Una solución de aminonitrilo (15 g) en IPA (40 ml) se calentó a 60 °C con agitación y se añadió NH₂OH en agua (5,05 ml) a esta temperatura en el transcurso de 20 minutos. La mezcla transparente se envejeció después a 60 °C durante 3 horas, en la que el producto comenzó a cristalizar fuera de la solución a esta temperatura después de 2 horas. A continuación, la suspensión se enfrió a 0-5 °C y se añadió n-heptano (40 ml) gota a gota durante 20 minutos. Después de agitar durante 2 horas a 0-5 °C, la suspensión se filtró y la torta se lavó con un 20 % de IPA en solución de heptano (60 ml), y luego se secó al vacío con una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente para dar oxima de amida pura con un rendimiento del 88 %.
- 20

Etapa 4: Formación de hidroxipirimidinona



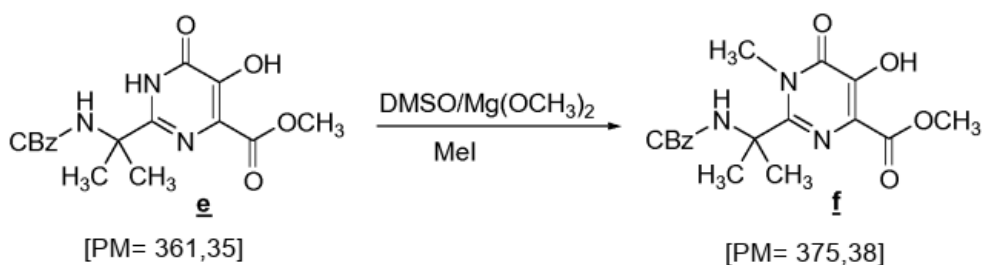
25

Material	PM	Ec.	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 añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (1,77 kg) durante 20 minutos. Se produjo una exotermia lenta de tal manera que la temperatura de la suspensión aumentó de

20 °C a 30 °C durante 15-20 minutos. Tras 1,5 horas, la HPLC indicó una conversión de más del 95 % en los aductos cis/trans intermedios. El disolvente se cambió luego a xilenos a presión reducida (temperatura máxima = 50 °C), en el que se añadieron 2 volúmenes [2 x 7,5 l] y se redujeron a un volumen final de 7,5 l. La mezcla de reacción se calentó después 90 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas, mientras se aclara el MeOH restante con un barrido de nitrógeno. A continuación, se aumentó la temperatura en incrementos de 10 °C durante 3,5 horas a 125 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. A continuación, la temperatura se aumentó finalmente a 135 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego a 60 °C y se añadió MeOH (2,5 l). Después de 30 minutos, se añadió lentamente MTBE (9 l) para construir un lecho de semillas. Después, el lote se enfrió a 0 °C durante 14 horas y luego se enfrió adicionalmente a -5 °C y se envejeció 1 hora antes de la filtración. Los sólidos se lavaron por desplazamiento con MeOH al 10 %/MTBE (6 l y luego 4 l; se preenfriaron a 0 °C) y se secaron en la olla del filtro bajo un barrido de nitrógeno para proporcionar 2,17 kg (51,7 % de rendimiento corregido; 99,5 % en peso). Método HPLC: Columna: Zorbax C-8 4,6 mm x 250 mm; 40 % de ACN/ 60 % 0,1 % de H₃PO₄ a 90 % de ACN/10 % 0,1 % de H₃PO₄ en 12 minutos, retención 3 minutos y, después, de vuelta al 40 % de ACN 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 se cicla más rápido), producto **e** - 5,26 minutos, xilenos: varios picos alrededor de 10,4 -10,7 minutos.

Etapa 5: N-metilación



20

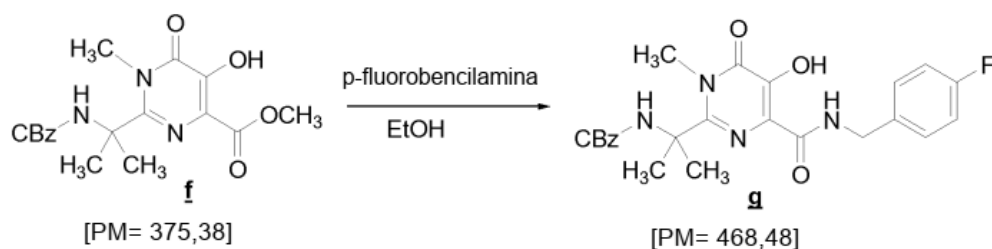
Material	PM	Ec.	Masa	Volumen
pirimidina diol (e)	361,35	1	2 kg	
Mg (OMe) ₂ , 8 % en peso en MeOH		2	11,95 kg	13,4 l
Mel		4	3,14 kg	1,38 l
DMSO				16 l
HCl 2M				20 l
MeOH				14 l
Bisulfito de Na 5 % en peso en agua				2 l
agua				60 l

25

A una solución de pirimidina diol **e** (2 kg) en DMSO (16 l) se añadió una solución de Mg (OMe)₂ en MeOH (11,95 kg), después de lo cual el exceso de MeOH se evaporó al vacío (30 mm Hg) a 40 °C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 20 °C, después de lo cual se añadió MeI (1,38 l) y la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 2 horas y, después, a 60 °C durante 5 horas a presión en un matraz cerrado. La HPLC mostró que la reacción se había completado. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 20 °C, después de lo cual se añadió MeOH (14 l), seguido de la adición lenta de HCl 2 M (20 l) [exotérmica] durante 60 minutos. Después, se añadió bisulfito de sodio (5 % en peso, 2 l) para extinguir el exceso de I₂, volviéndose la solución blanca. A continuación, se añadió agua (40 l) durante 40 minutos y la suspensión se agitó durante 40 minutos en un baño de hielo, y luego se filtró. La torta del filtro se lavó primero con agua (20 l) y luego con MTBE: MeOH 9/1 (30 l) para eliminar el subproducto O-metilado. La HPLC mostró menos del 0,5 % de producto O-metilado después del lavado. El sólido se secó durante la noche a temperatura ambiente al vacío con una corriente de N₂ para dar 1,49 kg de N-metil pirimidona (70 % de rendimiento, corregido por la pureza del material de partida y el producto).

