

LETERMOVIR AMORFO Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS
DEL MISMO PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

Campo de la invención

5 El campo técnico de la invención es la química farmacéutica / formulación galénica. La presente invención está relacionada con nuevas formulaciones galénicas estables del compuesto letermovir amorfo para administración por vía oral. Dichas formulaciones son adecuadas para su uso como productos farmacéuticos administrados por vía oral en métodos de tratamiento de

10 enfermedades virales, en particular infecciones por el citomegalovirus humano (en lo sucesivo CMVH). La invención también se refiere a procesos para aislar letermovir como componente farmacéutico activo (en lo sucesivo PAF) en el estado amorfo. Específicamente, la presente invención se refiere a letermovir amorfo que tiene propiedades fisicoquímicas ventajosas con respecto a la

15 distribución del tamaño de partícula, área superficial específica y contenido de impurezas tóxicas, que hace que el compuesto esté listo para formularse en una formulación farmacéutica sólida para administración por vía oral.

Antecedentes

Es muy sabido que un PAF en el estado amorfo presenta a la industria

20 farmacéutica problemas que tienen que afrontarse durante el aislamiento y la formulación galénica del mismo. Particularmente, los compuestos de ión bipolar tales como letermovir, conocido por producirse en diferentes formas de sal, proporcionan muchos retos durante la síntesis y la formulación galénica.

El letermovir es conocido como un fármaco altamente activo para tratar

25 infección por el CMVH y se ha descrito ampliamente en *Lischka et al., In Vitro*

and *In Vivo* Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: p.1290–1297, y Kaul et al., *First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound Letermovir. Am. J. Transplant.* 2011, 11:1079-1084; así como Marschall et al., *In Vitro Evaluation of the Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir against Herpesviruses and Other Human Pathogenic Viruses. Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56:1135-1137.

El CMVH es una especie de virus que pertenece a la familia viral conocida como *Herpesviridae* o virus del herpes. Normalmente se abrevia CMVH y se conoce alternativamente como el virus del herpes humano-5 (VHH-5). Dentro de *Herpesviridae*, el CMVH pertenece a la subfamilia *Betaherpesviridae*, que también incluye citomegalovirus de otros mamíferos.

Aunque pueden encontrarse en todo el cuerpo, las infecciones por CMVH pasan desapercibidas en personas sanas, pero puede ser potencialmente mortales para sujetos inmunodeprimidos, tales como personas infectadas por el VIH, receptores de trasplante de órganos, o bebés recién nacidos. En particular, el CMVH sigue siendo la principal causa viral de defectos del nacimiento y enfermedad potencialmente mortal en receptores de trasplante.

Los fármacos anti-CMVH actualmente autorizados se dirigen a la ADN polimerasa viral, pUL54. El compuesto conocido ganciclovir (GCV) actúa de análogo de nucleósido. Su actividad antiviral requiere fosforilación por la proteína cinasa del CMVH, pUL97. A este respecto, cidovir (CDV) como análogo de nucleótido ya está fosforilado y así es activo. Foscarnet (FOS) tiene un modo de acción diferente. Inhibe directamente la función de polimerasa

bloqueando el sitio de unión a pirofosfato de pUL54. Sin embargo, los fármacos anteriores son conocidos por estar asociados a toxicidad y emergencia de resistencia a fármaco. Además, su biodisponibilidad sigue siendo mejorable.

Se han hecho intentos por desarrollar fármacos antivirales para el CMVH
5 menos tóxicos, más activos, por vía oral con un nuevo modo de acción por la síntesis y evaluación de ribonucleósidos de bencimidazol. Se mostró que los fármacos de esta clase eran altamente activos contra el CMVH y se dirigían al complejo de terminasa viral. Sin embargo, resultó que tales compuestos fueron metabólicamente inestables.

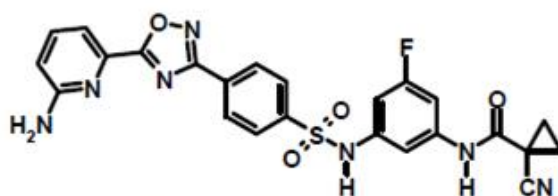
10 Además, se han descrito CMVH resistentes a ribonucleósidos de bencimidazol donde la resistencia se ha mapeado en los marcos de lectura abiertos virales (en lo sucesivo ORF) UL89 y UL56 (véase *Krosky et al., Resistance of Human Cytomegalovirus to Benzimidazole Ribonucleosides - Maps to Two Open Reading Frames: UL89 and UL56, Journal of Virology,*
15 *1998, p. 4721 – 4728, y Evers et al., Inhibition of Human Cytomegalovirus Replication by Benzimidazole Nucleosides Involves Three Distinct Mechanisms, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004, p. 3918 – 3927).*

BAY 38-4766 es otro inhibidor potente y selectivo de la replicación del CMVH y un representante de una clase no nucleosídica novedosa de fármacos
20 anti-CMVH, las fenilendiaminasulfonamidas. También se dirige al complejo de terminasa viral. BAY 38-4766 previene la escisión de concatémeros de ADN viral de alto peso molecular en longitudes genómicas monoméricas. Sin embargo, se interrumpió el desarrollo de tales compuestos.

Además, se han descrito compuestos resistentes a CMVH que, entre
25 otras cosas, contienen mutaciones en los ORF virales UL56 y UL89 (véase

Buerger et al., *A Novel Non-nucleoside Inhibitor Specifically Targets Cytomegalovirus DNA Maturation via the UL89 and UL56 Gene Products*, *Journal of Virology*, 2001, p. 9077 – 9086).

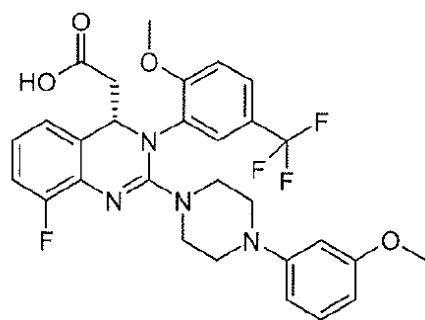
Otros intentos por descubrir los fármacos anti-CMVH mejorados
5 condujeron a la identificación de los compuestos de pequeño peso molecular Bay 82-3286 y 3,4-dihidroquinazolinas, tales como letermovir.



CSM: BAY 82-3286

A diferencia de los compuestos anteriormente descritos, las 3,4-dihidroquinazolinas como letermovir bloquean la replicación viral sin inhibir la
10 síntesis de ADN del CMVH de progenie o proteínas virales. En realidad, se mostró que letermovir actuaba mediante un modo de acción que implica la terminasa viral. Sin embargo, su modo de interacción con el complejo de terminasa viral y su estructura química es distinto de la de otros fármacos así caracterizados hasta la fecha que se sabía que se dirigían al complejo de
15 terminasa del CMVH, que incluyen BDCRB y BAY 38-4766. Aunque se describió una actividad antiviral contra el citomegalovirus de roedor para todos los inhibidores de la escisión/empaquetamiento publicados, que incluyen BDCRB y BAY 38-4766, letermovir es únicamente activo contra el citomegalovirus humano y así posee alto potencial como fármaco anti-CMVH
20 humano específico.

El nombre químico preciso de letermovir es ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-quinazolinil}acético, que tiene la fórmula (I) que se representa a continuación



Fórmula (I); es decir, $C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$.

- 5 La síntesis de letermovir se desvela en el documento US 2007/0191387 A1, realizaciones a modo de ejemplo 14 y 15, páginas 40 y 41, párrafos [0495] a [0505]. Letermovir presenta una actividad anti-CMVH superior *in vitro* e *in vivo* y tiene el ensayo clínico de fase IIb completado.

El documento US 2007/0191387 A1 no dice nada sobre propiedades
10 fisicoquímicas particulares de letermovir en cuanto a la distribución del tamaño de partícula, área superficial específica y contenidos de impurezas farmacéuticamente aceptables que lo hacen adecuado para formulaciones galénicas sólidas que son administrables por vía oral.

La preparación de letermovir se describe en el documento WO
15 2006/133822; Ejemplo 11.

El documento WO 2006/133822 no dice nada sobre propiedades fisicoquímicas particulares de letermovir en cuanto a la distribución del tamaño de partícula, área superficial específica y contenidos de impurezas farmacéuticamente aceptables que lo hacen adecuado para formulaciones

galénicas sólidas que son administrables por vía oral.

El documento WO 2013/127971 A1 describe sales de sodio y calcio de letermovir y solvatos de las mismas, y el uso de las mismas como agentes antivirales. El documento WO 2013/127971 A1 no dice nada sobre propiedades
5 fisicoquímicas particulares de letermovir en cuanto a la distribución del tamaño de partícula, área superficial específica y contenidos de impurezas farmacéuticamente aceptables que lo hacen adecuado para formulaciones galénicas sólidas que son administrables por vía oral.

Letermovir inhibe la replicación del CMVH mediante un mecanismo
10 antiviral específico que implica la subunidad de terminasa viral, pero que es distinta de la de otras clases de compuestos también conocidos por dirigirse a este complejo (véase *Goldner et al., The Novel Anticytomegalovirus Compound AIC246 (Letermovir) Inhibits Human Cytomegalovirus Replication through a Specific Antiviral Mechanism That Involves the Viral Terminase, Journal of*
15 *Virology*, 2011, p. 10884 – 10893).

Sin embargo, el letermovir de ión bipolar posee propiedades químicas que plantean retos en el campo de la química farmacéutica. Tras esto, el letermovir aislado como ión bipolar puede mantenerse en un estado amorfo, mientras que en forma de ácido y sales básicas, el letermovir es cristizable con un número
20 limitado de contraiones (véase también la solicitud de patente alemana 10 2012 101 673.9; solicitud de patente alemana 10 2012 101 659.3).

Los intentos por cristalizar el PAF letermovir reproduciblemente en forma de ión bipolar y de mantenerlo cristalizado como un polimorfo estable han fracasado hasta la fecha. Por tanto, el letermovir tiene que aislarse en su
25 estado amorfo por rendimiento y pureza suficientes mientras que se conservan

sus propiedades fisicoquímicas, que permite implementar características de disolución suficientes en una formulación de comprimido/cápsula para administración por vía oral.

5 A este respecto, solo formulaciones en disolución de letermovir se conocen en la técnica. Sin embargo, letermovir amorfo para formulaciones intravenosamente aplicables solo fueron completamente solubles en agua (peso/peso y sin etanol) añadiendo exceso de arginina o lisina, o la adición de ciclodextrina en combinación con hidróxido sódico.

10 Fue el objetivo de la presente invención obtener formas de dosificación sólidas de disolución rápida tales como comprimidos y/o cápsulas de letermovir en el estado amorfo adecuadas para administración por vía oral. En este contexto, fue otro objetivo de la invención obtener formas de dosificación oral del PAF amorfo sólido letermovir para administración por vía oral que tuvieran biodisponibilidad suficiente.

15 Sin embargo, las granulaciones en húmedo basadas en una disolución acuosa de letermovir y exceso de arginina usando tanto granulación por pulverización como de alto cizallamiento no produjeron un comprimido/cápsula que presentara disolución suficiente de liberación inmediata (en lo sucesivo IR). En particular, se encontraron problemas con respecto al aislamiento de
20 letermovir como PAF puro, la pureza y/o estabilidad química fueron insuficientes en el caso de la mayoría de los disolventes orgánicos que incluyen alcoholes inferiores. Así, en contra de lo que se esperaba, el enfoque para formulaciones intravenosas añadiendo arginina no fue transferible a formulaciones de comprimido/cápsula de letermovir. La arginina no tuvo un
25 efecto positivo sobre las propiedades de disolución de letermovir en formas de

dosificación sólidas como se muestra en el Ejemplo 1.

Un estudio de solubilidad realizado por los inventores también confirmó el problemático perfil de solubilidad de letermovir amorfo como en el intervalo de pH de 1 a 7,5. La solubilidad de letermovir varió de 0,4 a > 1 mg/ml como se

5 muestra en el Ejemplo 2.

Breve descripción de la invención

Sorprendentemente e inesperadamente, la presente invención proporciona un PAF puro letermovir en el estado amorfo que es suficiente para procesamiento adicionalmente hacia formulaciones farmacéuticas sólidas por

10 vía oral. Las formulaciones farmacéuticas sólidas proporcionadas en el presente documento permiten propiedades de disolución del letermovir amorfo en una formulación granulada de > 50 % dentro de 30 minutos, cuando se prueba para la disolución usando el método de la Ph. Eur. 2.9.3, Aparato 2, con una velocidad de paletas de 50 rpm a 37,0 °C ± 0,5 °C en 1000 ml de HCl 0,1 N

15 / 0,2 % de medio de laurilsulfato de sodio y midiendo por HPLC de fase inversa en el punto en el tiempo de 30 minutos del siguiente modo:

Condiciones de operación de HPLC:

Columna:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm, 10 µm
20 Longitud de onda de detección:	256 nm
Tiempo de ejecución aproximado:	4 minutos
Tiempo de retención aproximado:	1,3 minutos
Temperatura de la columna:	40 °C
Volumen de inyección:	20 µl
25 Velocidad de flujo:	1,5 ml/min

Fase móvil: Tampón a pH 4,0/Acetonitrilo; 55/45 v/v.

Por consiguiente, puede esperarse un alto grado de biodisponibilidad oral basándose en dichas propiedades de disolución mejoradas.

En un **primer aspecto importante**, los inventores encontraron que
5 letermovir amorfo puede aislarse favorablemente por tanto

- i) secado con rodillos de una disolución de letermovir amorfo en un disolvente orgánico volátil, preferentemente acetona, o
- ii) precipitación de letermovir amorfo en disolventes miscibles con agua (preferentemente acetona o acetonitrilo) en exceso de agua
10 como antidisolvente.

En principio, compuestos amorfos tales como letermovir también pueden aislarse secando por pulverización o evaporación de una disolución en un disolvente orgánico, pero en el caso de los rendimientos y/o pureza de letermovir fueron insuficientes debido a las enormes cantidades de disolvente
15 residual que quedaban en el PAF letermovir amorfo.

En un **segundo aspecto importante** los inventores encontraron dos métodos preferidos para la fabricación, es decir, en el caso de letermovir aislado sobre una secadora de rodillos que el PAF se procesa preferentemente usando granulación en húmedo y en el caso de letermovir precipitado, el PAF
20 se procesa preferentemente usando granulación en seco.

Ambos procesos permiten la fabricación de formulaciones galénicas de letermovir amorfo como PAF que son reproducibles y presentan propiedades de disolución de letermovir en la formulación de granulación de > 50 % en el plazo de 30 minutos, cuando se prueba para disolución usando el método de
25 Ph. Eur. 2.9.3, Aparato 2, con una velocidad de paletas de 50 rpm a 37,0 °C ±

0,5 °C en 1000 ml de HCl 0,1 N / 0,2 % de medio de laurilsulfato de sodio y midiendo por HPLC de fase inversa en el punto en el tiempo de 30 minutos del siguiente modo:

Condiciones de operación de HPLC:

5	Columna:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm, 10 µm
	Longitud de onda de detección:	256 nm
	Tiempo de ejecución aproximado:	4 minutos
	Tiempo de retención aproximado:	1,3 minutos
10	Temperatura de la columna:	40 °C
	Volumen de inyección:	20 µl
	Velocidad de flujo:	1,5 ml/min
	Fase móvil:	Tampón a pH 4,0/Acetonitrilo; 55/45 v/v.

Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención se refiere a un aislamiento mejorado del PAF letermovir amorfo y formulaciones galénicas químicamente estables del mismo que tienen propiedades de disolución suficientes para administración por vía oral. Además, la presente invención se refiere a formas de dosificación oral tales como comprimidos o cápsulas que contienen el PAF amorfo sólido
- 20 letermovir o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo y presentan suficiente biodisponibilidad del mismo. Además, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas aplicables por vía oral del PAF amorfo sólido letermovir o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades
- 25 virales, en particular en métodos de tratamiento para infecciones por CMVH.

Con el contexto de la presente invención, los problemas a los que van a enfrentarse para las formulaciones galénicas apropiadas basadas en letermovir amorfo se reflejan por

- 5 a) su aislamiento inevitable de una disolución en un disolvente orgánico de manera que se obtenga letermovir amorfo en una forma pura que presenta propiedades fisicoquímicas suficientes para la preparación de formulaciones orales, y
- 10 b) la provisión de formulaciones galénicas adecuadas que mantienen letermovir en el estado amorfo, y permiten granulaciones de comprimidos o de cápsulas de IR.