35

Etapa 6: Acoplamiento de amina

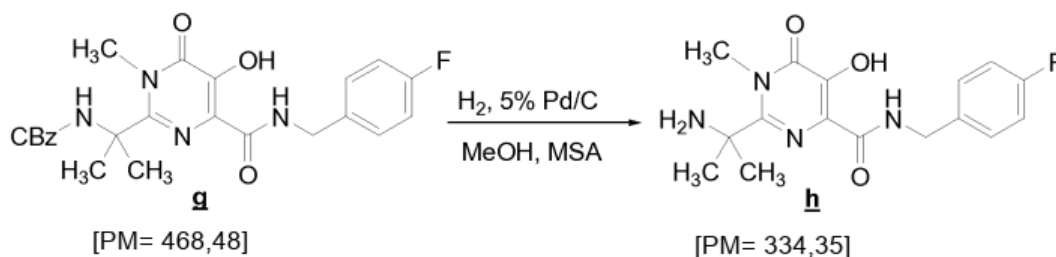


Material	PM	Ec.	Masa	Volumen
N-metilpirimidinona (f)	375,38	1	1,4 kg	
4-fluorobencilamina	125,15	2,2	1,05 kg	14 l
EtOH				
agua				14 l
ácido acético				0,55 l

5 A una suspensión de pirimidinona *N*-metilada **f** (1,4 kg) en EtOH (14 l) a 4 °C se añadió lentamente 4-fluorobencilamina (1,05 kg) durante 15 minutos, en la que se observó una exotermia a 9 °C durante la adición del primer equivalente molar de la amina. La suspensión se hizo muy espesa y se requirió agitación enérgica. La solución se calentó a 72 °C durante 2 horas y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora y 45 minutos. La solución se volvió extremadamente viscosa a 45 °C donde se observó una pequeña exotermia a 50 °C, después de lo cual la suspensión se liberó lentamente y se volvió homogénea después de 1 hora a 72 °C. 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 de 10 0,5 A % de pirimidinona *N*-metilada. La reacción se enfrió después a 60 °C y se añadió ácido acético (0,55 l) durante 30 minutos, seguido de la adición de agua (6,7 l) durante 30 minutos y luego la adición de semillas (3,0 g) para iniciar la cristalización. Después de 30 minutos 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 la noche. Tras 13 horas, la temperatura era de 20 °C, en ese punto, la mezcla de reacción se filtró y la suspensión se lavó con agua al 50 %/EtOH (2 x 4 l). Los sólidos se 15 secaron en el recipiente del filtro al vacío/flujo de N₂ hasta un peso constante para proporcionar un producto sólido blanco (1,59 kg; 90 % de rendimiento corregido; 99 % de LCWP y 99,7 % de LCAP según el método de HPLC similar al empleado en la Etapa 4 anterior).

Etapa 7: Hidrogenación de Cbz-amida

20



Material	PM	mmoles	Masa	Volumen
CBz amida (g) MeOH	468,48	21,33	10 g	80 ml
5 % de Pd/C (50 % húmedo)	96,1	22,4	0,15 g	1,45 ml
MSA				
agua				8 ml
lavado de la torra (4:1 MeOH:H ₂ O)				20 ml
NaOH 1 N		22,4		22,4 ml
lavado de la torta final (agua)				30 ml

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

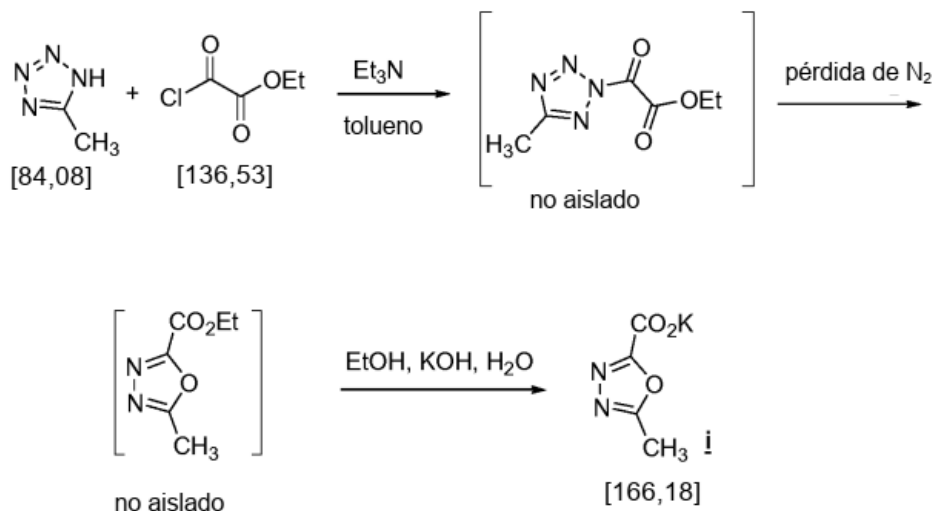
35 Método A de HPLC (ensayo del producto): columna: 25 cm x 4,6 mm Zorbax RX-C8; fase móvil: A= 0,1 % de H₃PO₄, B = CH₃CN, 0 minutos (80 % de A/20 % de B), 20 minutos (20 % de A/80 % de B), 25 minutos (20 % de A/80 % de B); flujo: 1,0 ml/minuto; longitud de onda: 210 nm; temperatura de la columna: 40 °C; tiempos de retención: subproducto de desfluoroamina - 5,5 min, producto de amina - 5,85 minutos, tolueno - 16,5 minutos, Cbz-amida: 16,82 minutos.

40 Método B de HPLC (pureza del producto): columna: 25 cm x 4,6 mm YMC-básico; fase móvil: A =25 mmol de KH₂PO₄ ajustado a pH=6,1, B = CH₃CN, 0 minutos (90 % de A/10 % de B), 30 minutos (30 % de A/70 % de B), 35

minutos (30 % de A/70 % de B); flujo: 1 ml/minuto; longitud de onda: 210nm; temperatura de la columna: 30 °C; tiempos de retención: desfluoroamina - 9,1 minutos, amina - 10,1 minutos, tolueno - 24,2 minutos, Cbz amida - 25,7 minutos.