Con respecto al punto a) anterior, la Fig. 12 muestra un esquema de reacción para la ruta de síntesis preferida de letermovir. En este respecto, el asterisco abajo a la izquierda antes de la etapa 4) – cambio de disolvente indica la etapa en la que se inicia el aislamiento conforme a la invención.

15 A este respecto, la presente invención proporciona la solución a los problemas anteriores subyacentes a la invención, concretamente

- a a) la provisión de técnicas de aislamiento adecuadas para obtener letermovir en un estado puro, químicamente estable y amorfo
- a b) la provisión de un proceso adecuado para la fabricación de
20 comprimidos/cápsulas de letermovir amorfo que proporcione propiedades de disolución suficientes que van a implementarse en formas de dosificación de comprimido/cápsula de IR, es decir, > 50 % de disolución de letermovir en el plazo de 30 minutos.

La presente invención, sorprendentemente e inesperadamente,
25 proporciona formulaciones farmacéuticas sólidas químicamente estables,

administrables por vía oral, de letermovir o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizadas por disolución de letermovir amorfo en la formulación de granulación de > 50 % en 30 minutos.

Además, la presente invención, sorprendentemente e inesperadamente, proporciona formulaciones farmacéuticas sólidas químicamente estables, administrables por vía oral, de letermovir o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizadas por biodisponibilidad absoluta (F) del PAF letermovir amorfo en la formulación de granulación del 30 al 95 %, preferentemente 50 al 95 %, más preferentemente 60 al 95 %.

En otro aspecto, la presente invención, sorprendentemente e inesperadamente, proporciona formulaciones farmacéuticas sólidas químicamente estables, administrables por vía oral, de letermovir o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizadas por biodisponibilidad absoluta (F) del PAF letermovir amorfo en la formulación de granulación de > 30 %, preferentemente > 40 %, más preferentemente > 50 %, incluso más preferentemente > 70 %, incluso más preferido > 80 %, y lo más preferido > 90 %.

La estabilidad química es crucial para un agente farmacéutico para mantener su actividad también en formas de formas de dosificación aplicables tales como un comprimido o cápsula para uso oral. Un experto en la materia sabe que la estabilidad química de un PAF depende, entre otras cosas, de su proceso de aislamiento, además de la propia composición de formulación, su mezcla, su método de fabricación y por las propias condiciones de almacenamiento. A este respecto, es conocimiento común que las impurezas pueden degradarse de un PAF, tales como letermovir debido a, por ejemplo, un

aumento en la correlación con la temperatura de almacenamiento, humedad relativa de almacenamiento y la duración del almacenamiento.

Por consiguiente, en un **primer aspecto importante** de la invención, el letermovir se aísla de una disolución en un disolvente orgánico en rendimiento y pureza suficientes y el letermovir sigue estabilizado en su estado amorfo que
5 tiene propiedades fisicoquímicas conservadas con el fin de permitir una formulación de comprimido oral/cápsula que proporcione características de disolución suficientes, es decir, > 50 % de disolución de letermovir amorfo en 30 minutos.

10 Conforme a la invención, en la etapa de síntesis química final, el letermovir se prepara por saponificación del éster metílico correspondiente, que se usó para la separación de ambos enantiómeros por cristalización usando ácido (2S,3S)-(+)-di-O-4-toluoil-D-tartárico. El ácido quiral se eliminó por extracción con bicarbonato acuoso de una disolución de metil-terc-butil-éter (en
15 lo sucesivo MTBE), y el éster metílico de letermovir se saponificó usando hidróxido sódico acuoso en una mezcla bifásica.

Después de la saponificación, la forma de ión bipolar podría extraerse en MTBE a pH neutro. Finalmente, se realizó un cambio de disolvente a acetona y el PAF letermovir amorfo podría aislarse por cualquiera del uso de

- 20 i) una secadora de rodillos, o
ii) por precipitación de una disolución acetónica o de acetonitrilo del PAF letermovir amorfo en un exceso de agua agitada con secado posterior a temperatura elevada de 40 – 80 °C en una secadora cónica.

25 Alternativamente, la precipitación puede forzarse añadiendo agua como

antidisolvente a una disolución de acetonitrilo o de acetona del PAF letermovir amorfo. Este proceso conduce a material pegajoso, que tiene que procesarse adicionalmente para recibir el PAF amorfo sólido letermovir, que puede aislarse por filtración.

- 5 Debido a los métodos de aislamiento anteriores, el letermovir puede aislarse en el estado amorfo, en pureza química y quiral, con un límite aceptable de disolventes residuales, presentando propiedades fisicoquímicas, que son apropiadas para la formulación galénica sin etapas adicionales tales como molienda, o micronización.
- 10 Dichas propiedades fisicoquímicas incluyen un área superficial específica de letermovir amorfo obtenido según la invención de al menos $1 \text{ m}^2/\text{g}$, cuando el letermovir aislado se somete a análisis del área superficial específica (SSA) de Brunauer-Emmett-Teller (BET) mientras que se aplican las siguientes condiciones a modo de ejemplo:
 - 15 Principio: Adsorción de nitrógeno a 77 K; método según Brunauer, Emmett y Teller (BET)
 Método: método volumétrico (método II) según USP <846>
 Instrumento: Tristar 3000 / VacPrep 061 (Micromeritics)
 Masa de la muestra: aproximadamente 1,5 – 2,5 g
 - 20 Preparación de muestras: desgasificación durante 2 h a 40 °C a vacío (vacío final < 2,7 Pa)
 Intervalo de presión p/p_0 : 0,05 – 0,15 (3 puntos de datos).
- 25 Dichas propiedades fisicoquímicas también incluyen una mediana del valor de la distribución del tamaño de partícula (PSD) no superior a 10 μm , cuando el letermovir aislado de la invención se somete a un análisis de

distribución del tamaño de partícula mientras que se aplican las siguientes condiciones a modo de ejemplo:

Dispositivo: Mastersizer 2000 con dispersión seca

Modo: Fraunhofer; cantidad pesada: 0,3 – 0,4 g

5 Tiempo de medición: 20 segundos

Tiempo de fondo: 6 segundos

Límites de oscurecimiento: 0,5 al 6 %

Bandeja de muestras: microvolumen; pequeño tamiz con bolas

Tasa de alimentación: 45 – 55 %

10 Presión dispersiva: 2,5 bar

Van a realizarse cuatro análisis independientes y los resultados tienen que promediarse.

Dichas propiedades fisicoquímicas también incluyen un contenido de impurezas tóxicas farmacéuticamente aceptables de letermovir aislado conforme a la invención, concretamente:

15

i) un contenido de impurezas de óxido de mesitilo de $< / = 31$ ppm, cuando se determina por cromatografía de gases del espacio de cabeza estático como se explica en detalle en la realización específica más adelante que lleva el número 12

20 y/o

ii) un contenido de impurezas de 3-metoxianilina de < 20 ppm, preferentemente < 15 ppm, más preferentemente < 10 ppm, incluso más preferentemente < 5 ppm, lo más preferido $< 1,5$ ppm, cuando se determina por cromatografía de gases que tiene las siguientes condiciones de operación:

Instrumento	Cromatógrafo de gases, por ejemplo, Agilent 6890
Columna	DB-1 60 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno, 1 µm de espesor de película
Gas portador, velocidad de flujo	Nitrógeno, 1,7 ml/min, flujo constante
Relación de ranura	1:5
Temperatura del inyector	150 °C
Programa de temperatura del horno	
Temperatura inicial	70 °C
Tiempo de mantenimiento	5 min
1. Tasa de calentamiento	8 K/min
1. Temperatura final	120 °C
Tiempo de mantenimiento	22 min
2. Tasa de calentamiento	25 K/min
2. Temperatura final	300 °C
Tiempo de mantenimiento	2 min
Tiempo de análisis	42,45 min
Volumen de inyección	5 µl
FID:	
Temperatura	300 °C
Gases de combustión	Hidrógeno: 40 ml/min; Aire: 450 ml/min
Gas de relleno (N ₂)	25 ml/min

Ciclo de purga

Gas portador, velocidad de flujo	Nitrógeno: 2,5 ml/min, flujo constante
Relación de ranura	1:5
Temperatura del inyector	300 °C
Programa de temperatura del horno	
Temperatura inicial	300 °C
Tiempo de mantenimiento	15 min
Tiempo de análisis	15 min
Volumen de inyección	5 µl.

Con el contexto anterior, el experto en la materia sabe que el área superficial específica de un polvo como letermovir amorfo aumenta a medida que disminuye el tamaño de partícula. Por consiguiente, la superficie del
 5 componente farmacéutico activo letermovir aumenta, mejorando su perfil de disolución y de resorción cuando se administra por vía oral en formas de dosificación sólidas.

Es un hallazgo sorprendente e inesperado de la invención que por los métodos de aislamiento que se han desvelado en el presente documento el
 10 letermovir amorfo pueda obtenerse con una distribución del tamaño de partícula media no superior a 10 µm y/o un área superficial específica de al menos 1 m²/g. Además, el letermovir amorfo obtenido por los métodos de la invención presenta un alto grado de pureza, que lo hace farmacéuticamente aceptable para ser fácilmente formulado en formas de dosificación orales
 15 sólidas.

Tras esto, los inventores han encontrado formulaciones galénicas para el letermovir aislado en el estado amorfo que preservan dicho estado amorfo sin

afectar su actividad farmacéutica y propiedades de disolución.

Por consiguiente, en un **segundo aspecto importante** de la invención, sorprendentemente e inesperadamente, los inventores han encontrado formulaciones galénicas químicamente estables de letermovir amorfo que
5 tienen propiedades de disolución de letermovir amorfo en la formulación de granulación de > 50 % en el plazo de 30 minutos.

Con el contexto del segundo aspecto importante de la presente invención, sorprendentemente e inesperadamente, los inventores han encontrado formulaciones farmacéuticas sólidas de letermovir en el estado amorfo que
10 presentan una biodisponibilidad absoluta (F) del 30 al 95 %, preferentemente 50 al 95 %, más preferentemente 60 al 95 %.

Así, la presente invención combina las ventajas del estado amorfo metaestable de letermovir, es decir, propiedades de disolución mejoradas, con formulaciones galénicas apropiadas para preservar el estado amorfo, y para así
15 proporcionar formas de dosificación sólidas administrables por vía oral tales como comprimidos o cápsulas. Además, la presente invención explota la lipofilia del letermovir en el estado amorfo, de manera que se obtengan formulaciones farmacéuticas sólidas de letermovir que presenten una biodisponibilidad absoluta (F) del PAF letermovir amorfo en la formulación de
20 granulación de > 30 %, preferentemente > 40 %, más preferentemente > 50 %, incluso más preferentemente > 70 %, incluso más preferido > 80 %, y lo más preferido > 90 %.

A pesar de las mejoras con respecto a las propiedades de disolución, también la lipofilia de letermovir en el estado amorfo – que se preserva por las
25 técnicas de aislamiento y los procesos de fabricación según la invención –

mejora las propiedades de biodisponibilidad de un PAF letermovir amorfo, que son conocidas para el experto en la materia.

Además, se sabe comúnmente que el estado amorfo es un estado metaestable, que produce una conducción termodinámica hacia la cristalización. En casos en los que un fármaco predominantemente cristalino se convierte en un estado amorfo con el fin de potenciar las características de solubilidad y de disolución, es práctica común preparar, por ejemplo, una dispersión sólida (o extrusión del fundido) de dicho fármaco usando polímeros farmacéuticamente aceptables con el fin de estabilizar el agregado fármaco-polímero contra la cristalización.

Sin embargo, debido a las técnicas de aislamiento según el primer aspecto importante de la invención, se proporcionan formulaciones farmacéuticas sólidas estables a largo plazo de letermovir amorfo sin procesamiento como una dispersión sólida o extrusión del fundido. A este respecto, el experto en la materia sabe que el aislamiento de letermovir amorfo con alta calidad no es un ejercicio trivial.

Aislamiento de letermovir usando una secadora de rodillos

Los inventores han encontrado que el proceso de secado con rodillos es adecuado para aislar letermovir.

Según la invención, el proceso empieza

- usando una disolución de letermovir en acetona, aplicada como una película muy delgada, sobre un tambor giratorio calentado (40 – 60 °C, preferentemente 60 °C), que está instalado en una cámara a vacío que tiene presión de aproximadamente 200 mbar,
- el letermovir se elimina entonces del tambor usando una

herramienta de raspado.

Este proceso está limitado en capacidad operacional y libera letermovir en el estado amorfo, que tiene que someterse a

- un proceso de secado final

5 con el fin de cumplir los requisitos de la ICH para disolventes residuales.

Aislamiento de letermovir mediante precipitación en acetonitrilo o acetona en exceso de agua

Los inventores han encontrado adicionalmente que el letermovir puede aislarse en el estado amorfo cuando se precipita en acetonitrilo o acetona en
10 exceso de agua.

Por tanto, en otro aspecto la presente invención proporciona un proceso de precipitación para aislar letermovir amorfo, caracterizado por la precipitación de los disolventes miscibles en agua acetonitrilo o acetona en exceso de agua con agitación. Tras el aislamiento mediante filtración o centrifugación.
15 Posteriormente, opcionalmente sigue una etapa de secado a vacío.

Tras lo establecido anteriormente, los inventores encontraron que la precipitación, filtración y secado a vacío a temperatura elevada de 40 – 80 °C eran adecuados para el aislamiento de letermovir amorfo en pureza excelente y con propiedades fisicoquímicas adecuadas, particularmente en términos de
20 distribución del tamaño de partícula y área superficial específica, que permite formularse adicionalmente en un comprimido.

Influencia de los disolventes sobre el aislamiento de letermovir

Los inventores han encontrado adicionalmente que aislar el letermovir generalmente es dependiente del disolvente y así se necesitan disolventes
25 específicos y adecuados para obtener letermovir en un estado amorfo puro y

químicamente estable.

Durante los estudios de desarrollo y optimización químicos para obtener letermovir amorfo en calidad farmacéutica se investigaron los siguientes disolventes miscibles en agua: etanol, tetrahidrofurano (THF), metiletilcetona
5 (MEK, 2-butanona), metanol y acetonitrilo.

Los inventores han encontrado que el etanol, THF y MEK no son adecuados como disolventes para obtener letermovir amorfo en calidad farmacéutica tanto por motivos de calidad (impurezas, disolventes residuales) como para el proceso de precipitación y la propia precipitación.

10 Por tanto, en otro aspecto de la presente invención, se renuncia particularmente al etanol, THF y MEK para la precipitación y la precipitación de letermovir en una disolución orgánica, preferentemente una disolución de acetona.

En otro aspecto, los inventores encontraron que el metanol era
15 desventajoso para aislar letermovir y para obtener un PAF amorfo en calidad farmacéutica, ya que pueden producirse posibles reacciones secundarias como re-esterificación bajo condiciones de tensión, limitando así el aumento de escala de un proceso de aislamiento tal.

Por el contrario, los inventores han encontrado en contra de lo que se
20 esperaba que solo el acetonitrilo y la acetona proporcionan propiedades de precipitación suficientes para obtener letermovir en un estado amorfo y en calidad farmacéutica. El letermovir así obtenido presenta pureza y rendimiento suficientes, además de propiedades fisicoquímicas adecuadas y así puede usarse directamente para la preparación de formulaciones galénicas que van a
25 implementarse en granulaciones de comprimidos/cápsulas aplicables por vía

oral.

Por tanto, en otro aspecto de la invención se prefieren acetonitrilo y acetona como disolventes miscibles en agua que van a aplicarse para la precipitación de letermovir amorfo. La acetona es incluso más preferida que el
5 disolvente con menor toxicidad en vista de los límites de disolvente residuales requeridos por las actuales directrices de la ICH.

Así, en otro aspecto de la invención, la acetona es el disolvente orgánico más preferido para aplicarse para la precipitación de letermovir amorfo.

Además, según la invención, los disolventes residuales (acetonitrilo, acetona, agua) pueden eliminarse eficazmente a vacío a temperatura elevada
10 (40 – 80 °C) sin pérdida de pureza o cambio de propiedades fisicoquímicas con respecto al estado amorfo, distribución del tamaño de partícula y el área superficial específica.

En otro aspecto de la invención, el letermovir amorfo aislado tiene un
15 contenido de acetona inferior a 5000 ppm (conforme a las directrices de la ICH), y un contenido de agua < 2 % (límite interno).