5 Etapa 8: Acoplamiento de oxadiazol

Parte A: Preparación de la sal de K de oxadiazol



10

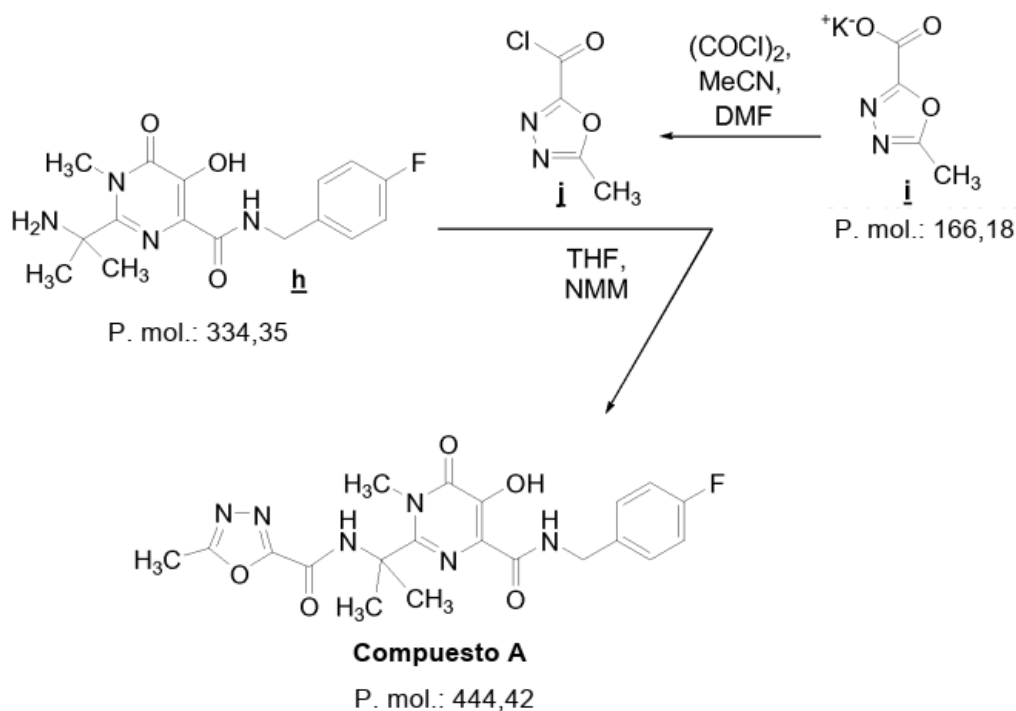
Material	Ec.	Mol	Masa	Volumen	Densidad
5-metiltetrazol (96 % en peso)	1,0	28,54	2,5 kg (2,4 kg)		
cloruro de etiloxalilo	1,03	29,4	4,014 kg	3,29 l	1,22
trietilamina	1,05	29,97	3,033 kg	4,21 l	0,72
tolueno				74 l	
EtOH (puntilloso)				61 l	
MTBE				15 l	
KOH ac. *20% en peso)				8 l	
10 % de salmuera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

15

Se añadió lentamente cloruro de etil oxalilo (4,01 kg) a una mezcla de 5-metiltetrazol (2,50 kg), trietilamina (3,03 kg) en tolueno (32 l) a 0 °C a una velocidad tal que la temperatura se mantiene por debajo de 5 °C. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a 0-5 °C y luego la sal de trietilamina/HCl se separó por filtración. El sólido se lavó con 27 l de tolueno frío (5 °C). Los filtrados combinados se mantuvieron a 0 °C y se añadieron lentamente a una solución caliente de tolueno (50 °C, 15 l) durante 40-50 minutos (evolución de gas N₂), a continuación, la solución se envejeció a 60-65 °C durante 1 hora. Después de enfriar a 20 °C, la solución de tolueno se lavó con 5 l de salmuera al 10 %, luego el disolvente se cambió a etanol (reducido a 8 l, luego se añadieron 17 l de EtOH, luego 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 °C y se añadió KOH ac. (8,0 l) durante 30 minutos, y la suspensión espesa resultante se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente mientras que la sal de K de oxadiazol cristalizó. El sólido se separó por filtración, se lavó con 11 l de EtOH y finalmente con 15 l de MTBE. El sólido se secó durante la noche al vacío a 20 °C con una corriente de nitrógeno para producir 4,48 kg (90,8 %) de la sal de K i.

25

Parte B: Acoplamiento de oxadiazol



Reactivo	Masa	ml	Moles	Ec.
sal de 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 ₄ OH (30 % en H ₂ O)	62,3 g	69 ml	0,53	6
HCl (2N)		500 ml		
IPA		920 ml		
agua		400 ml		
MeOH		300 ml		

5

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con sal de K de oxadiazol **i** (33,8 g), seguido de ACN (280 ml) y DMF (0,33 ml) con fuerte agitación. La suspensión resultante se enfrió luego a 0-5 °C y se añadió cloruro de oxalilo (23,7 g) en el transcurso de 20 minutos para mantener la temperatura interna a menos de 5 °C. La suspensión resultante que contenía cloruro de acilo se envejeció durante 1 hora.

10

A un matraz de fondo redondo de 2 l se añadió la amina libre **h** (30 g) seguida de THF (821 ml). La suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C, después de lo cual se añadió NMM (21,56 g) y la suspensión así obtenida se agitó durante 10 minutos a temperatura fría. La suspensión que contenía cloruro de acilo preparada anteriormente se añadió lentamente a la suspensión de amina libre durante el transcurso de 20 minutos, de forma tal que la temperatura no superara 5 °C. A continuación, la suspensión se envejeció durante 1,5 horas a 0-5 °C. En este momento, la HPLC no mostró más amina **h** (<0,5 % de LCAP, 100 % de conversión). La mezcla de reacción se enfrió luego con NH₄OH (30 % en agua) (69 ml) que se añadió en el transcurso de 3 minutos. La suspensión amarilla resultante se agitó luego durante una hora adicional a temperaturas inferiores a 10 °C. La suspensión amarilla se acidificó después a pH 2-3 con HCl (2 N) (500 ml). A la solución resultante de color vino tinto, se añadió IPA (920 ml). Los disolventes orgánicos de bajo punto de ebullición se evaporaron luego a presión reducida (40 torr) a temperatura ambiente hasta un volumen de solución final de 1.100 ml, a cuyo volumen el Compuesto A cristalino comenzó a precipitar. A continuación se añadió agua (400 ml) a esta nueva suspensión en el transcurso de 10 minutos, y la suspensión envejeció durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión envejecida se filtró y el sólido obtenido se lavó con agua (170 ml), seguido de un lavado con MeOH frío (300 ml, previamente enfriado en un

20

baño de hielo), y, finalmente, con un lavado con agua (700 ml). El sólido así obtenido se secó durante la noche al vacío y corriente de nitrógeno para dar 35,5 g de Compuesto A (91 % de rendimiento).

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

5 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 de 125 ml con camisa, equipado con un agitador mecánico y equipado con una entrada de nitrógeno (es decir, la cristalización se realizó bajo nitrógeno). La suspensión resultante se agitó a 45 °C hasta que los sólidos estuvieron completamente en solución. La sal de K del Compuesto A cristalino de la Forma 1 se cargó luego en la solución como semilla (0,184 g, 3 % en peso a la sal de K teórica). Luego se añadió solución acuosa de KOH al 30% p/v (0,98 eq., 2,33 ml, 0,0125 moles) con el siguiente perfil de carga mientras se mantenía el lote a 45 °C:

15 0,466 ml durante 5 horas, 0,0932 ml/h (20 % en moles)
1,864 ml durante 7 horas, 0,2663 ml/h (80 % en moles)

20 La suspensión resultante se enfrió a 20 °C y se envejeció a 20 °C hasta que se midió que la concentración del 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 luego se secó al vacío a 45 °C, con un pequeño barrido de nitrógeno, hasta que la cantidad de ACN y agua presente según lo determinado por análisis termogravimétrico fue inferior al 1 % en peso. La sal de K del Compuesto A se obtuvo en > 99 % de A por análisis de HPLC.