Al **segundo aspecto importante** de la invención:

Fabricación de comprimidos/cápsulas

La materia de la presente invención también son procesos de fabricación
20 basados en granulación en seco y granulación en húmedo (también conocidos como granulación de alto cizallamiento o por pulverización superior) para obtener comprimidos/cápsulas recubiertos de película de IR que contienen el letermovir aislado en el estado amorfo en diferentes concentraciones de dosis. Los inventores han desarrollado adicionalmente granulaciones en seco para
25 obtener comprimidos recubiertos de película de IR que contienen el letermovir

aislado en el estado amorfo en diferentes concentraciones de dosis.

Según la invención puede realizarse un proceso de granulación en seco en una prensa de comprimidos (doble compresión) o usando un compactador de rodillos.

5 Por tanto, otro aspecto de la presente invención es la provisión de granulaciones en seco del letermovir aislado en el estado amorfo que puede obtenerse por un prensa de comprimidos o usando un compactador de rodillos.

Otro problema subyacente con respecto a letermovir como PAF amorfo aislado que va a procesarse adicionalmente en una granulación es el propio
10 proceso de secado.

En caso de que el agente letermovir amorfo se seque sobre la superficie, se desarrolla una capa adicional que altera adicionalmente el secado. Tal comportamiento de un PAF amorfo para formulaciones farmacéuticas orales no puede manipularse por técnicas de secado clásicas de la industria farmacéutica
15 y además comprende limitaciones del aumento de escala inherentes.

Según la invención, para las granulaciones en seco y en húmedo de letermovir en el estado amorfo se usan polímeros como aglutinantes, que son de naturaleza hidrófila y así tienen efectos beneficiosos para las propiedades de disolución del letermovir, ya que es un sólido hidrófobo, pero lipófilo.

20 Por tanto, en otro aspecto de la presente invención, los polímeros usados seleccionados del grupo que comprende, pero no se limita a, hidroxilpropilmetilcelulosa (también conocida como hipromelosa o HPMC), povidona (también conocida como polivinilpirrolidona, polividona o PVP), almidón (incluyendo almidón pregelatinizado) se usan como aglutinantes en las
25 formulaciones de granulación conforme a la invención.

Proceso de granulaci3n / granulaci3n en h3medo y en seco

Los inventores encontraron que en el caso de la granulaci3n en h3medo despu3s de mezclar la fracci3n s3lida de letermovir amorfo con etanol, el producto resultante estuvo extremadamente h3medo y no fue reproducible;
5 independientemente del contenido de etanol.

Por tanto, en otro aspecto de la invenci3n, alcoholes, en particular metanol y etanol como agentes de procesamiento, se reivindican para granulaciones en h3medo de letermovir en el estado amorfo.

Por tanto, en otro aspecto de la presente invenci3n, se renuncia a la
10 acetona como agente de procesamiento para las granulaciones en h3medo de letermovir en el estado amorfo.

As3, en un aspecto espec3fico de la invenci3n tambi3n se renuncia a mezclas de etanol y acetona como agentes de procesamiento para granulaciones en h3medo de letermovir en el estado amorfo.

15 Para vencer las trabas anteriores los inventores han encontrado que la sustituci3n de disolventes org3nicos con agua purificada condujo a un agente de procesamiento mejorado para las granulaciones en h3medo del letermovir aislado amorfo.

As3, en un aspecto de la invenci3n el agua purificada es un agente de
20 procesamiento adecuado para las granulaciones en h3medo de letermovir en el estado amorfo.

Los inventores tambi3n encontraron que el letermovir amorfo aislado por secado con rodillos puede procesarse por granulaci3n en h3medo.

Desde un punto de vista t3cnico, sin embargo, se prefiere una granulaci3n
25 en seco de letermovir amorfo aislado ya que no se requiere secado adicional,

que puede también afectar las propiedades fisicoquímicas y la estabilidad del letermovir.

Por tanto, en otro aspecto de la invención las formulaciones farmacéuticas sólidas descritas en el presente documento contienen letermovir amorfo aislado
5 por secadora de rodillos, que se procesa adicionalmente por granulaciones en seco del mismo.

Sin embargo, en toda la memoria descriptiva, el PAF letermovir en el estado amorfo obtenido mediante precipitación se prefiere para procesamiento adicional dentro del contexto de la invención.

10 En particular, los inventores han encontrado que el letermovir precipitado muestra propiedades beneficiosas para obtener mezclas homogéneas del mismo durante el proceso de secado, acompañado por compactación para la formación de comprimidos.

Por tanto, en otro aspecto de la invención las granulaciones en seco
15 farmacéuticas descritas en el presente documento contienen letermovir precipitado.

Formulaciones galénicas de letermovir secado con rodillos y precipitado

El experto en la materia sabe que el proceso de aislamiento de los propios compuestos amorfos influye en las posteriores propiedades de
20 formación de comprimidos durante la fabricación.

A continuación, algunos parámetros pueden diferenciarse ligeramente de las formulaciones farmacéuticas sólidas, como se describen en el presente documento. Sin embargo, un experto en la materia conoce tales variaciones. Así, un experto en la materia entiende que los siguientes aspectos son
25 simplemente aspecto preferidos; sin embargo, la invención no debe limitarse a

tales aspectos específicos.

Además del letermovir aislado, que está en el estado amorfo, las formulaciones farmacéuticas sólidas de la presente invención contienen uno o más componentes farmacéuticamente aceptables denominados excipientes.

- 5 Excipientes comunes incluyen, entre otros, cargas, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes, disolventes, formadores de película, plastificantes, pigmentos y agentes antioxidantes. Todos los excipientes como parte de la presente invención son tanto de origen sintético como vegetal, no se derivan de origen animal o humano.
- 10 Todos los excipientes enumerados que se usan posiblemente en la fabricación de las formulaciones farmacéuticas sólidas proporcionadas en el presente documento del PAF letermovir amorfo son muy conocidas y se usan ampliamente en la fabricación de formas de dosificación farmacéuticas (por ejemplo, comprimidos o cápsulas) usando procesos farmacéuticos
- 15 convencionales que incluyen granulación y compactación.

- En otro aspecto de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas sólidas de la presente invención comprenden uno o más excipientes o una combinación de los mismos seleccionados del grupo que comprende celulosa microcristalina, copovidona, croscarmelosa sódica, sílice anhidra coloidal,
- 20 estearato de magnesio, povidona (también conocida como polivinilpirrolidona, polividona o PVP), lactosa, sacarosa, manitol, almidón (incluyendo almidón pregelatinizado), talco, hidroxipropilcelulosa, hidroxilpropilmetilcelulosa (también conocida como hipromelosa o HPMC), glicolato sódico de almidón, hidrogenofosfato de calcio dihidratado (también conocido como fosfato de
- 25 calcio dibásico), citrato de trietilo, copolímeros de ácido metacrílico –

metacrilato de metilo, poli(alcohol vinílico), estearato de magnesio, macrogol, copolímero injertado con poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo.

En un aspecto preferido, las formulaciones farmacéuticas sólidas
5 comprenden letermovir en el estado amorfo como PAF con una cantidad del 20,0 % al 70,0 % (peso/peso), povidona con una cantidad del 1,0 % al 30,0 % (peso/peso), croscarmelosa sódica con una cantidad del 1,0 % al 30,0 % (peso/peso), celulosa microcristalina con una cantidad del 10,0 % al 90,0 % (peso/peso), sílice anhidra coloidal con una cantidad del 0,1 % al 10,0 %
10 (peso/peso) y estearato de magnesio con una cantidad del 0,01 % al 10,0 % (peso/peso).

En un aspecto especialmente preferido, las formulaciones farmacéuticas sólidas comprenden letermovir en el estado amorfo como PAF con una cantidad del 30,0 % al 50,0 % (peso/peso), povidona con una cantidad del
15 2,0 % al 10,0 % (peso/peso), croscarmelosa sódica con una cantidad del 2,0 % al 10,0 % (peso/peso), celulosa microcristalina con una cantidad del 20,0 % al 70,0 % (peso/peso), sílice anhidra coloidal con una cantidad del 0,5 % al 5,0 % (peso/peso) y estearato de magnesio con 0,1 % al 5,0 % (peso/peso).

Además, en otro aspecto de la invención, las formulaciones farmacéuticas
20 sólidas que comprenden letermovir en el estado amorfo son obtenibles por granulación, preferentemente granulación en húmedo.

En otro aspecto de la invención, las formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden letermovir en el estado amorfo son obtenibles por compactación con rodillos/granulación en seco.

25 En otro aspecto de la invención, las formulaciones farmacéuticas sólidas

que comprenden letermovir en el estado amorfo son obtenibles por compresión directa.

El letermovir precipitado amorfo preparado por granulación en seco representa una realización preferida de la presente invención.

5 En particular, los inventores han encontrado que era posible una granulación con disolución de agua purificada / povidona. Los datos de disolución correspondientes revelaron una disolución de letermovir de > 50 % en el plazo de 30 minutos.

Por tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona una formulación
10 farmacéutica sólida de letermovir en el estado amorfo obtenida por secado con rodillos que se procesa adicionalmente con una mezcla de agua purificada / povidona como agente de procesamiento para la granulación en húmedo, que tiene una disolución de >50 % en el plazo de 30 minutos, preferentemente >60 % en el plazo de 30 minutos, más preferentemente >70 % en el plazo de
15 30 minutos, incluso más preferentemente >80 % en el plazo de 30 minutos, lo más preferido >90 % en el plazo de 30 minutos.

En otro aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica sólida de letermovir en el estado amorfo obtenida mediante precipitación y se procesa adicionalmente con una mezcla de agua purificada /
20 povidona como agente de procesamiento para la granulación en húmedo, que tiene una disolución de >50 % en el plazo de 30 minutos, preferentemente >60 % en el plazo de 30 minutos, más preferentemente >70 % en el plazo de 30 minutos, incluso más preferentemente >80 % en el plazo de 30 minutos, lo más preferido >90 % en el plazo de 30 minutos.

25 Además, los inventores han encontrado que la disolución de

formulaciones farmacéuticas sólidas de letermovir precipitado en el estado amorfo que se prepara adicionalmente por granulación en seco se potencia mediante la adición de agentes disgregantes.

En particular, la elevada croscarmelosa sódica como agente disgregante, que se produce a partir del 3 % al 5 % convencional, mejoró la disolución de letermovir amorfo en una formulación de comprimido experimental para administración por vía oral, y así permitió la disolución de >50 % en el plazo de 30 minutos, preferentemente >60 % en el plazo de 30 minutos, más preferentemente >70 % en el plazo de 30 minutos, incluso más preferentemente >80 % en el plazo de 30 minutos, lo más preferido >90 % en el plazo de 30 minutos.

Así, en otro aspecto de la invención, las formulaciones farmacéuticas sólidas del letermovir amorfo que contienen croscarmelosa sódica con al menos el 4 %, preferentemente al menos el 5 % en la formulación farmacéutica sólida, presentan disolución de >50 % en el plazo de 30 minutos, preferentemente >60 % en el plazo de 30 minutos, más preferentemente >70 % en el plazo de 30 minutos, incluso más preferentemente >80 % en el plazo de 30 minutos, lo más preferido >90 % en el plazo de 30 minutos.

Por consiguiente, debido a motivos galénicos conocidos para el experto en la materia, la carga / aglutinante celulosa microcristalina tienen que disminuirse en relación para acomodar el aumento de croscarmelosa sódica.

En otro aspecto de la invención, las formulaciones farmacéuticas sólidas de la presente invención contienen letermovir en el estado amorfo en una cantidad de al menos el 5 %, preferentemente al menos el 15 %, más preferentemente al menos el 30 %, incluso más preferentemente al menos el

40 %.

En general, los inventores han encontrado que el letermovir amorfo aislado por secado con rodillos es más adecuado para procesar usando granulación en húmedo y el letermovir precipitado amorfo es más adecuado para procesar usando granulación en seco.

En otro aspecto de la invención, el letermovir aislado amorfo está contenido en las formulaciones farmacéuticas sólidas para administración por vía oral en la cantidad de 20 a 500 mg, preferentemente en la cantidad de 120 a 280 mg, lo más preferido en la cantidad de 240 mg o superior a 240 mg.

Además, en otro aspecto de la invención el letermovir aislado amorfo está contenido en las formulaciones farmacéuticas sólidas para administración por vía oral en la cantidad de 20 a 400 mg, preferentemente en la cantidad de 120 a 280 mg, lo más preferido en la cantidad de 240 mg o superior a 240 mg.

En otro aspecto, la materia de la invención son comprimidos recubiertos de película que contienen el letermovir amorfo en diferentes concentraciones de dosis, es decir, 5 mg, o 20 mg, o 30 mg, o 60 mg, o 120 mg, o 240 mg de letermovir, o > 240 mg de letermovir. Dichas concentraciones de dosis distintas no deben entenderse como concentraciones de dosis limitantes. Cualquier otra concentración de dosis razonablemente administrable a un sujeto también está comprendida por el alcance de la presente invención.

Método para probar la disolución

En toda la memoria descriptiva, los datos de disolución respectivos se basan en la prueba de disolución usando el método de Ph. Eur. 2.9.3, Aparato 2, con una velocidad de paletas de 50 rpm a $37,0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 1000 ml de HCl 0,1 N / 0,2 % de medio de laurilsulfato de sodio y midiendo por HPLC de

fase inversa en el punto en el tiempo de 15, 30 y 45 minutos del siguiente modo:

Condiciones de operación de HPLC:

	Columna:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18,
5		40 mm x 4,0 mm, 10 µm
	Longitud de onda de detección:	256 nm
	Tiempo de ejecución aproximado:	4 minutos
	Tiempo de retención aproximado:	1,3 minutos
	Temperatura de la columna:	40 °C
10	Volumen de inyección:	20 µl
	Velocidad de flujo:	1,5 ml/min
	Fase móvil:	Tampón a pH 4,0/Acetonitrilo; 55/45 v/v

Estabilidad a largo plazo

Otra materia de la presente invención es formulaciones galénicas estables a largo plazo de letermovir amorfo para administración por vía oral. Por las formulaciones galénicas de la invención el material de letermovir precipitado amorfo presenta estabilidad física y química durante el almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante al menos 36 meses.

Por tanto, en un **tercer aspecto importante** de la presente invención, el letermovir aislado amorfo es físicamente y químicamente estable en las formulaciones galénicas proporcionadas en el presente documento durante al menos 36 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa.

Administración por vía oral para su uso en métodos para tratar infecciones virales

En un **cuarto aspecto importante** de la presente invención, las

formulaciones galénicas proporcionadas en el presente documento que contienen letermovir amorfo están previstas para la fabricación de medicamentos que van a administrarse por vía oral a un sujeto para la profilaxis o en un método de tratamiento de infecciones virales. Indicaciones

5 específicas que van a tratarse por las formulaciones farmacéuticas sólidas proporcionadas en el presente documento que contienen el PAF letermovir amorfo están seleccionadas del grupo que comprende infecciones por CMVH en un sujeto, particularmente infecciones por CMVH en un sujeto que tiene síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), CMVH-neumonitis, CMVH-

10 encefalitis, además de infección por CMVH gastrointestinal y sistémica, infecciones por CMVH en recién nacidos y niños, infección aguda por CMVH de mujeres embarazadas, infección por CMVH en pacientes inmunodeprimidos con cáncer, y pacientes positivos para CMVH con cáncer para tratar la progresión tumoral mediada por CMVH (véase *J. Cinatl, et al., FEMS*

15 *Microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77).

En otro aspecto de la invención, las formulaciones farmacéuticas sólidas proporcionadas en el presente documento que contienen el PAF letermovir amorfo están previstas para la fabricación de medicamentos que van a administrarse por vía oral a un sujeto para la profilaxis o en un método de

20 tratamiento de enfermedades producidas por virales del grupo *Herpesviridae*.

En otro aspecto de la invención, las formulaciones farmacéuticas sólidas proporcionadas en el presente documento que contienen el PAF letermovir amorfo pretenden usarse en combinación con otros principios activos antivirales tales como Valganciclovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Aciclovir,

25 Foscarnet, Cidofovir y derivados de los mismos en un método de tratamiento

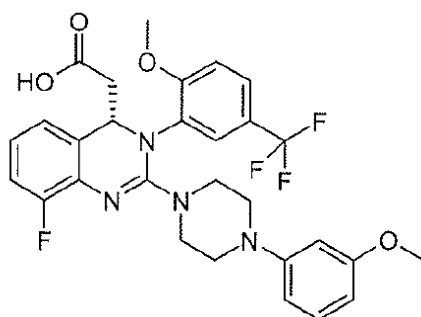
de infecciones virales, en particular infecciones por CMVH.

Materia adicional de la presente invención es el uso de las formulaciones farmacéuticas sólidas proporcionadas en el presente documento que contienen el PAF letermovir amorfo para la profilaxis o en un método de tratamiento de infecciones virales. Indicaciones específicas para dicho uso de las formulaciones farmacéuticas sólidas proporcionadas en el presente documento que contienen el PAF letermovir amorfo están seleccionados del grupo que comprende infecciones por CMVH en un sujeto, particularmente infecciones por CMVH en un sujeto que tiene SIDA, CMVH-neumonitis, CMVH-encefalitis, además de infección por CMVH gastrointestinal y sistémica, infecciones por CMVH en recién nacidos y niños, infección aguda por CMVH de mujeres embarazadas, infección por CMVH en pacientes inmunodeprimidos con cáncer, pacientes positivos para el CMVH con cáncer para tratar progresión tumoral mediada por el CMVH (véase *J. Cinatl, et al., FEMS Microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77).

Otra realización de la presente invención es el uso de las formulaciones farmacéuticas sólidas proporcionadas en el presente documento que contienen el PAF letermovir amorfo para la profilaxis o en un método de tratamiento de enfermedades producidas por virales del grupo *Herpesviridae*.

En el contexto con lo establecido anteriormente, materia particularmente preferida de la presente invención se proporciona por las siguientes realizaciones consecutivamente numeradas e interrelacionadas:

1. Letermovir según la fórmula (I),



Fórmula (I),

que está en el estado amorfo y adecuado para su uso en formas de dosificación oral sólida, en el que dicho letermovir se caracteriza por

- 5 i) un área superficial específica de al menos $1 \text{ m}^2/\text{g}$ cuando se somete a un análisis del área superficial específica BET y/o
- ii) una mediana del valor de la distribución del tamaño de partícula de no más de $10 \text{ }\mu\text{m}$ cuando se somete a un análisis de la distribución del tamaño de partícula.

10 **2.** Letermovir según la realización 1, en el que bajo i) dicho análisis del área superficial específica BET se caracteriza por el siguiente parámetro:

Principio: Adsorción de nitrógeno a 77 K; método según Brunauer, Emmett y Teller

Método: método volumétrico; método II según USP <846>

15 Instrumento: Tristar 3000 / VacPrep 061 (Micromeritics)

Masa de la muestra: aproximadamente 1,5 – 2,5 g

Preparación de muestras: desgasificar durante 2 h a 40 °C a vacío; vacío final < 2,7 Pa

Intervalo de presión p/p_0 : 0,05 – 0,15; 3 puntos de datos.

20 **3.** Letermovir según la realización 1 o la realización 2, en el que bajo el

punto ii) dicho análisis de la distribución del tamaño de partícula se caracteriza por el siguiente parámetro:

Dispositivo: Mastersizer 2000 con dispersión en seco

Modo: Fraunhofer; cantidad pesada; 0,3 – 0,4 g

5 Tiempo de medición: 20 segundos

Tiempo de fondo: 6 segundos

Límites de oscurecimiento: 0,5 al 6 %

Bandeja de muestra: microvolumen; pequeño tamiz con bolas

Tasa de alimentación: 45 – 55 %

10 Presión dispersiva: 2,5 bar;

por el que se realizan cuatro análisis independientes y los resultados se promedian.

4. Letermovir según cualquiera de las realizaciones precedentes, en el que dicho estado amorfo se caracteriza por contenido cristalino/señal no detectable
15 dentro del límite de detección del 2 %, cuando dicho letermovir se determina por cualquiera de los tres métodos de XRPD estándar i), ii), o iii):

en el que en i) se prepara una muestra en polvo de letermovir sobre un portamuestras giratorio con un área superficial eficaz de 1,9 mm (en diámetro); se registran los patrones de difracción de polvo usando un
20 difractómetro de polvo Bruker D8 Advance equipado con un detector LynxEye PSD y filtro β de Ni usando radiación $\text{CuK}\alpha$ operada a 40 kV y 30 mA; y la medición se realiza usando un tamaño de etapa de $0,06^\circ$ con un tiempo de etapa de 0,5 s;

en el que en ii) se usa un difractómetro de polvo D5000 de Siemens
25 equipado con un monocromador de grafito secundario usando

radiación de $\text{CuK}\alpha$ operado a 40 kV y 30 mA; el área superficial eficaz asciende a 6 x 10 mm; y la medición se realiza usando un tamaño de etapa de $0,02^\circ$ con un tiempo de etapa de 2 s;

en el que en iii) se usan un tubo de rayos X de Seifert DX-Cu8*0,4-S
 5 equipado con un monocromador de germanio (111) 616,2 y una cámara Imaging Plate Guinier G670 de Huber usando radiación de $\text{CuK}\alpha$ operada a 40 kV y 30 mA a un intervalo de barrido de $0^\circ < 2\Theta < 100^\circ$ y una anchura de etapa de $\Delta(2\Theta) = 0,005^\circ$.

5. Letermovir según cualquiera de las realizaciones precedentes, en el que
 10 dicho letermovir en el estado amorfo es de ión bipolar que tiene un pl de 5,55.

6. Letermovir según cualquiera de las realizaciones precedentes, obtenible por el siguiente proceso:

- a) proporcionar una disolución orgánica de letermovir y cualquiera de
- b1) aislar dicho letermovir por secado con rodillos de dicha disolución
 15 orgánica en un disolvente orgánico volátil, en particular acetona, a una temperatura de 30°C a 60°C , particularmente 40°C a 50°C , y posteriormente secar el letermovir amorfo obtenido, o
- b2) aislar dicho letermovir mediante precipitación del letermovir amorfo de disolventes miscibles con agua, en particular acetona o
 20 acetonitrilo, en exceso de agua como antidisolvente, y posteriormente filtrar o centrifugar el letermovir obtenido.

7. Letermovir según la realización 6, en el que el proceso según la etapa b2) tiene una etapa de secado final.

8. Letermovir según la realización 6 o 7, en el que el letermovir obtenido en
 25 la etapa b1) o b2) se procesa por granulación en húmedo.

- 9.** Letermovir según la realización 6 o 7, en el que el letermovir obtenido en la etapa b1) o b2) se procesa por granulación en seco.
- 10.** Letermovir según cualquiera de las realizaciones 6 a 9, en el que dicho letermovir en el estado amorfo no se aísla secando por pulverización o evaporación de una disolución de letermovir en un disolvente orgánico.
- 11.** Letermovir según cualquiera de las realizaciones 6 a 10, en el que bajo la etapa b2) dicho Letermovir en el estado amorfo no se aísla mediante precipitación usando alcoholes, particularmente metanol, o etanol, o usando THF o MEK.
- 12.** Letermovir según cualquiera de las realizaciones precedentes, en el que dicho letermovir en el estado amorfo tiene un contenido de acetona inferior a 5000 ppm o un contenido de acetonitrilo inferior a 410 ppm, y un contenido de agua < 2,0 %, cuando dicho contenido de acetona o acetonitrilo se determina por cromatografía de gases del espacio de cabeza estático, que tiene las siguientes condiciones de operación:

Aparato	Cromatógrafo de gases, por ejemplo, Agilent 6890
Columna	DB-WAXetr: 30 m de longitud, 0,32 mm de diámetro interno, 1 µm de espesor de película
Gas portador, velocidad de flujo	Nitrógeno, 0,9 ml/min (flujo constante) presión del vial de 120 kPa en el muestreador del espacio de cabeza
Temperatura del inyector	250 °C
Velocidad de flujo de la ranura	4,5 ml/min

Detector/temperatura	FID/250 °C
----------------------	------------

Gases de combustión:	
----------------------	--

Hidrógeno	40 ml/min
-----------	-----------

Aire	450 ml/min
------	------------

Gas de relleno (N ₂)	25 ml/min
----------------------------------	-----------

Programa de temperatura del horno:	
------------------------------------	--

Temperatura inicial	40 °C
---------------------	-------

Tiempo de mantenimiento	8 min
-------------------------	-------

Tasa de calentamiento	20 K/min
-----------------------	----------

Temperatura final	70 °C
-------------------	-------

Tiempo de mantenimiento	3 min
-------------------------	-------

Tasa de refrigeración	20 K/min
-----------------------	----------

Temperatura final	50 °C
-------------------	-------

Tiempo de mantenimiento	3 min
-------------------------	-------

Tasa de calentamiento	15 K/min
-----------------------	----------

Temperatura final	220 °C
-------------------	--------

Tiempo de mantenimiento	3 min
-------------------------	-------

Periodo de análisis	30,8 min
---------------------	----------

Equipo	inyector automático del espacio de cabeza, por ejemplo, G1888
--------	--

Temperatura de la muestra	100 °C
---------------------------	--------

Temperatura de la aguja	220 °C
-------------------------	--------

Temperatura de transferencia	230 °C
------------------------------	--------

Tiempo de ciclo de CG	40 min
-----------------------	--------

Tiempo de equilibrio	30 min
Tiempo de equilibrio antes del 1º ciclo	1 min
Número de extracciones	1
Agitación durante el tiempo de equilibrio	1 (lenta)
Tiempos de la válvula	Tiempo de presurización 0,25 min Tiempo de relleno del bucle 0,20 min Tiempo de equilibrio del bucle 0,05 min Tiempo de inyección 0,50 min
Volumen de inyección	1 ml;

y cuando dicho contenido de agua se determina por Ph Eur 2.5.12.

13. Un método de obtención del letermovir según cualquiera de las realizaciones 1 a 5 que comprende las siguientes etapas:

- a) proporcionar una disolución orgánica de letermovir y cualquiera de
- 5 b1) aislar dicho letermovir por secado con rodillos de dicha disolución orgánica en un disolvente orgánico volátil, en particular acetona, a una temperatura de 30 °C a 60 °C, particularmente 40 °C a 50 °C, y posteriormente secar el letermovir amorfo obtenido, o
- 10 b2) aislar dicho letermovir mediante precipitación del letermovir amorfo de disolventes miscibles con agua, en particular acetona o acetonitrilo, en exceso de agua como antidisolvente, y posteriormente filtrar o centrifugar el letermovir obtenido.

14. El método según la realización 13 que comprende además una etapa de secado final después de la etapa b2).

- 15.** El método según la realización 13 o 14 que comprende además la etapa de procesamiento del letermovir obtenido en la etapa b1) o b2) por granulación en húmedo.
- 16.** El método según la realización 13 o 14 que comprende además la etapa de procesamiento del letermovir obtenido en la etapa b1) o b2) por granulación en seco.
- 17.** El método según cualquiera de las realizaciones 13 a 16, en el que la precipitación en la etapa b2) no se realiza mientras que se usan alcoholes o usando THF o MEK.
- 18.** Formulación farmacéutica sólida que comprende letermovir en el estado amorfo, en la que dicha formulación farmacéutica sólida es administrable por vía oral.
- 19.** Formulación farmacéutica sólida según la realización 18, que comprende letermovir en el estado amorfo como se define en cualquiera de las realizaciones 1 a 12.
- 20.** Formulación farmacéutica sólida según la realización 18, que comprende el letermovir obtenido del método como se define en cualquiera de las realizaciones 13 a 17.
- 21.** Formulación farmacéutica sólida según la realización 20, en la que el letermovir se aísla según la etapa b1) de la realización 13 y se procesa según la realización 15.
- 22.** Formulación farmacéutica sólida según la realización 20, en la que el letermovir se aísla según la etapa b2) de la realización 13 y se procesa según la realización 16.
- 23.** Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones

18 a 20, que es eficaz para lograr una biodisponibilidad absoluta del 70 % $\pm$ 30 % de letermovir cuando se administra por vía oral en dicha formulación que comprende al menos 5 mg de letermovir en el estado amorfo.

5 **24.** Formulación farmacéutica sólida según la realización 23, que es eficaz para lograr una biodisponibilidad absoluta del 70 % $\pm$ 30 % de letermovir cuando se administra por vía oral en dicha formulación que comprende $\geq$ 240 mg de letermovir en el estado amorfo.

10 **25.** Formulación farmacéutica sólida según la realización 23 o 24, que comprende además povidona, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, sílice anhidra coloidal y estearato de magnesio.

26. Formulación farmacéutica sólida según la realización 25, en la que dicho letermovir en el estado amorfo está comprendido en una cantidad del 30,0 % al 50,0 % (peso/peso), dicha povidona está comprendida en una cantidad de 2,0 % al 10,0 % (peso/peso), dicha croscarmelosa sódica está comprendida en una cantidad del 2,0 % al 10,0 % (peso/peso), dicha celulosa microcristalina está comprendida en una cantidad del 20,0 % al 70,0 % (peso/peso), dicha sílice anhidra coloidal está comprendida en una cantidad del 0,5 % al 5,0 % (peso/peso) y dicho estearato de magnesio está comprendido en una cantidad de 0,1 % al 5,0 % (peso/peso).

20 **27.** Formulación farmacéutica sólida según las realizaciones 25 o 26, que comprende croscarmelosa sódica como agente disgregante en una cantidad de al menos el 4,0 % (peso/peso).

28. Formulación farmacéutica sólida según la realización 27, que comprende croscarmelosa sódica como agente disgregante en una cantidad de al menos el 5,0 % (peso/peso).

29. Formulaci3n farmac3utica s3lida seg3n cualquiera de las realizaciones 18 a 28, en la que una disoluci3n de arginina, en particular una disoluci3n de L-arginina, no est3 comprendida en dicha formulaci3n farmac3utica.

30. Formulaci3n farmac3utica s3lida seg3n cualquiera de las realizaciones 18 a 29, en la que el letermovir en el estado amorfo est3 contenido en una concentraci3n de dosis de 5 mg, o 20 mg, o 30 mg, o 60 mg, o 120 mg, o 240 mg, o > 240 mg.

31. Formulaci3n farmac3utica s3lida seg3n cualquiera de las realizaciones 18 a 30, en la que el letermovir en el estado amorfo presenta una disoluci3n de > 50 % en el plazo de 30 minutos, preferentemente > 60 % en el plazo de 30 minutos, m3s preferentemente > 70 % en el plazo de 30 minutos, incluso m3s preferentemente > 80 % en el plazo de 30 minutos, lo m3s preferido > 90 % en el plazo de 30 minutos,

cuando se prueba para disoluci3n de letermovir en el estado amorfo usando el m3todo de Ph. Eur. 2.9.3, Aparato 2, con una velocidad de paletas de 50 rpm a 37,0 °C ± 0,5 °C en 1000 ml de HCl 0,1 N / 0,2 % de medio de laurilsulfato de sodio y midiendo por HPLC de fase inversa en el punto en el tiempo de 30 minutos del siguiente modo:

Condiciones de operaci3n de HPLC:

20	Columna:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm, 10 µm
	Longitud de onda de detecci3n:	256 nm
	Tiempo de ejecuci3n aproximado:	4 minutos
	Tiempo de retenci3n aproximado:	1,3 minutos
25	Temperatura de la columna:	40 °C

Volumen de inyección: 20 µl
 Velocidad de flujo: 1,5 ml/min
 Fase móvil: Tampón a pH 4,0/Acetonitrilo; 55/45 v/v.

32. Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones
 5 18 a 31, en la que dicha formulación farmacéutica sólida es una formulación de
 liberación inmediata, caracterizada por que no menos del 85 % de la cantidad
 de letermovir en el estado amorfo se disuelve en el plazo de 30 min usando el
 Aparato I de la USP a 100 rpm o el Aparato II de la USP a 50 rpm en un
 volumen de 900 ml o menos de cada uno de los siguientes medios:

- 10 (1) medios ácidos, tales como líquido gástrico simulado de la USP sin
 enzimas;
 (2) tampón a pH 4,5; y
 (3) tampón a pH 6,8 o líquido intestinal simulado de la USP sin enzimas.

33. Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones
 15 18 a 32, en la que dicho letermovir en el estado amorfo presenta una
 estabilidad química de al menos 36 meses durante el almacenamiento a
 temperatura ambiente (25 °C) y humedad relativa (60 %), cuando se determina
 por HPLC de fase inversa en gradiente del siguiente modo:

Condiciones de operación de HPLC:

20 Columna: Intertsil ODS III 5 µm o equivalente
 Disolvente Acetonitrilo/HCl 0,1 N; 3 + 7 (v/v)
 Eluyente A: Agua, pH 2,40; B: Acetonitrilo
 Longitud de onda de detección: 235 nm
 Temperatura de la columna: 40 °C
 25 Volumen de inyección: 15 µl

Velocidad de flujo: 1,0 ml/min

Tiempo de ejecución: 30 minutos.