Ejemplo 2

25 Forma 1 Sal de potasio cristalina del Compuesto A

Parte A: Preparación

30 Se cargaron etanol (147 ml), agua (147 ml) y el Compuesto A (ensayo de 97,9 g por HPLC) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con agitador mecánico, un embudo de adición, entrada de nitrógeno (es decir, ciclo realizado en nitrógeno) y un termopar. Se añadió KOH acuoso (45 % p/p, 0,98 eq., 18,5 ml, 216 mmoles) a la suspensión durante 10 minutos a 21 °C. 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, un embudo de adición, entrada de nitrógeno y termopar. El matraz de 1 l se aclaró con agua/EtOH a 1:1 (v/v) (48 ml) y el aclarado se filtró en el recipiente de cristalización de 5 l. La solución filtrada se sembró con sal de K cristalina del Compuesto A de Forma 1 (200 mg) a temperatura ambiente y luego se envejeció 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 °C durante 1,5 horas. El lote se enfrió luego a aproximadamente 4 °C y se envejeció hasta que se midió que la concentración del 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 luego se secó al vacío y tienda de nitrógeno hasta que la cantidad de EtOH presente por RMN fue de aproximadamente 0,4 % molen relación con la sal de potasio. La sal de potasio del Compuesto A se obtuvo con un rendimiento del 88 % (ensayo de 91,5 g por HPLC, 99 % de área por análisis por HPLC).

45 Parte B: Caracterización

50 Se generó un patrón XRPD de una sal de K preparada de la manera descrita en la Parte A en un difractómetro de rayos X en polvo X Analytics Pro de Philips Analytical usando un escaneo continuo de 2,5 a 40 grados 2θ durante aproximadamente 12 minutos (es decir, tamaño de la etapa de 0,02° con 40 segundos/etapa), 2 RPS etapa de rotación, y un eje de exploración goni. Como fuente se usó radiación de cobre K-alfa 1 (K_{α1}) y K-alfa 2 (K_{α2}). El experimento se realizó en condiciones ambientales. Los valores 2θ característicos en el patrón XRPD (que se muestra en la Figura 1) y los espacios d correspondientes incluyen lo siguiente:

N.º de pico	Espaciado d (Å)	2-Teta
1	14,9	5,9
2	7,1	12,5
3	4,4	20,0
4	4,3	20,6
5	3,5	25,6

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

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

Los datos de higroscopicidad se obtuvieron en un analizador de sorción de vapor simétrico VTI modelo SGA-1. Los datos se recolectaron a temperatura ambiente del 5-95 % de humedad relativa y viceversa, 5 % de cambio de humedad relativa por etapa. Las condiciones de equilibrio fueron 0,01 por ciento en peso de cambio en 5 minutos con un tiempo de equilibrio máximo de 180 minutos. Los datos indicaron que el material tuvo un aumento de peso de 1,8 % cuando se equilibró al 95 % de HR a 25 °C. Cuando se equilibra nuevamente a 5 % de HR, el material volvió a su peso seco aproximadamente. Un análisis de XRPD del material después del experimento de higroscopicidad mostró que el material no había cambiado de fase.

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

Ejemplo 3

Preparación de comprimidos prensados que contienen la sal de K del compuesto A

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	Cant. por lote (porcentaje en peso)
Sal de K del compuesto A ¹	434,4	50,0
(en fenol libre)	(400)	(46,0)
celulosa microcristalina (AVICEL PH102)	112,9	13,0
lactosa hidratada desecada por pulverización	26,06	3,0
fosfato cálcico dibásico anhidro	73,85	8,50
HPMC K4M	26,06	3,0
poloxámero 407 (grado micronizado) ²	173,8	20,0
estearil fumarato de sodio	8,69	1,0
estearato de magnesio	13,03	1,50

¹Sal monopotásica cristalina de Forma 1 del Compuesto A; factor de conversión = 1,086.

²Obtenido de BASF. Mediana del tamaño de partícula = 50 µm.

Los comprimidos prensados que contienen 400 mg de Compuesto A en fenol libre se prepararon mediante un tren de proceso de compresión y compactación de rodillos. El poloxámero 407, el estearato de magnesio y el estearil fumarato de sodio se seleccionaron previamente a través de pantallas de tamaño de malla n.º 30 y n.º 60 en sucesión, y luego se mezclaron con todos los demás ingredientes, a excepción del estearato de magnesio extragranular, en una licuadora en V Patterson-Kelly (PK) durante 5 minutos. El material mezclado se tamizó luego a través de una malla de tamiz n.º 35 para romper los aglomerados, y el material tamizado se mezcló luego más en el mismo mezclador PK durante aproximadamente 15-20 minutos. Luego, la mezcla se compactó con rodillo usando un mini compactador de rodillo Freund Type TF a una presión de rodillo de 40 Kgf/cm², velocidad del rodillo de 3 rpm y velocidad del tornillo de 10 rpm. La cinta resultante se molió en un pequeño Quadro Comil equipado con un impulsor redondo, tamaño de pantalla 39R (es decir, tamaño de agujero redondo 0,039 pulgadas; aproximadamente tamaño de malla N.º 20) y operado a 1700 rpm. Los gránulos resultantes se mezclaron luego con estearato de magnesio extragranular al 0,5 % en el mezclador PK durante 5 minutos para producir la mezcla final. Luego, los gránulos lubricados se comprimieron en comprimidos usando una prensa rotatoria de comprimidos con herramientas lisas de forma ovalada a una fuerza de compresión necesaria para lograr una dureza de la comprimido de 16 a 20 kilopondios (es decir, 156,9 a 196,1 Newton) según se midió usando un modelo clave HT-300 de Probador de dureza.

Ejemplo 4

Preparación de comprimidos prensados recubiertos con película que contienen el compuesto A Sal de potasio

Los comprimidos prensados que tienen la siguiente composición se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5:

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	Cant. por lote (porcentaje en peso)
Sal de K del compuesto A ¹	434,4	54,3
(en fenol libre)	(400)	(50,0)
celulosa microcristalina (Avicel PH -102; extragranular)	141,8	17,725
fosfato de calcio dibásico	141,8	17,725
croscarmelosa sódica	24,0	3,0

Ingrediente	(continuación)	
	Cantidad por comprimido (mg)	Cant. por lote (porcentaje en peso)
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 20 A 18273 (revestimiento de película)	16,0 ²	4,0 ²

¹Sal monopotásica cristalina de Forma 1 del Compuesto A; factor de conversión = 1,086.

² Aumento de peso objetivo durante el recubrimiento de película con respecto al comprimido central.

Ejemplo 5

- 5 Preparación de comprimidos prensados recubiertos con película que contienen el compuesto A Sal de potasio

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)	Cant. por lote (porcentaje en peso)
Sal de K del compuesto A ¹ (en fenol libre)	434,4 (400)	54,3 (50,0)
Celulosa microcristalina (Avicel PH -102; extragranular)	187,7	23,5
lactosa monohidrato	93,9	11,7
croscarmelosa sódica	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 20 A 18273 (revestimiento de película)	16,0 ²	4,0 ²

¹Sal monopotásica cristalina de Forma 1 del Compuesto A; factor de conversión = 1,086.

² Aumento de peso objetivo durante el recubrimiento de película con respecto al comprimido central.