34. Formulación farmacéutica sólida según cualquiera de las realizaciones 18 a 33 para su uso en un método para la profilaxis o método de tratamiento
5 para enfermedades asociadas al grupo de *Herpesviridae*, preferentemente asociadas a citomegalovirus (CMV), incluso más preferentemente asociadas a citomegalovirus humano (CMVH).

35. Formulación farmacéutica sólida según la realización 34 para su uso en un método de profilaxis o método de tratamiento para enfermedades
10 seleccionadas del grupo que comprende infecciones por CMVH en un sujeto, particularmente infecciones por CMVH en un sujeto que tiene SIDA, CMVH-neumonitis, CMVH-encefalitis, además de infección por CMVH gastrointestinal y sistémica, infecciones por CMVH en recién nacidos y niños, infección aguda por CMVH de mujeres embarazadas, infección por CMVH en pacientes
15 inmunodeprimidos con cáncer, pacientes positivos para el CMVH con cáncer para tratar progresión tumoral mediada por el CMVH.

En otro aspecto de la invención, el letermovir en el estado amorfo es estable a largo plazo en términos de mantener el estado amorfo sin procesamiento como una dispersión sólida o extrusión del fundido durante al
20 menos 36 meses de almacenamiento a 25 °C de temperatura ambiente y 60 % de humedad.

Según la invención, los “disolventes volátiles” están seleccionados del grupo que comprende metanol, etanol, acetonitrilo, diclorometano y MTBE.

Según la invención, el “antisolvente” es agua.

25 Según la invención, el “disolvente orgánico” está seleccionado del grupo

que comprende acetonitrilo y acetona.

Definiciones

El término “amorfo” en el contexto de la presente invención para letermovir sólido indica la característica de que no está presente orden de largo
5 alcance de unidades moleculares vecinas mientras que sus homólogos cristalinos tienen orden de largo alcance bien definido. Así, el letermovir amorfo tiene dos características; a) las propiedades mecánicas, térmicas, eléctricas y químicas de letermovir son independientes de la dirección de medición en la sustancia (isotropía), y b) con elevada temperatura, letermovir se ablanda y
10 entra en el estado líquido solo gradualmente, esto significa que no hay punto de fusión definido en el estado amorfo.

Por consiguiente, letermovir está en el estado amorfo cuando presenta contenido cristalino/señal no detectable atribuible al letermovir probado cuando se analiza por un método cristalográfico apropiado.

15 Por consiguiente, en toda la memoria descriptiva, las expresiones “amorfo, forma amorfa, estado amorfo” con el contexto de la presente invención indican material que no presenta indicación de cristalinidad dentro del límite de detección del 2 % usando métodos de XRPD estándar y así presenta contenido cristalino/señal no detectable cuando se analiza por un método cristalográfico
20 apropiado. Normalmente, la difracción de rayos X de polvo (XRPD) se usa para determinar el contenido cristalino del material según la invención. Tres métodos de análisis a modo de ejemplo se describen a continuación, pero no se limitan a:

a) La muestra se preparó en un portamuestras giratorio con un área
25 superficial eficaz de 1,9 mm (en diámetro). Los patrones de difracción de polvo

se registraron usando un difractómetro de polvo Bruker D8 Advance equipado con el detector LynxEye PSD y filtro β de Ni usando radiación $\text{CuK}\alpha$ operado a 40 kV y 30 mA. La medición se realizó usando un tamaño de etapa de $0,06^\circ$ con un tiempo de etapa de 0,5 s.

- 5 b) Se usó un difractómetro de polvo D5000 de Siemens equipado con un monocromador de grafito secundario usando radiación de $\text{CuK}\alpha$ operado a 40 kV y 30 mA.

El área superficial eficaz asciende a $6 \times 10 \text{ mm}$. La medición se realizó usando un tamaño de etapa de $0,02^\circ$ con un tiempo de etapa de 2 s.

- 10 c) Un tubo de rayos X de Seifert DX-Cu8*0,4-S equipado con un monocromador de germanio (111) 616,2 y una cámara Imaging Plate Guinier G670 de Huber usando radiación de $\text{CuK}\alpha$ operada a 40 kV y 30 mA a un intervalo de barrido de $0^\circ < 2\theta < 100^\circ$ y una anchura de etapa de $\Delta(2\theta) = 0,005^\circ$.

- 15 La “isotropía” de propiedades también es característica del estado policristalino. Esto, sin embargo, se caracteriza por una temperatura de fusión estrictamente definida, y este hecho justificar separarlo del estado amorfo de letermovir. La diferencia estructural entre los estados amorfo y cristalino es fácilmente detectable en diagramas de rayos X obtenidos por, por ejemplo, por
- 20 los métodos de XRPD anteriormente descritos. Los rayos X monocromáticos dispersados sobre cristales forman una imagen de difracción que consiste en distintos picos que no es característica del estado amorfo.

- Como se ha establecido anteriormente, las características de letermovir amorfo resultan de la ausencia de orden de largo alcance. Por el contrario, tal
- 25 orden de largo alcance está presente en cristales, que presentan periodicidad

estricta en todas las direcciones de uno y el mismo elemento estructural, es decir, átomo, grupo de átomos, molécula, etc., a través de cientos y miles de periodos. Al mismo tiempo, letermovir en el estado amorfo posee orden de corto alcance.

5 En el contexto de la presente invención, “orden de corto alcance” indica la regularidad en la posición de partículas vecinas de letermovir, es decir, el orden observado a distancias comparables a las dimensiones moleculares cuando se mide por gradiente de campo eléctrico en núcleo de sonda de letermovir. Con distancia esta concordancia disminuye, y después de 0,5 - 1 nanómetros
10 desaparece. El orden de corto alcance también es característico de líquidos, pero en el caso de líquidos hay un intenso intercambio de posiciones entre partículas vecinas; sin embargo, este intercambio se retarda al aumentar la viscosidad de letermovir. La viscosidad de letermovir según la invención puede determinarse por viscosímetros y/o reómetros conocidos para el experto en la
15 materia.

Las expresiones “ión bipolar, propiedades de ión bipolar e ión bipolar” en el contexto de la presente invención para el PAF letermovir significan que una molécula de letermovir es una molécula neutra que tiene una carga eléctrica positiva y una negativa en diferentes localizaciones dentro de la misma
20 molécula. Por consiguiente, el PAF letermovir tiene una carga que cambia con el pH cuando se mide en un campo eléctrico. Así, letermovir migra en un campo eléctrico y la dirección de migración depende de la carga neta poseída por las moléculas. La carga neta está influida por el valor de pH. Letermovir tiene un valor fijo de punto isoeléctrico (pI) que es el valor de pH al que el
25 número de cationes es igual al de aniones. En este momento (pI = 5,55) la

carga neta de letermovir es siempre cero.

Los términos “disolución, propiedades de disolución” indican el proceso o la característica por los que un sólido, líquido o gas forma una disolución en un disolvente. Para la disolución de sólidos, el proceso de disolución puede explicarse como la rotura de la red cristalina en iones individuales, átomos o moléculas y su transporte en el disolvente. En general, la energía libre debe ser negativa para que se produzca la disolución neta.

En toda la memoria descriptiva, la expresión “disolución suficiente” con el contexto del letermovir amorfo según la invención indica >50 % de disolución en 30 minutos, preferentemente >60 % de disolución en 30 minutos, más preferentemente >70 % de disolución en 30 minutos, incluso más preferentemente >75 % de disolución en 30 minutos, incluso más preferentemente >80 % de disolución en 30 minutos, incluso más preferentemente >85 % de disolución en 30 minutos, lo más preferido >90 % de disolución en 30 minutos, cuando se prueba para disolución usando el método de Ph. Eur. 2.9.3, Aparato 2, con una velocidad de paletas de 50 rpm a 37,0 °C ± 0,5 °C en 1000 ml de HCl 0,1 N / 0,2 % de medio de laurilsulfato de sodio y midiendo por HPLC de fase inversa en el punto en el tiempo de 15, 30 y 45 minutos del siguiente modo:

Condiciones de operación de HPLC:

Columna: Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm, 10 µm

Longitud de onda de detección: 256 nm

Tiempo de ejecución aproximado: 4 minutos

Tiempo de retención aproximado: 1,3 minutos

Temperatura de la columna:	40 °C
Volumen de inyección:	20 µl
Velocidad de flujo:	1,5 ml/min
Fase móvil:	Tampón a pH 4,0/Acetonitrilo; 55/45 v/v

5 Por el contrario, “solubilidad” es la propiedad de una sustancia química sólida, líquida o gaseosa llamada soluto de disolverse en un disolvente líquido o gaseoso para formar una disolución homogénea del soluto en el disolvente. La solubilidad de una sustancia depende fundamentalmente del disolvente usados, además de la temperatura y presión. El grado de la solubilidad de una

10 sustancia en un disolvente específico se mide como la concentración de saturación, en el que añadir más soluto no aumenta la concentración de la disolución. La solubilidad no debe confundirse con la capacidad de disolver o licuar una sustancia, debido a que la disolución podría producirse no solo debido a la disolución, sino también debido a una reacción química. La

15 solubilidad tampoco depende del tamaño de partícula u otros factores cinéticos; dado tiempo suficiente, incluso partículas grandes se disolverán con el tiempo.

 El término “biodisponibilidad” indica en general una subcategoría de absorción y es la fracción de una dosis administrada de letermovir que alcanza la circulación sistémica, una de las principales propiedades farmacocinéticas de

20 los fármacos. Por definición, cuando una medicación se administra intravenosamente, su biodisponibilidad es del 100 %. Sin embargo, cuando una medicación se administra por otras vías (tales como por vía oral), su biodisponibilidad generalmente disminuye (debido a absorción incompleta y metabolismo de primer paso) o puede variar de individuo a individuo. La

25 biodisponibilidad es una de las herramientas esenciales en la farmacocinética,

y que la biodisponibilidad debe considerarse cuando se calculan dosificaciones para vías de administración no intravenosas.

Con el contexto del PAF letermovir amorfo de la presente invención, la expresión “biodisponibilidad suficiente” significa que el letermovir amorfo en las formulaciones farmacéuticas sólidas de la invención presenta una biodisponibilidad absoluta (F) del 30 al 95 %, preferentemente 50 al 95 %, más preferentemente 60 al 95 %, cuando se administra en formas de dosificación oral. En otras palabras, la expresión también significa que las formulaciones farmacéuticas sólidas químicamente estables, administrables por vía oral, de letermovir amorfo o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, se caracterizan por una biodisponibilidad absoluta (F) del PAF letermovir amorfo en la formulación de granulación de > 30 %, preferentemente > 40 %, más preferentemente > 50 %, incluso más preferentemente > 70 %, incluso más preferido > 80 %, y lo más preferido > 90 %.

La expresión “formulación en comprimido de liberación inmediata o IR” con el contexto de la presente invención generalmente indica comprimidos y cápsulas que liberan el PAF letermovir en el plazo de un pequeño periodo de tiempo, normalmente inferior a 30 minutos. Específicamente, dicha expresión indica las características de que no menos del 85 % de la cantidad del fármaco se disuelve en el plazo de 30 min usando el Aparato I de la USP a 100 rpm o el Aparato II de la USP a 50 rpm en un volumen de 900 ml o menos de cada uno de los siguiente medios:

- (1) medios ácidos, tales como líquido gástrico simulado de la USP sin enzimas;
- (2) tampón a pH 4,5; y

(3) tampón a pH 6,8 o líquido intestinal simulado de la USP sin enzimas.

De otro modo, el producto letermovir se considera que es de “disolución lenta”.

Por consiguiente, el término “formulación de comprimido de liberación
5 prolongada o sostenida” con el contexto de la presente invención indica comprimidos y cápsulas que liberan el PAF letermovir a una tasa de liberación sostenida y controlada durante un periodo de tiempo. Normalmente, los comprimidos y cápsulas de liberación prolongada liberan sus componente con periodos de tiempo de 8 horas, 12 horas, 16 horas y 24 horas cuando se
10 prueban por el Aparato I de la USP a 100 rpm o el Aparato II de la USP como se ha descrito anteriormente.

Un “producto de IR, forma de dosificación en comprimido/cápsula de IR” se caracteriza como rápidamente disuelto si no menos del 85 % de la cantidad de fármaco etiquetada se disuelve en el plazo de 30 min usando el Aparato I de
15 la USP a 100 rpm o el Aparato II de la USP a 50 rpm en un volumen de 900 ml o menos de cada uno de los siguientes medios:

(1) medios ácidos, tales como líquido gástrico simulado de la USP sin enzimas;

(2) tampón a pH 4,5; y

20 (3) tampón a pH 6,8 o líquido intestinal simulado de la USP sin enzimas.

De otro modo, el medicamento se considera que es de disolución lenta.

El término “actividad farmacéutica” de letermovir indica la actividad antiviral contra las cepas aisladas del CMVH del individuo respectivo, que está en el intervalo de $CE_{50} \pm DE$ de 0,0005 a $0,005 \pm 0,0001$ a 0,001.

25 El término “químicamente estable”, dentro del contexto de la presente

invención, indica resistencia a una pureza de al menos el 97,0 %, preferentemente por encima del 97,0 %, lo más preferentemente por encima del 98,0 %, lo más preferido por encima del 99,0 % del PAF letermovir en las formulaciones farmacéuticas sólidas proporcionadas. Alternativamente,

5 “químicamente estable” también puede caracterizarse porque la cantidad máxima de la degradación, bajo condiciones de almacenamiento usuales (5 °C – 40 °C, 40 – 80 % de humedad relativa), de impurezas degradadas del PAF es inferior al 3,0 % de la fracción másica de la masa total inicial de PAF del mismo cuando dicha formulación se mide en un cierto momento de tiempo por un

10 método de HPLC apropiado como, por ejemplo:

Ensayo de HPLC de fase inversa en gradiente usado para determinar la identificación del medicamento y productos de degradación

Condiciones de operación:

	Columna:	Intertsil ODS III 5 µm o equivalente
15	Disolvente	Acetonitrilo/HCl 0,1 N; 3 + 7 (v/v)
	Eluyente A:	Agua, pH 2,40; B: Acetonitrilo
	Longitud de onda de detección:	235 nm
	Temperatura de la columna:	40 °C
	Volumen de inyección:	15 µl
20	Velocidad de flujo:	1,0 ml/min
	Tiempo de ejecución:	30 minutos

El término “físicamente estable”, dentro del contexto de la presente invención, refleja el contenido cristalino/señal no detectable atribuible al PAF cuando se analiza por un método cristalográfico apropiado y además, sin

25 cambio significativo en la distribución del tamaño de partícula y área superficial

específica.

Los términos “puro / purificado” en vista del PAF letermovir caracterizan el PAF porque no está contaminado con

- 5 a) impurezas de productos de degradación o secundarios de reactivos o etapas de proceso sintéticas,
- b) disolventes residuales o agua que superan un cierto intervalo, es decir, disolventes residuales según las normas actuales y < 2 % de agua residual según la presente invención.

Adicionalmente, dichos términos indican que no está presente contenido de MTBE residual. Además, dichos términos indican que el contenido de óxido de mesitilo no supera 800 ppm cuando se determina por

Ensayo de HPLC de fase inversa en gradiente, usado para determinar la identificación del medicamento y productos de degradación

Condiciones de operación:

15	Columna:	Intertsil ODS III 5 µm o equivalente
	Disolvente	Acetonitrilo/HCl 0,1 N; 3 + 7 (v/v)
	Eluyente A:	Agua, pH 2,40; B: Acetonitrilo
	Longitud de onda de detección:	235 nm
	Temperatura de la columna:	40 °C
20	Volumen de inyección:	15 µl
	Velocidad de flujo:	1,0 ml/min
	Tiempo de ejecución:	30 minutos.

Con este contexto, la expresión “contenidos de impurezas farmacéuticamente aceptables”, en cuanto al letermovir aislado amorfo de la invención, significa que el letermovir amorfo así obtenido se caracteriza

adicionalmente por un contenido de óxido de mesitilo de ≤ 31 ppm, preferentemente de ≤ 27 ppm, incluso más preferentemente de ≤ 23 ppm, lo más preferido de ≤ 10 ppm, cuando se determina por cromatografía de gases del espacio de cabeza estático como se explica en detalle en la

5 realización específica anterior que lleva el número 12

y/o

un contenido de 3-metoxianilina de < 20 ppm, preferentemente < 15 ppm, más preferentemente < 10 ppm, incluso más preferentemente < 5 ppm, lo más preferido $< 1,5$ ppm, cuando se determina por cromatografía de gases que

10 tiene las siguientes condiciones de operación:

Instrumento	Cromatógrafo de gases, por ejemplo, Agilent 6890
Columna	DB-1 60 m de longitud, 0,25 mm de diámetro interno, 1 μ m de espesor de película
Gas portador, velocidad de flujo	Nitrógeno, 1,7 ml/min, flujo constante
Relación de ranura	1:5
Temperatura del inyector	150 °C
Programa de temperatura del horno	
Temperatura inicial	70 °C
Tiempo de mantenimiento	5 min
1. Tasa de calentamiento	8 K/min
1. Temperatura final	120 °C
Tiempo de mantenimiento	22 min
2. Tasa de calentamiento	25 K/min

2. Temperatura final	300 °C
Tiempo de mantenimiento	2 min
Tiempo de análisis	42,45 min
Volumen de inyección	5 µl
FID:	
Temperatura	300 °C
Gases de combustión	Hidrógeno: 40 ml/min; Aire: 450 ml/min
Gas de relleno (N ₂)	25 ml/min

Ciclo de purga

Gas portador, velocidad de flujo	Nitrógeno: 2,5 ml/min, flujo constante
Relación de ranura	1:5
Temperatura del inyector	300 °C
Programa de temperatura del horno	
Temperatura inicial	300 °C
Tiempo de mantenimiento	15 min
Tiempo de análisis	15 min
Volumen de inyección	5 µl

- y/o que no está presente contenido de MTBE residual y/o que < 2 % del agua residual está presente y/o que menos de 5000 ppm de acetona residual están presentes y/o que por debajo de 410 ppm de acetonitrilo residual están presentes, cuando se determina por sus métodos respectivos como se explica resumidamente anteriormente.
- 5

El término “metaestable” con el contexto de letermovir amorfo indica un estado químico de trampa de energía temporal o una etapa intermedia algo estable de un sistema cuya energía puede perderse en cantidades discretas.

El término “pureza quiral” con el contexto de letermovir amorfo indica > 99 % de letermovir presente en una forma enantiomérica del sistema R/S, cuando se determina por

Ensayo de HPLC quiral:

- 5 Condiciones de operación:
- Columna: Chiralpak AD-H, 5 µm; 250 x 4,6 mm
- Fase móvil: Mezcla de 900 ml de n-heptano con 100 ml de 2-propanol y con 10 ml de dietilamina
- 10 Isocráticas: 50 min
- Longitud de onda de detección: Detección UV 260 nm, BW +/- 4 nm
- Temperatura de la columna: 45 °C
- Volumen de inyección: 20 µl
- Velocidad de flujo: 1,0 ml/min.

- 15 La expresión “límites aceptables de disolventes residuales” indica la cantidad de disolventes residuales que es según las normas de la ICH.

- El término “disolventes residuales” en términos de productos farmacéuticos se define aquí como productos químicos volátiles orgánicos que se usan o producen en la fabricación de principios activos o excipientes, o en la
- 20 preparación de medicamentos, como en el presente caso principios activos basados en letermovir.

- Los disolventes no se eliminan completamente por técnicas de fabricación prácticas. La selección apropiada de los disolventes para la síntesis de principio activo basándose en límites toxicológicamente aceptables es crucial
- 25 para la galénica farmacéutica. Como no hay beneficio terapéutico de los

disolventes residuales, todos los disolventes residuales deben eliminarse hasta el punto posible para cumplir las especificaciones de producto, buenas prácticas de fabricación, u otros requisitos basados en la calidad. Los medicamentos no deben contener niveles superiores de disolventes residuales
5 que pueden estar soportados por datos de seguridad.

Según la invención, el término “la mayor concentración de dosis” preferentemente indica 240 mg a 480 mg de letermovir.

Según la invención, el término “la mayor concentración de dosis” indica 240 mg a 360 mg de letermovir.

10 La expresión “estable a largo plazo” con el contexto de la presente invención indica > 99 % de pureza de letermovir durante al menos 24 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa cuando se mide con HPLC.

Las expresiones “propiedades fisicoquímicas adecuadas, propiedades
15 fisicoquímicas” con el contexto de letermovir amorfo de acuerdo con la presente invención indican las características

- Comportamiento electrostático, distribución del tamaño de partícula y área superficial específica que son adecuados para los procesos de formación de comprimidos
- 20 • Higroscopicidad limitada para permitir el procesamiento bajo condiciones de producción que no requieren equipo de humedad controlada
- Estabilidad química bajo condiciones de almacenamiento y de procesamiento de 25 °C y 60 % de humedad relativa
- 25 • Ausencia de tendencia a la cristalización incontrolada cuando se

determina por análisis de XRPD adecuado.

Específicamente, las expresiones “propiedades fisicoquímicas adecuadas, propiedades fisicoquímicas” incluyen un área superficial específica de letermovir aislado amorfo de al menos $1 \text{ m}^2/\text{g}$ cuando el letermovir aislado de acuerdo con la presente invención se somete a un análisis del área superficial específica BET como se explica resumidamente anteriormente y/o una mediana del valor de la distribución del tamaño de partícula (D_{50} o $d(0,5)$) de no más de $10 \text{ }\mu\text{m}$, preferentemente de no más de $9 \text{ }\mu\text{m}$, cuando el letermovir aislado de acuerdo con la presente invención se somete a un análisis de la distribución del tamaño de partícula como se explica resumidamente anteriormente.

La expresión “adecuado para su uso en formas de dosificación oral sólida” con el contexto del letermovir amorfo de la presente invención significa que el letermovir aislado amorfo tiene una mediana del valor de la distribución del tamaño de partícula (PDE) de no más de $10 \text{ }\mu\text{m}$, preferentemente de no más de $9 \text{ }\mu\text{m}$ y/o un área superficial específica de al menos $1 \text{ m}^2/\text{g}$, preferentemente de al menos $2 \text{ m}^2/\text{g}$. Dicha expresión significa adicionalmente que el letermovir amorfo así obtenido por los procesos de aislamiento de la invención se caracteriza por contenidos de impurezas farmacéuticamente aceptables, que significa que el letermovir amorfo así obtenido se caracteriza adicionalmente por un contenido de óxido de mesitilo de $\leq 31 \text{ ppm}$, preferentemente de $\leq 27 \text{ ppm}$, incluso más preferentemente de $\leq 23 \text{ ppm}$, lo más preferido de $\leq 10 \text{ ppm}$ y/o a 3-metoxianiline contenido de $< 20 \text{ ppm}$, preferentemente $< 15 \text{ ppm}$, más preferentemente $< 10 \text{ ppm}$, incluso más preferentemente $< 5 \text{ ppm}$, lo más preferido $< 1,5 \text{ ppm}$ y/o que no está presente contenido de MTBE residual

y/o que < 2 % de agua residual está presente y/o que por debajo de 5000 ppm de acetona residual están presentes y/o que por debajo de 410 ppm de acetonitrilo residual están presentes, cuando dichas impurezas se determinan por sus métodos respectivos como se ha explicado resumidamente
5 anteriormente.

Además, la expresión “adecuado para su uso en formas de dosificación oral sólida” también significa que el letermovir amorfo así obtenido por los procesos de aislamiento de la invención presenta características de disolución suficientes, que significa que >50 % de la disolución de letermovir amorfo en 30
10 minutos, preferentemente >60 % de disolución en 30 minutos, más preferentemente >70 % de disolución en 30 minutos, incluso más preferentemente >75 % de disolución en 30 minutos, incluso más preferentemente >80 % de disolución en 30 minutos, incluso más preferentemente >85 % de disolución en 30 minutos, lo más preferido >90 % de
15 disolución de letermovir amorfo en 30 minutos está presente cuando se prueba para disolución usando el método de Ph. Eur. 2.9.3, Aparato 2, con una velocidad de paletas de 50 rpm a 37,0 °C ± 0,5 °C en 1000 ml de HCl 0,1 N / 0,2 % de medio de laurilsulfato de sodio y midiendo por HPLC de fase inversa en el punto en el tiempo de 15, 30 y 45 minutos del siguiente modo:

20 Condiciones de operación de HPLC:

Columna: Waters Symmetry Nucleosil 100 C18,
40 mm x 4,0 mm, 10 µm

Longitud de onda de detección: 256 nm

Tiempo de ejecución aproximado: 4 minutos

25 Tiempo de retención aproximado: 1,3 minutos

Temperatura de la columna:	40 °C
Volumen de inyección:	20 µl
Velocidad de flujo:	1,5 ml/min
Fase móvil:	Tampón a pH 4,0/Acetonitrilo; 55/45 v/v.

5 Con el contexto anterior, la expresión “adecuados para su uso como productos farmacéuticos administrados por vía oral”, en cuanto al letermovir amorfo anteriormente caracterizado obtenible según la presente invención, significa que dicho letermovir como PAF está listo para ser directamente formulado en las formulaciones galénicas de la invención, y así para ser
10 directamente administrable en formas de dosificación oral sólida que son útiles en métodos de tratamiento de enfermedades virales, en particular infecciones por el citomegalovirus humano (en lo sucesivo CMVH).

 El término “calidad farmacéutica” con el contexto de la presente invención significa pureza y estabilidad de letermovir amorfo según se requiera por los
15 actuales estándares internacionales según la ICH, FDA y EMEA.

 El término “directriz (directrices) de la ICH”, dentro del alcance de la invención, indica la Conferencia Internacional sobre Armonización de impurezas: Directrices para disolventes residuales Q3C(R5). El objetivo de esta directriz es recomendar cantidades aceptables de disolventes residuales en
20 productos farmacéuticos para la seguridad del paciente. La directriz recomienda el uso de disolventes menos tóxicos y describe niveles considerados por ser toxicológicamente aceptables para algunos disolventes residuales. La directriz se aplica a todas las formas de dosificación y vías de administración. Mayores niveles de disolventes residuales pueden ser
25 aceptables en ciertos casos tales como administración a corto plazo (30 días o

menos) o tónica.

“Compresión directa” es el término usado para definir el proceso en el que mezclas en polvo del principio activo y excipientes se comprimen directamente en una máquina de comprimidos. No hay tratamiento mecánico del polvo
5 aparte de un proceso de mezcla. La ventaja más obvia de la compresión directa es su simplicidad y posterior economía.

Según la invención, el “secado”, o “la etapa de secado”, puede realizarse secando usando una secadora cónica, una secadora de tambor o cualquier otra técnica adecuada conocida para el experto en la materia.

10 La expresión “tamaño de partícula” de una partícula que va a determinarse indica según la invención el diámetro de una partícula equivalente, que se cree que es esférica y que tiene el mismo patrón de dispersión de la luz que la partícula que va a determinarse. Según la invención, el tamaño de partícula se determina por difracción láser. Particularmente,
15 para la determinación del tamaño de partícula se usa un Mastersizer 2000 por Malvern Instruments según la invención.

Según la invención, el “valor D50” o el “valor $d(0,5)$ ” de la distribución del tamaño de partícula describe el tamaño de partícula al que el 50 % en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula más pequeño que el tamaño de
20 partícula que se corresponde con el valor de D50 ($d(0,5)$). Esto también significa que el 50 % en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula mayor que el valor de D50 ($d(0,5)$). Por consiguiente, el valor de D90 ($d(0,9)$) de la distribución del tamaño de partícula se define como el tamaño de partícula al que el 90 % en volumen de las partículas tienen un tamaño de
25 partícula más pequeño que el tamaño de partícula que se corresponde con el

valor de D90 (d(0,9)). Similarmente, se define el valor de D10 (d(0,1)) de la distribución del tamaño de partícula, en el que el 10 % en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula más pequeño que el tamaño de partícula que se corresponde con el valor de D10 (d(0,1)).

- 5 Según la invención, los “excipientes” aplicados en las formulaciones farmacéuticas sólidas sí tienen la función que se expone brevemente en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Excipiente / Función

Excipiente	Función
celulosa microcristalina	carga/aglutinante
sílice anhidra coloidal	deslizante
polivinilpirrolidona	polímero/aglutinante
croscarmelosa sódica	disgregante
estearato de magnesio	lubricante
polietilenglicol	plastificante
hipromelosa	agente formador de película
óxido de titanio	pigmento de color
amarillo de óxido de hierro	pigmento de color
agua purificada	agente de procesamiento

10 Abreviaturas

En toda la memoria descriptiva se aplican las siguientes abreviaturas:

“PAF” indica componente farmacéutico activo

“MTBE” indica metil terc-butil éter, también conocido como metil butil terciario éter, es un compuesto orgánico con fórmula molecular $(CH_3)_3COCH_3$.

El MTBE es un líquido volátil, inflamable e incoloro que no es fácilmente soluble en agua.

“DMF” indica dimetilformamida.

“DMSO” indica sulfóxido de dimetilo.

5 “NMP” indica N-metil-2-pirrolidona.

“MEK” indica metiletilcetona.

“THF” indica tetrahidrofurano.

“XRPD” indica difracción de polvo de rayos X.

“CMV” indica citomegalovirus.

10 “Ph.Eur.” indica Farmacopea Europea, que es una farmacopea, que enumera una amplia variedad de sustancias activas y excipientes usados para preparar productos farmacéuticos en Europa. La monografía da estándares de calidad para todas las principales medicinas usadas en Europa. Todas las medicinas comercializadas en los 36 estados miembros de la Farmacopea
15 Europea deben cumplir estos patrones de calidad de manera que los consumidores tengan una garantía de los productos obtenidos de farmacias y otros proveedores legales.

“Método de Ph. Eur. 2.9.3” indica una prueba de disolución para formas de dosificación sólidas. La prueba se usa para determinar la tasa de disolución
20 de los principios activos de formas de dosificación sólidas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas y supositorios).

“Método de Ph. Eur. 2.5.12” indica la determinación semi-micro de agua según 01/2005:20512 de la Farmacopea Europea 5.0. La prueba se usa para determinar el contenido de agua del PAF letermovir en el estado amorfo.

25 “IPC” indica control en el proceso.

“SCDT” indica ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-{(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidrochinazolin-4-il}acetato de metilo (1:1).

“PDE” indica distribución del tamaño de partícula

5 “SSA” indica área superficial específica

“BET” indica el método de Brunauer-Emmett-Teller en términos del análisis del área superficial específica

Ejemplos

1) Formulación de letermovir amorfo con L-arginina

10 Se realizaron estudios iniciales del desarrollo de formulaciones para formas de dosificación oral de letermovir amorfo con L-arginina. El fin de la L-arginina en la formulación de letermovir amorfo es aumentar las propiedades de disolución y así la biodisponibilidad del principio activo.

Se prepararon varios lotes de ensayo con la formulación de granulación
15 de L-arginina como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Formulación de ensayos de disolución con L-arginina

Lote	1	2	3	4	5
Tamaño del lote (dosis)	100	100	200	333	333
Componente	Formulación [mg/dosis]				
Letermovir	120	120	120	120	120
L-Arginina	80	80	40	80	80
Hipromelosa (Methocel E5 Premium LV)	-	-	-	112,5	225
Agua	1500	750	750	750	1500
Total (sólidos)	200	200	160	312,5	425

Primero, los estudios de disolución se realizaron con el fin de investigar un proceso de preparación adecuado y la formulación para la disolución de granulación de letermovir. En los siguientes ensayos se exploraron los parámetros del proceso para una granulación a alto cizallamiento. Como esto
5 produjo lotes de comprimidos con largos tiempos de disgregación y perfiles de liberación lentos, la investigación se desplazó al proceso de granulación en lecho fluidizado. Resultó evidente que, sorprendentemente e inesperadamente, esto no produjo una mejora de las propiedades de disolución de la formulación.

1 a) Resultados

10 El comportamiento de disolución de letermovir en los ensayos 1 a 3 con L-arginina no fue ideal debido a la mala humectabilidad del principio activo. Letermovir flotó sobre la superficie de la disolución.

Además, la disolución espumó un pequeño grado y se volvió ligeramente amarilla.

15 Los tiempos de disolución en pH 1,0 + 0,2 % de DES para estos tres ensayos fueron:

- 1) 22 minutos
- 2) 37 minutos
- 3) > 2 horas (disolución completa después de 2 días), respectivamente.

20 La viscosidad de las disoluciones de los ensayos 1 a 3 aumentó después de la disolución completa. No hubo cuestiones de humectabilidad durante la disolución del letermovir en las disoluciones de L-arginina / hipromelosa en los ensayos 4 y 5. Debido a la mayor viscosidad de la disolución, el letermovir se mezcló en la disolución sin flotar sobre la superficie. Debido a la espumación y
25 el atrapamiento de aire en la disolución, no fue posible evaluar la duración de la

disolución del principio activo en estos ensayos. Cuando las disoluciones se dejaron estar durante 12 horas, se observó que se obtuvieron disoluciones transparentes (ligeramente amarillas).