- 10 Se prepararon comprimidos prensados que contenían 400 mg de Compuesto A en fenol libre mezclando todos los ingredientes enumerados anteriormente, a excepción de la celulosa microcristalina extragranular, estearato de magnesio y Opadry White, en una licuadora (licuadora Patterson-Kelly V; en adelante la "licuadora en V") durante 10 minutos, seguido de lubricación durante 5 minutos con estearato de magnesio intragranular en la misma licuadora. Luego, la mezcla se compactó con rodillos en cintas en un compactador de rodillos Alexanderwerk WP 120 usando un rodillo moleteado de 25 mm a una presión de rodillo de 0,6 MPa (60 bar). Las cintas se molieron posteriormente en gránulos utilizando el granulador rotativo fino (una parte integral del compactador de rodillos WP 120) equipado con pantallas de 2,0 mm y 0,8 mm de tamaño. Los gránulos se mezclaron con celulosa microcristalina extragranular en el mezclador en V durante 10 minutos, seguido de 5 minutos de lubricación con el estearato de magnesio extragranular en la misma licuadora. Los gránulos lubricados se comprimieron luego en una prensa rotatoria de comprimidos (Korsch) a comprimidos de imagen de 800 mg utilizando 2 x 16/32 " herramientas cóncavas redondas estándar. La dureza de los comprimidos centrales se midió entre 10 y 15 kilopondios (kp = 1 kgf). Los comprimidos
- 15 centrales se recubrieron luego con Opadry White en un recubridor de película Vector (bandeja de 1,3 l) para proporcionar comprimidos recubiertas con película con un aumento de peso de aproximadamente 4 % con respecto al comprimido central.
- 20

Ejemplo 6

- 25 Preparación de comprimidos prensados que contienen la sal de K del compuesto A

Ingrediente	Parte A - Cantidad por comprimido (mg)	Cant. por lote (porcentaje en peso)
Sal de K del compuesto A ¹ (en fenol libre)	111,2 (100)	27,8 (25,0)
celulosa microcristalina (AVICEL PH-102)	189,6	47,4
lactosa monohidrato	63,2	15,8
croscarmelosa sódica	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

¹Sal monopotásica cristalina de Forma 1 del Compuesto A; factor de conversión (incluida la pureza) = 1,112.

- 30 Se prepararon comprimidos prensados que contenían 100 mg de Compuesto A en fenol libre mezclando todos los ingredientes enumerados anteriormente, a excepción del estearato de magnesio extragranular, en una licuadora

- (agitador-mezclador Turbula® Tipo T2F, Basilea, Suiza) durante 10 minutos. Se comprimieron porciones del material mezclado que pesaba aproximadamente 1 gramo en compactos (o babosas) en una prensa de sobremesa (Auto Carver Model Auto "C", n.º de catálogo 3888, Carver, Inc., Wabash, Indiana) utilizando herramientas rectangulares de 1 X 1,27 cm (0,5 pulgadas) a 12 MPa (4 KN). Las balas 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 comprimidos usando la prensa Auto Carver con herramientas redondas cóncavas estándar de 33/81 cm (13/32 pulgadas).

Ingrediente	Parte B - Cantidad por comprimido (mg)	Cant. por lote (porcentaje en peso)
Sal de K del compuesto A ¹ (en fenol libre)	110 (100)	27,5 (25,0)
celulosa microcristalina (AVICEL PH-102)	175,2	43,8
Celulosa microcristalina (AVICEL PH -105)	9,2	2,3
lactosa monohidrato	61,6	15,4
croscarmelosa sódica	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

¹Sal monopotásica cristalina de Forma 1 del Compuesto A; factor de conversión (incluida la pureza) = 1,112.

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

Ejemplo 7

- 15 Estudio farmacocinético en varones humanos sanos

Se realizó un estudio abierto, de 4 periodos, parcialmente aleatorizado y de grupos cruzados de investigación de la farmacocinética de dosis orales únicas de formulaciones que contienen la sal de potasio del Compuesto A en varones humanos sanos en ayunas. Cada sujeto recibió sucesivamente una dosis única de:

- 20 (A) un comprimido prensado que contiene 400 mg de Compuesto A (base de fenol libre) y que tiene una composición y forma de preparación similar a la establecida en el Ejemplo 3,
 (B) un comprimido prensado que contiene 400 mg de Compuesto A (base de fenol libre) y que tiene una composición y una forma de preparación similar a la establecida en el Ejemplo 4,
 25 (C) un comprimido prensado que contiene 400 mg de Compuesto A (base de fenol libre) y que tiene una composición y forma de preparación similar a la establecida en el Ejemplo 5, y
 (D) cuatro comprimidos prensados que contienen cada uno 100 mg de Compuesto A (base de fenol libre) y que tienen una composición y una forma de preparación similar a la establecida en la Parte B del Ejemplo 6.

- 30 Se tomaron muestras de sangre antes de la dosis y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 32, 48 y 72 horas después de la dosis. Hubo un período de lavado de al menos 4 días entre cada una de las dosis A, B, C y D a partir de la administración de la dosis del período anterior. La seguridad de los sujetos se controló antes y después de cada dosificación mediante la evaluación clínica de las experiencias adversas y mediante la inspección de otros parámetros de seguridad, incluidas pruebas de seguridad de laboratorio en sangre y orina, constantes vitales, exploraciones físicas y electrocardiogramas.

- 40 Preparación de muestras y análisis: Las muestras de plasma se extrajeron mediante extracción de líquido a líquido de 96 pocillos. Se inyectaron extractos de plasma en un Ace C₁₈ (50 x 3,0 mm, 3 µm, ritos de titanio) columna HPLC y analizada en condiciones isocráticas con una fase móvil que consiste en 42,5/57,5 (% en v/v) EDTA 0,1 mM en 0,1 % de ácido fórmico/metanol, a un caudal de 0,5 ml/minuto. Los extractos de muestra se ionizaron usando una interfaz APCI y se monitorizaron mediante MRM en el modo de ionización positiva. El intervalo dinámico del ensayo LC/MS/MS fue de 2-1000 ng/ml basado en una alícuota de 200 µl de plasma humano.

- 45 Cálculos PK: Área bajo la curva para un gráfico de la concentración plasmática v. Tiempo hasta la última concentración detectable (AUC_{0-última}), se calculó utilizando un modelo no compartimental y el método de cálculo Linear Up/Log Down en WinNonLin Versión 4.1. Los puntos de datos después de C_{máx} se ajustaron a una ecuación biexponencial (A * exp (-αt) + B * exp (- βt)) usando WinNonlin v4.1, y los valores de la AUC se extrapolaron al infinito de acuerdo con la siguiente ecuación: AUC_{0-∞} = AUC_{0-última} + C_{última}/β, donde C_{última} es la última concentración detectable y β proviene de la ecuación biexponencial mencionada anteriormente. La concentración plasmática máxima observada (C_{máx}), el tiempo de C_{máx} (T_{máx}) y la concentración plasmática a las 12 horas después de la dosificación (C_{12h}) se determinaron mediante inspección.

Los resultados del estudio fueron los siguientes:

1. Los comprimidos de dosis A produjeron en promedio una $C_{m\acute{a}x}$ que fue aproximadamente un 58 % más baja y una $T_{m\acute{a}x}$ que fue aproximadamente 2 horas más larga que los valores correspondientes obtenidos para los comprimidos de dosis D. No hubo cambios en la C_{12h} promedio para los comprimidos de dosis A en comparación con los comprimidos de dosis D, y al $AUC_{0-\infty}$ promedio para los comprimidos de dosis A fue aproximadamente un 40 % más bajo que los comprimidos de dosis D.

2. Los comprimidos de dosis A produjeron en promedio una $C_{m\acute{a}x}$ que fue aproximadamente la misma y un $T_{m\acute{a}x}$ que fue aproximadamente 1 hora más larga que los valores correspondientes obtenidos para los comprimidos de dosis B. Hubo un aumento de aproximadamente el 20 % en la C_{12h} promedio para los comprimidos de dosis A en comparación con los comprimidos de dosis B, y el $AUC_{0-\infty}$ promedio para los comprimidos de dosis A fue aproximadamente un 14% más alto que para los comprimidos de dosis B.

3. Los comprimidos de dosis A produjeron en promedio una $C_{m\acute{a}x}$ que fue aproximadamente un 45 % más baja y una $T_{m\acute{a}x}$ que fue aproximadamente 1,5 horas más larga que los valores correspondientes obtenidos para los comprimidos de dosis C. Se produjo un incremento de aproximadamente el 20 % en la C_{12h} promedio para los comprimidos de dosis A en comparación con los comprimidos de dosis C, y la $AUC_{0-\infty}$ promedio para los comprimidos de dosis A fue aproximadamente un 20 % más bajo que los comprimidos de dosis C.

En comparación con los comprimidos de dosis C y D [formulaciones de comparación basadas en lactosa con 25% en peso (100 mg de Compuesto A/comprimido) y 50 % en peso (400 mg de Compuesto A/comprimido) carga de fármaco en fenol libre, respectivamente], los comprimidos de dosis A [formulación basada en poloxámero de la presente invención con 46 % en peso (400 mg de Compuesto A/comprimido) de carga de fármaco en fenol libre] dieron como resultado una $C_{m\acute{a}x}$ más baja y un $T_{m\acute{a}x}$ aumentado. Estas características pueden mejorar la tolerabilidad con la dosificación crónica, si aparecía alguna toxicidad relacionada con la $C_{m\acute{a}x}$. En comparación con la formulación de lactosa con la misma carga de fármaco (dosis C), la dosis A también dio como resultado niveles de C_{12h} algo más altos. Por lo tanto, las concentraciones mínimas (por ejemplo, Para regímenes de dosificación dos veces al día) pueden mejorarse moderadamente con la dosis A, una ventaja potencial para la eficacia. Una posible desventaja de los comprimidos de dosis A es su menor biodisponibilidad en comparación con los comprimidos de dosis C y dosis D, pero se cree que las concentraciones mínimas son más relevantes para la eficacia y la forma del perfil de concentración plasmática para la dosis A ($C_{m\acute{a}x}$ más baja, C_{12h} igual o superior) es más favorable para equilibrar la tolerabilidad y la eficacia en comparación con la dosis C y la dosis D. En comparación con la dosis B [formulación de comparación basada en fosfato de calcio con 50 % en peso (400 mg de Compuesto A/comprimido) en fenol libre], la dosis A tenía la ventaja de un $T_{m\acute{a}x}$ aumentado, valores de C_{12h} algo incrementados y biodisponibilidad algo más alta.

Ejemplo 8

Estudios de disolución *in vitro*

Las propiedades de disolución de los comprimidos preparados de la manera descrita en el Ejemplo 3 (es decir, comprimidos que contienen poloxámero con 400 mg de Compuesto A en fenol libre) se probaron de la siguiente manera: Se añadió un único comprimido a un recipiente de disolución USP Tipo II que contenía 900 ml de tampón de fosfato de sodio 0,025 M (pH = 6,8) como medio de disolución. La temperatura del medio se controló a 37 °C. Después de que se dejara hundir el recipiente estilo cesta que contenía una comprimido hasta el fondo del recipiente, el medio se agitó a 100 rpm durante 10 horas. Se retiraron muestras (1,0 ml) del medio a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 y 10 horas. Luego, cada muestra se analizó mediante HPLC para determinar la concentración del Compuesto A en la solución. La sal de potasio del Compuesto A se empleó como patrón de referencia, por lo que se usó un factor de conversión de 0,9211 para obtener los resultados en términos de la forma de fenol libre. Las propiedades de disolución de cinco comprimidos adicionales se determinaron posteriormente usando este procedimiento. La Figura 3 presenta los resultados como un gráfico del porcentaje promedio del Compuesto A disuelto frente al tiempo de disolución.

HPLC: columna = Merck KGaA Chromolith Performance RP-18e (100 x 4,6 mm); fase móvil = 38:62 (v: v) de ACN: Fosfato de K 0,01 M (pH = 3,0); caudal = 5,0 ml/minuto; temperatura de la columna= 40 °C; volumen de inyección= 10 µl; longitud de onda de detección= 303 nm; Tiempo de ciclo= 1 minuto.

Las propiedades de disolución de los comprimidos preparadas de la manera descrita en la Parte B del Ejemplo 6 (es decir, comprimidos que contienen lactosa con 100 mg de Compuesto A en fenol libre) se determinaron de la siguiente manera: Se añadió un único comprimido a un recipiente de disolución USP Tipo II que contenía 900 ml de tampón de fosfato de sodio 0,025 M (pH = 6,8)/SDS al 0,5 % como medio de disolución. La temperatura del medio se controló a 37 °C. Después de que un comprimido se dejara hundir hasta el fondo del recipiente, el medio se agitó a 75 rpm durante 60 minutos. Se retiraron muestras (5,0 ml) del medio a los 10, 15, 20, 30 y 60 minutos. Luego, cada muestra se analizó mediante HPLC para determinar la concentración del Compuesto A en la solución. La sal de potasio del Compuesto A se empleó como patrón de referencia, por lo que se usó un factor de conversión de 0,9211 para obtener los resultados en términos de la forma de fenol libre. Las propiedades de disolución de cinco comprimidos adicionales se determinaron posteriormente usando este procedimiento. La Figura 4 representa los resultados como un gráfico del porcentaje del Compuesto A disuelto frente al tiempo de disolución.