1 b) Conclusión

5 Los tres primeros ensayos de disolución demostraron que el letermovir tiene malas propiedades de humectabilidad en agua. Además, el tiempo de disolución de letermovir en agua depende de la cantidad de L-arginina y (como era de esperar) su concentración en agua.

10 Aumentando la viscosidad acuosa con hipromelosa se resolvieron los problemas de humectabilidad de letermovir. El principio activo no flotó sobre la superficie de la disolución y se mezcló en la disolución inmediatamente. Sin embargo, debido a la espumación y atrapamiento de aire en la disolución resultante, no pudo evaluarse el tiempo de disolución de letermovir amorfo.

15 Ensayos adicionales mostraron que la concentración de letermovir amorfo en la disolución podría aumentarse del 16 % (120 mg/dosis de letermovir en 750 mg/dosis de agua) al 24 % (120 mg/dosis de letermovir en 500 mg/dosis de agua). Además, pudieron disminuirse las cantidades de L-arginina e hipromelosa/hidroxipropilcelulosa en la formulación. No se observó diferencia significativa en el comportamiento de solubilidad de letermovir en las
20 disoluciones de hipromelosa e hidroxipropilcelulosa. Ambas disoluciones se usaron en experimentos de granulación posteriores.

El proceso de granulación fue problemático. Como la cantidad de líquido de granulación fue relativamente alta con el fin de disolver todo el letermovir, la granulación se dividió en tres etapas, con el fin de evitar el riesgo de humectar
25 en exceso el sustrato. Como resultado de la granulación y el secado repetidos,

la dureza de los gránulos resultantes después de secar fue muy alta, esto previno la molienda de los gránulos. La compresión manual de los comprimidos resultantes dio comprimidos de dureza adecuada. Sin embargo, los comprimidos no se disgregaron en el plazo de 30 minutos, y la disolución de los comprimidos en pH 1,0 + 0,2 % de DES fue demasiado lenta.

Con el fin de reducir la cantidad de disolución de granulación requerida, se usó etanol y acetona como co-disolventes para el fluido de granulación. Sin embargo, el uso de acetona no confirió ventaja de procesamiento significativa en comparación con el agua. También fueron insatisfactorios los intentos por eliminar múltiples etapas de secado y granulación que aumentan la sílice anhidra coloidal en la formulación.

Se empleó un proceso de granulación en lecho fluidizado para eliminar las múltiples etapas de granulación y de secado requeridas para una granulación de alto cizallamiento de letermovir. La granulación se logró sin mayores problemas y estuvo bien bajo control. Los lotes de ensayo resultantes contuvieron diferentes cantidades de disgregantes, sin embargo los tres lotes revelaron tiempos de disgregación (en agua) en el intervalo de 12 a 15 minutos. Estos tiempos de disgregación fueron más cortos que los tiempos de disgregación de los lotes de ensayo preparados con una granulación de alto cizallamiento y la disolución fue más lenta cuando se comparó con los lotes de ensayo granulados de alto cizallamiento.

1 c) Conclusión global para formulaciones de L-arginina de letermovir amorfo

El desarrollo a escala de laboratorio de una formulación para letermovir con L-arginina no produjo un proceso y producto con las propiedades

deseadas. La disolución de los lotes de ensayo preparados fue demasiado lenta para un medicamento de liberación inmediata. Intentos posteriores por mejorar la disolución por procesamiento usando una granulación de alto cizallamiento y por granulación en lecho fluidizado no fueron satisfactorios. No
5 pareció que la L-arginina tuviera un efecto positivo sobre las propiedades de disolución de letermovir. Por tanto, no se espera que la incorporación de L-arginina en las formulaciones sólidas tenga efectos positivos sobre la biodisponibilidad de letermovir.

2) Solubilidad de letermovir

10 Los inventores realizaron un estudio de solubilidad de letermovir amorfo para investigar su estado biofarmacéutico por medidas normalizadas. Los inventores se orientaron por las directrices del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS).

El sistema BCS permite ampliamente la predicción de la etapa limitante
15 de la tasa en el proceso de absorción intestinal tras la administración por vía oral (véase *Arik Dahan et al., Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs. The AAPS Journal, Vol. 11, No. 4, December 2009 DOI: 10.1208/s12248-009-9144-x*).

20 El límite de clase de solubilidad según el BCS se basa en la mayor concentración de dosis del producto de IR. Usando el enfoque de BCS se determina la solubilidad en equilibrio de letermovir amorfo bajo condiciones de pH fisiológico. El perfil de solubilidad del pH de letermovir amorfo se determinó a 37 ± 1 °C en medios acuosos con un pH en el intervalo de 1-7,5. Se evaluó
25 un número suficiente de condiciones de pH para definir con exactitud el perfil

de pH-solubilidad de letermovir amorfo. El número de condiciones de pH para la determinación de la solubilidad se basó en las características de ionización del letermovir. Se realizó un mínimo de tres determinaciones por duplicado de la solubilidad en condición de pH.

5 En detalle:

La mayor dosis de letermovir es a modo de ejemplo 240 mg. Cuando se disuelve en 250 ml, esto se iguala a una concentración de 0,96 mg/ml. La solubilidad de letermovir se determinó a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ en disoluciones estándar de tampón después de agitar durante 24 horas según la *FDA – Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*.

Tabla 3: Solubilidad de letermovir durante el intervalo de pH 1 a 7,5.

pH	solubilidad de letermovir (mg/ml)
1	> 0,9
2,9 (pKa1-1)	0,8
3,9 (pKa1)	0,4
4,9 (pKa1+1)	0,4
7,5	> 1,0

15 Los datos de solubilidad de letermovir se informan en la Tabla 3 que confirman que el letermovir no puede considerarse un principio activo altamente soluble. Como se muestra en la Tabla 3, la solubilidad de letermovir durante el intervalo de pH de 1 a 7,5 varió de 0,4 a > 1 mg/ml. Estos datos reflejan los retos que tienen que cumplirse para la provisión de un PAF

letermovir amorfo en una formulación de comprimido de IR administrable por vía oral.

3) Aislamiento del letermovir amorfo

Para la posterior formación de comprimidos de formulaciones administrables por vía oral de letermovir amorfo, en primer lugar el PAF tuvo que aislarse en forma amorfa sólida de una disolución orgánica. Además, el PAF tiene que secarse sin ningún daño a sus propiedades físicas y químicas que conducen a un contenido de disolvente residual requerido por las actuales directrices de la ICH.

10 3 a) Aislamiento por secado con rodillos

Se usó una secadora de rodillos a vacío (GMF Gouda, tipo VT2/4.75) para obtener letermovir amorfo en calidad farmacéutica. La secadora de rodillos tuvo las siguientes especificaciones:

	Diámetro del rodillo:	0,2 m
15	Longitud del rodillo:	0,475 m
	Superficie de calentamiento:	0,6 m ²
	Temperatura:	40 – 65 °C, preferentemente 60 °C
	Presión:	200 mbar

En detalle:

20 Acetona que contiene 30 % de letermovir se inyectó por aproximadamente 1,2 kg/h mediante una ranura ajustable (mejor rendimiento a 0,15 mm). De 9,8 kg de la disolución de acetona inicial podrían obtenerse 2,35 kg de letermovir sólido. El contenido de acetona residual fue entre el 1,7 y el 3 %; sin embargo, tras una etapa de secado posterior en, por ejemplo, una
25 secadora a vacío o secadora cómica, la acetona restante podría disminuirse al

< 0,5 %.

El área superficial específica de este producto fue < 1 m²/g y dio calidad de comprimido suficiente solo aplicando el proceso de granulación en húmedo.

En la siguiente formulación a modo de ejemplo de la invención, el letermovir amorfo aislado por secado con rodillos y procesado adicionalmente por granulación en húmedo mostró disolución suficiente según la invención, es decir, >50 % en el plazo de 30 minutos.

Tabla 4: Formulación a modo de ejemplo para el letermovir amorfo secado con rodillos

Material – Gránulos (húmedos)	mg/dosis
Letermovir (secado con rodillos)	30,00
celulosa microcristalina	28,00
sílice anhidra coloidal	0,500
povidona 25	2,500
agua purificada	25,00
<i>Suma de gránulos</i>	61,00
Material – Mezcla final	mg/dosis
Gránulos húmedos	61,00
celulosa microcristalina	8,50
sílice anhidra coloidal	1,00
Estearato de magnesio	0,75
<i>Suma de mezcla final</i>	75,00

3 b) Aislamiento mediante precipitación

Se agita una mezcla de ácido (2S 3S)-2,3-bis [(4-metilbenzoil)oxi]-succínico-{(4S)-éster metílico del ácido 8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]acético (sal 1:1) (30,8 kg), hidrogenocarbonato de sodio (16,4 kg) y agua (315 l) con MTBE (160 l). Se separan las fases obtenidas y la fase orgánica se trata con 35 l de una disolución al 7 % de hidrogenocarbonato de sodio. Las fases obtenidas se separan de nuevo y la fase orgánica se trata con 125 l de una disolución al 4 % de hidróxido sódico. La mezcla se calienta a condiciones de reflujo. El disolvente se destila hasta que se seca. El contenido residual del reactor se agita durante 5 h adicionales a 55 – 60 °C. A la mezcla se añade MTBE (160 l) y agua (65 l) con agitación a 22 °C. Las fases obtenidas se separan de nuevo y la fase orgánica se extrae con la ayuda de una disolución acuosa al 6 % de cloruro sódico (30 l). Las fases acuosas se reunieron y se agitaron con agua (25 l) y MTBE (160 l). El pH se ajusta a 6,5 con la ayuda de ácido muriático 1 N. La fase orgánica se separa, el disolvente se destila suavemente hasta que se seca y el residuo se disuelve en acetona (aproximadamente 75 l). Se realiza un cambio del disolvente hacia acetona por medio de 6 etapas de destilación de 130 l cada una. El producto se precipita posteriormente añadiendo el disolvente residual (aproximadamente 60 l) con condiciones de agitación (61 rpm) en un exceso de agua (492 l) a temperatura ambiente. Seguido por centrifugación, el producto aislado se seca en una secadora a vacío equipada con un rodillo de desmoronado en espiral a 40 a 80 °C. Por este procedimiento se obtiene un rendimiento de 16,5 kg de ácido (S)-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluormetilfenil)-3,4-dihidroquinazolin-

4-il}acético como compuesto amorfo correspondiente al 96,4 % del teórico.

RMN ^1H (300 MHz, d6-DMSO): δ = 7,53 (d, 2J = 8,4, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,22 (d, 2J = 8,5, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,45 (dd, 2J = 8,2, 3J = 1,8, 1H), 6,39-6,34 (m, 2H), 4,87 (t, 2J = 7,3, 1H), 3,79 (s a, 3H), 3,68 (s, 3H),
 5 3,50-3,38 (m, 4H), 2,96-2,75 (m, 5H), 2,45-2,40 (m, 1H) ppm; EM (PAF-ES-neg.): m/z = 571 [(M-H), 100 %];

La selección de las condiciones de destilación apropiadas antes del aislamiento real pueden minimizar un posible contenido residual de MTBE y de óxido de mesitilo. Con el fin de prevenir la auto-condensación de acetona en
 10 óxido de mesitilo, la temperatura durante el intercambio de disolvente debe mantenerse tan baja como sea posible aplicando vacío (200 mbar) para las etapas de destilación.

Particularmente, el secado completo del letermovir humedecido en acetona a vacío produce valores < 0,5 % según calidad farmacéutica
 15 (directrices de la ICH) y contenido residual de agua de < 2 %. El PAF letermovir sigue en una forma amorfa que presenta un área superficial específica de 1,2 – 2 m²/g.

Aquellas propiedades permiten el uso directo para la formulación de comprimidos usando granulación en seco por compactación con rodillos.

20 **3 c) Influencia de los disolventes orgánicos sobre la precipitación de letermovir**

Se investigó la influencia de los disolventes orgánicos sobre la precipitación de letermovir.

Todos los resultados descritos en el presente documento se basan en
 25 experimentos de laboratorio relevantes.

El intercambio de disolvente y el procedimiento de precipitación se simularon empleando el PAF amorfo fácilmente disponible letermovir y cinco disolventes diferentes en investigación.

La elección particular de disolventes orgánicos para este estudio se basó en los siguientes requisitos:

Se aplicó una selección específica de disolventes estructuralmente no relacionados para proporcionar un cuadro más amplio. Los disolventes tenían que ser miscibles con agua para caber fácilmente en el proceso de precipitación. Solo se investigaron disolventes relevantes para el proceso, es decir, aquellos que presentaron toxicidad aceptable, alta volatilidad y bajos costes. Así, de este estudio se excluyeron disolventes de alto punto de ebullición tales como DMF, DMSO, NMP, etc. o aquellos altamente tóxicos tales como glima (1,2-dimetoxietano).

Los disolventes respectivos a ser investigados fueron metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF), metiletilcetona (MEK; 2-butanona) y acetonitrilo (ACN).

Se disolvió una muestra de letermovir (concentración de dosis 5 g) en MTBE (26,5 ml). Cada disolvente se separó por destilación a 1 atm a 60 °C. Se añadió el disolvente (13,5 ml) y se separó por destilación a presión reducida (200 mbar) a una temperatura máxima de 40 °C. Entonces se repuso disolvente (21,5 ml) y se repitió la destilación. Dicha etapa se realizó durante cinco veces, después de lo cual se añadieron otros 10 ml de disolvente. A temperatura ambiente, esta disolución se añadió con agitación en el plazo de 30 min a agua (160 ml, calidad para ósmosis inversa), tras lo cual el producto precipitó. La suspensión se agitó durante otra hora, el sólido se aisló por filtración, se lavó dos veces con agua (5 ml cada una, calidad para ósmosis

inversa) y se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante 24 h.

Se tomó una primera muestra intermedia después de este periodo de tiempo y el secado continuó durante otras 63 h con el fin de investigar influencias a largo plazo. Entonces el material se probó una segunda vez.

- 5 Para el análisis se determinó la pureza por HPLC y el contenido de disolvente residual (RCS) por

Pureza por HPLC de fase inversa en gradiente:

Aparato:	Sistema de HPLC con detección UV
Columna:	Prodigy ODS III, 3 µm; 150 x 3,0 mm
Fase móvil A:	Se añaden 0,7 ml de ácido orto-fosfórico al 85 % a 1,36 g de fosfato de potasio monobásico y se disuelven con agua a 1000,0 ml
Fase móvil B:	Acetonitrilo
Velocidad de flujo:	0,5 ml/min
Gradiente:	0 min 20 % de B 40 min 45 % de B 50 min 80 % de B 65 min 80 % de B 70 min 20 % de B 75 min 20 % de B
Detección:	Detección UV a 210 nm, anchura de banda 4 nm
Temperatura:	55 °C
Volumen de inyección:	3 µl
Temperatura del inyector automático:	5 °C
Duración del análisis:	75 min

y cromatografía de gases del espacio de cabeza estático:

Aparato	Cromatógrafo de gases, por ejemplo, Agilent 6890
Columna	DB-WAXetr: 30 m de longitud, 0,32 mm de diámetro interno, 1 µm de espesor de película
Gas portador, velocidad de flujo	Nitrógeno, 0,9 ml/min (flujo constante) presión del vial de 120 kPa en el muestreador del espacio de cabeza
Temperatura del inyector	250 °C
Velocidad de flujo de la ranura	4,5 ml/min
Detector/temperatura	FID/250 °C
Gases de combustión:	
Hidrógeno	40 ml/min
Aire	450 ml/min
Gas de relleno (N ₂)	25 ml/min
Programa de temperatura del horno:	
Temperatura inicial	40 °C
Tiempo de mantenimiento	8 min
Tasa de calentamiento	20 K/min
Temperatura final	70 °C
Tiempo de mantenimiento	3 min
Tasa de refrigeración	20 K/min
Temperatura final	50 °C
Tiempo de mantenimiento	3 min
Tasa de calentamiento	15 K/min

Temperatura final	220 °C	
Tiempo de mantenimiento	3 min	
Periodo de análisis	30,8 min	
Equipo	Inyector automático del espacio de cabeza, por ejemplo, G1888	
Temperatura de la muestra	100 °C	
Temperatura de la aguja	220 °C	
Temperatura de transferencia	230 °C	
Tiempo de ciclo de CG	40 min	
Tiempo de equilibrio	30 min	
Tiempo de equilibrio antes del 1º ciclo	1 min	
Número de extracciones	1	
Agitación durante el tiempo de equilibrio	1 (lenta)	
Tiempos de la válvula	Tiempo de presurización	0,25 min
	Tiempo de relleno del bucle	0,20 min
	Tiempo de equilibrio del bucle	0,05 min
	Tiempo de inyección	0,50 min
Volumen de inyección	1 ml	

Resultados de 3 c)

Tras este proceso de aislamiento, todos los disolventes excepto MEK (ver abajo) realizaron precipitación, filtración, lavado básicamente similares.