HPLC: columna = Waters Atlantis dC₁₈ (150 x 4,6 mm, 5 µm); fase móvil = 45:55 (v: v) de ACN: Fosfato de K 0,01 M

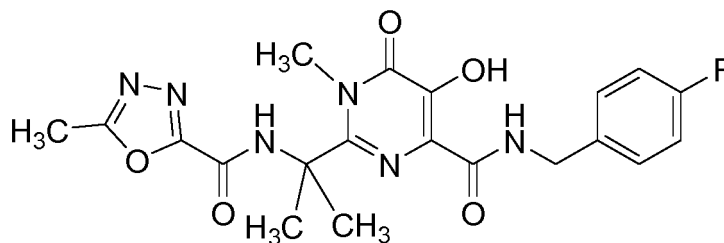
(pH = 3,0); caudal = 1,5 ml/minuto; temperatura de la columna= 40 °C; volumen de inyección= 40 µl; longitud de onda de detección= 303 nm; Tiempo de ciclo= 5 minutos.

5 Las propiedades de disolución de los comprimidos preparadas de la manera descrita en el Ejemplo 5 (es decir, comprimidos que contienen lactosa con 400 mg de Compuesto A en fenol libre) se determinaron de la misma manera que para los comprimidos del Ejemplo 6, excepto que el medio tamponado de pH 6,8 no contenía SDS (que puede ayudar a la disolución), la velocidad de rotación de la paleta fue de 100 RPM, y solo se extrajeron muestras de 1,0 ml de los medios de disolución en los puntos de tiempo. Se probaron dos comprimidos y se analizaron por HPLC con el método usando la columna Chromolith.

10 El perfil de disolución para los comprimidos del Ejemplo 3 mostró una velocidad más lenta de liberación del fármaco en comparación con los comprimidos del Ejemplo 6. Más particularmente, para los comprimidos del ejemplo 3, el tiempo promedio para alcanzar el 80 % de disolución del Compuesto A fue de entre 2 y 3 horas, mientras que para el tiempo promedio de disolución del 80% del Compuesto A para los comprimidos del Ejemplo 6 fue de aproximadamente 20 minutos. Los comprimidos del Ejemplo 5 exhibieron un perfil de disolución rápida (es decir, 80 % de disolución en menos de 20 minutos), similar al de los comprimidos del Ejemplo 6, a pesar de que no había SDS presente en los medios.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para administración oral como una dosis sólida, que comprende una cantidad efectiva de una sal de potasio del Compuesto A y una composición de control de la velocidad de liberación que comprende hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad, poloxámero y, opcionalmente, lactosa; en donde el compuesto A es:



- 5 y en donde la sal de potasio del Compuesto A se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 75 % en peso sobre una base de fenol libre;
- 10 el poloxámero se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 25 % en peso;
- 15 la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 15 % en peso; y la lactosa se emplea en una cantidad en un intervalo del cero a aproximadamente el 15 % en peso;
- 20 y en donde la formulación comprende además un diluyente y un lubricante; y en donde el diluyente comprende celulosa microcristalina y, opcionalmente, fosfato de calcio; y el lubricante comprende un estearato metálico y un estearil fumarato metálico.
- 25 2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal de potasio del Compuesto A se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 75 % en peso sobre una base de fenol libre; el poloxámero se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20 % en peso; la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad se emplea en una cantidad en un intervalo de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 9 % en peso; y la lactosa se emplea en una cantidad en un intervalo del 3 a aproximadamente el 9 % en peso.
- 30 3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el poloxámero es poloxámero 407 molido a un tamaño de partícula promedio en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 micrómetros; la hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad es HPMC K4M; y la lactosa es lactosa hidratada desecada por pulverización.
- 35 4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la sal de potasio del Compuesto A es la sal de potasio cristalina de la Forma 1 del Compuesto A.
- 40 5. La formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la sal de potasio del Compuesto A se emplea sobre una base de fenol libre en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg.
- 45 6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la formulación se encapsula o comprime en un comprimido.
7. Uso de una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH.
- 50 8. Uso de una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la profilaxis o el retraso del inicio del SIDA.
- 55 9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la inhibición de la integrasa del VIH, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o el tratamiento, la profilaxis o el retraso del inicio del SIDA.

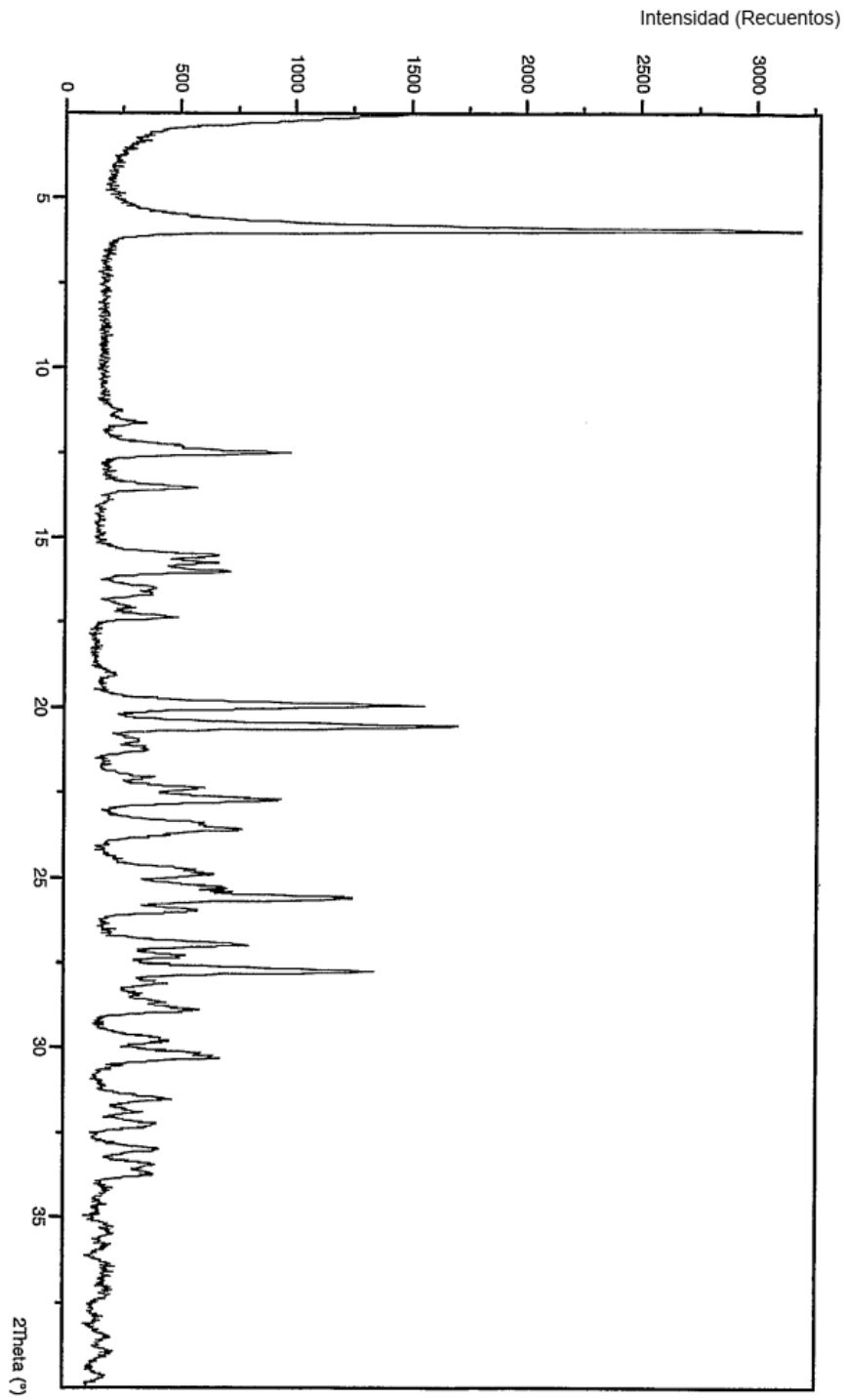


FIGURA 1

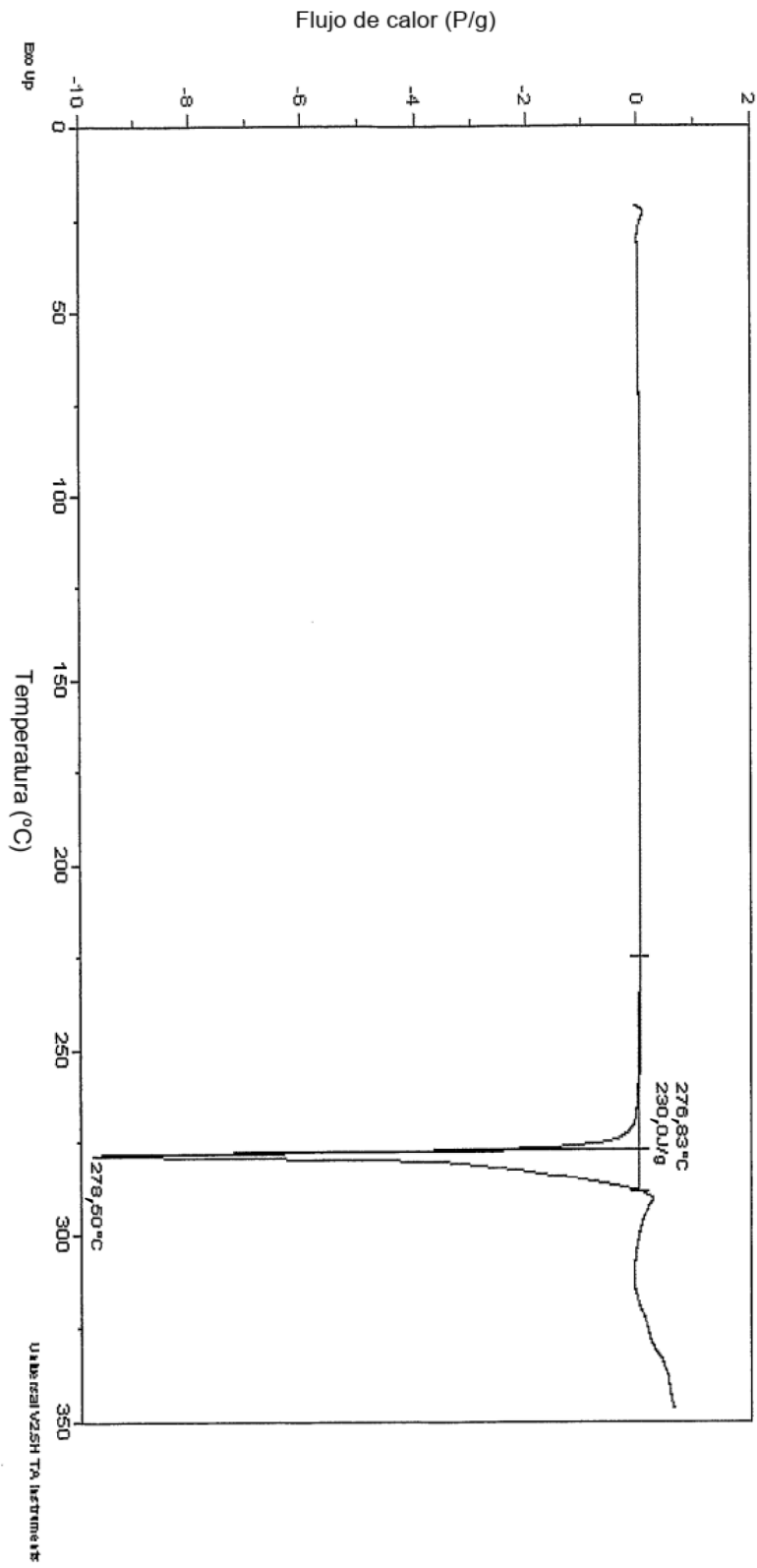


FIGURA 2

FIGURA 3

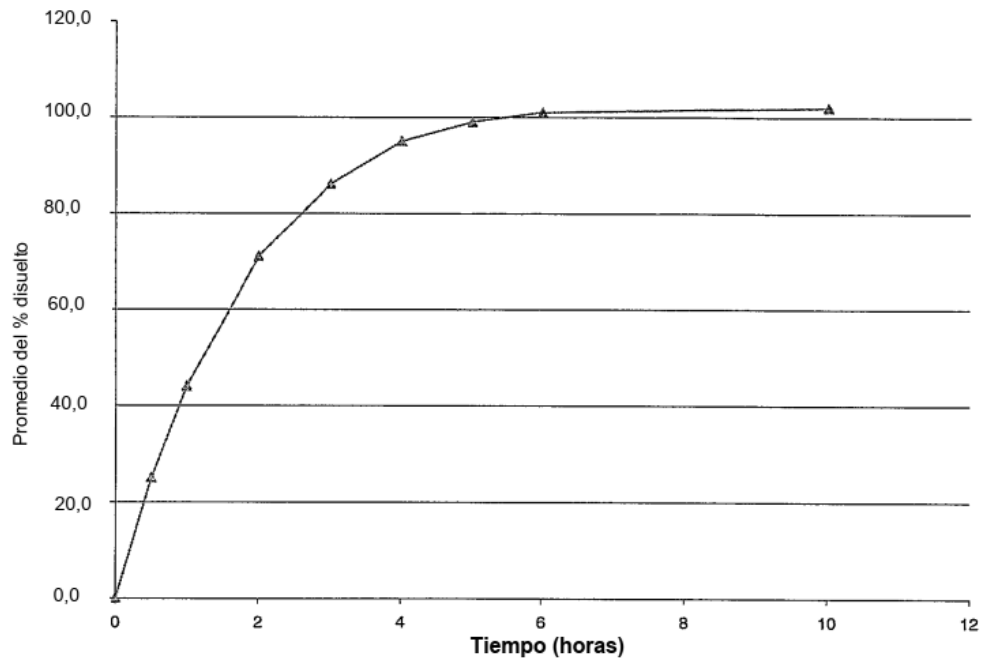


FIGURA 4