- 5 En términos de pureza quiral, en todos los casos no fueron evidentes

diferencias con respecto al material de partida. Por tanto, este estudio se basó en la pureza y propiedades de disolventes residuales. Los resultados de los ensayos físicos se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5: Ensayos físicos de letermovir precipitado en términos de pureza por HPLC y contenido de disolvente residual (RCS)

5

Entrada	Disolvente	Rendimiento de letermovir	Pureza por HPLC 1 ¹⁾	RSC 1 ²⁾	Pureza por HPLC 2 ¹⁾	RSC 2 ²⁾	Observaciones
1	(Acetona)	---3)	99,76%	(123)	-	-	Material de partida
2	MeOH	90%	99,87% -	10	99,87% -	10	
3	EtOH	91%	99,38% 0,52%	7	99,70% 0,23%	3	
4	THF	87%	99,54% 0,35%	>30.000	99,55% 0,36%	>20.000	
5	MEK	78%	99,82% -	>20.000	99,80% -	>10.000	Precipitado pegajoso
6	ACN	91%	99,91% -	34	99,93% -	4	
7	Acetona	92%	99,88 -	3516	99,87 -	1247	Ej. de referencia

¹⁾ El primer valor en la celda representa la pureza de letermovir en HPLC; impurezas que caracterizan porcentajes superiores o iguales al 0,10% se enumeran debajo del valor de letermovir.

²⁾ Cantidad del contenido de disolvente residual (RSC) en ppm. Límites en ppm: metanol: 3.000; etanol: 5.000; THF: 720; MEK: 5.000; ACN: 410; acetona: 5.000 de acuerdo con las directrices de la ICH.

³⁾ El rendimiento de este lote de producción se omite, ya que el proceso

10

empieza a partir del ácido (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]succínico-{(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidrochinazolin-4-il}acetato de metilo (1:1) (SCDT).

En más detalle:

5 **3 d) Metanol como disolvente orgánico**

En principio, el metanol puede usarse para la etapa de precipitación, pero de experimentos independientes fue evidente que la re-esterificación puede producirse bajo condiciones de estrés (temperatura elevada) con alcoholes inferiores como metanol o etanol.

10 **3 e) Etanol como disolvente orgánico**

El etanol dio un subproducto, que se redujo sorprendentemente durante el secado, pero no en su totalidad. Como la naturaleza de este subproducto es desconocida, el motivo de esta supuesta “reversibilidad” no se trata aquí.

Al igual que con el metanol, la presencia del etanol en el producto final fue despreciable con solo 7 y 3 ppm después del secado prolongado, respectivamente.

3 f) THF como disolvente orgánico

El THF también dio una impureza desconocida en aproximadamente el 0,35 %, que demostró ser estable en contenido bajo las condiciones de secado.

Además, ese THF residual demostró ser muy difícil de eliminar: la cantidad superó el límite de 720 ppm al menos 30 veces, dejando una cantidad residual superior a 20.000 ppm

3 g) MEK como disolvente orgánico

Por otra parte, la MEK sí proporcionó una pureza por HPLC muy aceptable, pero también se encontró no adecuada para el proceso: el

precipitado es pegajoso, dificultando así posiblemente la filtración a escala técnica. Con respecto al análisis de disolvente residual, la MEK es básicamente tan irrelevante que el THF: un nivel de disolvente residual significativamente superior a 10.000 ppm (después de un amplio secado) supera el límite de 5 5.000 ppm al menos un factor de dos. El THF, este disolvente va a considerarse inadecuado.

3 h) Acetonitrilo como disolvente orgánico

El acetonitrilo no planteó ningún problema. Aunque su toxicidad y así límites estrictos (410 ppm) podrían dar lugar a problemas sobre los disolventes 10 residuales, determinadas cantidades estuvieron muy por debajo de 410 ppm, ya después de un día de secado y precisamente se colaron en el límite de cuantificación de 5 ppm después de 63 h adicionales (cantidad: 4 ppm).

Todos estos datos estuvieron a favor del acetonitrilo, pero de experimentos independientes fue obvio que bajo la influencia de bases y 15 temperatura elevada podría observarse alguna racemización en este disolvente.

3 i) Acetona como disolvente orgánico

Como un hallazgo sorprendente, la acetona soluble en agua, sin embargo, proporcionó los mejores resultados en términos de propiedades de 20 aislamiento para letermovir. La acetona no afectó la calidad de letermovir en absoluto y podría eliminarse secando muy por debajo del 0,5 % del umbral de acuerdo con las directrices de la ICH, produciendo un producto, que podría usarse directamente para la formulación oral e i.v. (se usó agua para inyección para la etapa de precipitación con el fin de proporcionar el PFA letermovir para 25 formulaciones i.v.).

Con respecto a los resultados que se han mencionado anteriormente, la utilización de acetona proporciona varias ventajas:

- alta volatilidad, así razonablemente fácil de eliminar;
- baja toxicidad, así están presentes niveles aceptables del disolvente residual;
- no reactiva hacia el PFA letermovir y, por tanto,
- prácticamente no están presentes subproductos.

3 j) Sumario y conclusión

Bajo condiciones de laboratorio entre los disolventes probados, el etanol, THF y MEK no demostraron ser adecuados tanto por motivos de calidad de como de proceso. Aunque el metanol y el acetonitrilo dieron resultados positivos en términos de pureza por HPLC, no se recomiendan: posibles reacciones secundarias son re-esterificación y racemización, respectivamente.

Aunque el acetonitrilo sería un buen sustituto, la acetona es desde aspectos toxicológicos y económicos incluso preferida como disolvente orgánico para la precipitación del PFA letermovir según la presente invención.

4) Formulaciones galénicas / métodos de formación de comprimidos

Los inventores encontraron adecuadas las siguientes formulaciones galénicas y métodos de procesamiento para formular el letermovir amorfo en formulaciones de liberación inmediata.

Los excipientes que se usaron y su función se describen en la Tabla 6:

Tabla 6: Excipiente / función para formulaciones galénicas

Excipiente	Función
celulosa microcristalina	carga/aglutinante
sílice anhidra coloidal	deslizante

povidona 25	polímero/aglutinante
croscarmelosa sódica	disgregante
estearato de magnesio	lubricante
etanol	agente de procesamiento
acetona	agente de procesamiento
agua purificada	agente de procesamiento

Para demostrar la formulación de liberación inmediata se realiza la prueba de disolución usando Ph. Eur. 2.9.3, Aparato 2, con una velocidad de las paletas de 50 rpm. El método de disolución propuesto se resume a continuación. Se usa un método de HPLC de fase inversa para analizar muestras.

Condiciones de operación del aparato de disolución:

Equipo:	Ph. Eur. 2.9.3 Aparato 2 (paletas)
Tamaño de muestra:	6 comprimidos
10 Temperatura:	37,0 °C ± 0,5 °C
Velocidad de rotación:	50 rpm
Medio:	HCl 0,1 N / 0,2 % de laurilsulfato de sodio
Volumen del medio:	1000 ml
Volumen de muestreo:	1 ml
15 Tiempos de muestreo:	15, 30, y 45 minutos

Condiciones de operación de HPLC:

Columna:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm, 10 µm
Longitud de onda de detección:	256 nm

	Tiempo de ejecución aproximado:	4 minutos
	Tiempo de retención aproximado:	1,3 minutos
	Temperatura de la columna:	40 °C
	Volumen de inyección:	20 µl
5	Velocidad de flujo:	1,5 ml/min
	Fase móvil:	Tampón a pH 4,0 / Acetonitrilo; 55/45 v/v

Ensayo y sustancias relacionadas

Se usa un método de ensayo de HPLC de fase inversa en gradiente para determinar la identificación de medicamentos, ensayo y productos de degradación.

Condiciones de operación:

	Columna:	Intertsil ODS III 5 µm o equivalente
	Disolvente	Acetonitrilo/HCl 0,1 N; 3 + 7 (v/v)
	Eluyente A:	Agua, pH 2,40; B: Acetonitrilo
15	Longitud de onda de detección:	235 nm
	Temperatura de la columna:	40°C
	Volumen de inyección:	15 µl
	Velocidad de flujo:	1,0 ml/min
	Tiempo de ejecución:	30 minutos

20 4 a) Granulaciones en húmedo de letermovir amorfo secado con rodillos y precipitado

Una granulación en húmedo de alto cizallamiento con agua purificada como agente de procesamiento produjo la formación de un buen gránulo en el que el material estuvo completamente unido, blanco y voluminoso. Fue posible una granulación en húmedo de alto cizallamiento con tanto el PAC secado con

rodillos como precipitado cuando se usó agua como agente de procesamiento. La formulación cuantitativa de las granulaciones en húmedo de alto cizallamiento de letermovir amorfo secado con rodillos y precipitado se informa en la Tabla 7.

5 **Tabla 7: Formulación para granulaciones en húmedo de alto cizallamiento de letermovir secado con rodillos y precipitado**

Material – Gránulo (húmedo)	mg/dosis
Letermovir (secado con rodillos o precipitado)	30,00
celulosa microcristalina	28,00
sílice anhidra coloidal	0,50
povidona 25	2,50
agua purificada	25,00
<i>Suma de gránulos</i>	61,00
Material – Mezcla final	mg/dosis
Gránulo húmedo	61,00
celulosa microcristalina	10,00
croscarmelosa sódica	2,25
sílice anhidra coloidal	1,00
Estearato de magnesio	0,75
<i>Suma de la mezcla final</i>	75,00

Los gránulos que incorporan el letermovir precipitado (40311P18) parecieron visualmente más robustos que los gránulos que incorporan el letermovir secado con rodillos (40311P17). Los gránulos que incorporan el letermovir secado con rodillos parecieron fluir más libremente que los gránulos

10

que incorporan el letermovir precipitado. Esta evidente diferencia en el flujo de polvo produjo mayor variación observada en la fuerza de presión medida durante la fabricación de los comprimidos cuando se comprimen los gránulos que contienen el letermovir precipitado. Esta diferencia en la variabilidad de la fuerza de compresión hizo que los comprimidos que contuvieron el letermovir secado con rodillos gránulos presentaran peso y espesor de comprimido más uniforme (informados en la Tabla 8 y Tabla 9).

Tabla 8: Resultados de IPC de letermovir secado con rodillos (40311P17) frente a precipitado (40311P18)

Parámetros físicos	Valor nominal	Valor real	
		40311P17	40311P18
Masa promedio [mg]	$75 \pm 3 \%$ (73 – 77)	75	81
Masa mín. [mg]	68	71	69
Masa máx. [mg]	82	78	91
Diámetro [mm]	5,4 – 5,6	5,5	5,5
Altura [mm]	determinar	3,0 – 3,1	2,9 – 3,3
Dureza [N]	determinar	100	117
Friabilidad [%]	$\leq 1,0$	0,2	0,2
Disgregación en H ₂ O [min]	≤ 30	10,30 – 13,15	20,00 – 23,30

10

Los comprimidos que contuvieron el letermovir secado con rodillos (40311P17) presentaron disolución más rápida (informada en la Tabla 9).

Tabla 9: Resultados de disolución de letermovir secado con rodillos (40311P17) frente a precipitado (40311P18)

Tiempo [min]	40311P17		40311P18	
	Ø de disolución [%]	Srel [%]	Disolución [%]	Srel [%]
15	64	19,8	24	19,1
30	95	2,1	82*	9,1
45	96	2,5	104	6,8
60	97	2,0	107	7,1

* Observación: valores individuales **68 %**, 87 %, 88 %, 88 %, **79 %**, 82 %

Conclusión de 4a)

- 5 Fue posible una granulación de ambos tipos de letermovir aislado con una disolución de agua purificada / povidona como agente de procesamiento. Los comprimidos fabricados a partir del gránulo de letermovir secado con rodillos fueron más uniformes en espesor y peso que los comprimidos fabricados a partir del gránulo de letermovir precipitado cuando se procesan por una
- 10 granulación en húmedo de alto cizallamiento. Además, la disolución de los comprimidos que contenían letermovir secado con rodillos presentaron disolución más rápida de hasta 30 minutos que los comprimidos que contenían letermovir precipitado.

4 b) Letermovir secado con rodillos

- 15 Los inventores también probaron el letermovir secado con rodillos solo. La cantidad de agente disgregante croscarmelosa sódica aumentó del 3 % al 5 % con el fin de promover la disgregación del comprimido y reducir la variabilidad de disolución. La cantidad de celulosa microcristalina disminuyó por consiguiente para mantener el peso de comprimido. La formulación cuantitativa

se informa en la Tabla 10.

Tabla 10: Formulación a modo de ejemplo de letermovir secado con rodillos con elevada croscarmelosa sódica

Material – Gránulo (húmedo)	mg/dosis
Letermovir (secado con rodillos)	30,00
celulosa microcristalina	28,00
sílice anhidra coloidal	0,50
povidona 25	2,50
agua purificada	25,00
<i>Suma de gránulos</i>	61,00
Material – Mezcla final	mg/dosis
Gránulo en húmedo	61,00
celulosa microcristalina	8,50
croscarmelosa sódica	3,75
sílice anhidra coloidal	1,00
Estearato de magnesio	0,75
<i>Suma de mezcla final</i>	75,00

Resultados de 4 b):

- 5 La granulación y formación de comprimidos se realizaron sin problemas y los datos de IPC (control en el proceso) se informan en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11: Datos de IPC para el letermovir secado con rodillos como granulaci3n en h3medo en una formulaci3n con elevada croscarmelosa s3dica

Par3metros f3sicos	Valor nominal	Valor real
Masa promedio [mg]	75 ± 3 % (73 – 77)	74
Masa m3n. [mg]	68	71
Masa m3x. [mg]	82	81
Di3metro [mm]	5,4 – 5,6	5,5
Altura [mm]	determinar	3,0 – 3,1
Dureza [N]	determinar	87
Friabilidad [%]	≤ 1,0	0,1
Disgregaci3n en H ₂ O [min]	≤ 30	14,00 – 16,20

5 **Tabla 12: Datos de disoluci3n para el letermovir secado con rodillos como granulaci3n en h3medo en una formulaci3n con elevada croscarmelosa s3dica**

Tiempo [min]	Ø de disoluci3n [%]	Srel [%]
15	72	10,7
30	99	1,3
45	99	1,3
60	100	1,4

Conclusi3n:

- 10 Todos los resultados de IPC y los resultados de disoluci3n fueron seg3n la especificaci3n que se muestra en la Tabla 21. La desviaci3n est3ndar de

aprox. 1,3 % después de 30 min, 45 min y 60 min fue farmacéuticamente aceptable.

5) Granulaciones en seco de letermovir amorfo secado con rodillos y precipitado

- 5 En paralelo a los ensayos de granulación en húmedo también se realizaron ensayos de granulación en seco usando una prensa giratoria Kilian para comprimir el letermovir aislado en compactos seguido de molienda de los compactos usando un molino cónico usando la formulación informada en la Tabla 13.

10 Tabla 13: Formulación a modo de ejemplo de letermovir granulado en seco

Material – Granulado (seco)	mg/dosis
Letermovir (secado con rodillos)	30,00
celulosa microcristalina	18,00
sílice anhidra coloidal	0,50
povidona 25	2,50
Estearato de magnesio	0,30
<i>Suma de gránulos</i>	51,30
Material – Mezcla final	mg/dosis
Gránulo seco	51,30
celulosa microcristalina	20,00
croscarmelosa sódica	2,25
sílice anhidra coloidal	1,00
Estearato de magnesio	0,45
<i>Suma de mezcla final</i>	75,00

Resultados de 5):

La granulación en seco, machacado de los gránulos secos y preparación de la mezcla final fue posible a pequeña escala. Todos los resultados de IPC fueron según la especificación y se informan en la Tabla 14:

5 **Tabla 14: Datos de IPC para la granulación en seco a modo de ejemplo de letermovir**

Parámetros físicos	Valor nominal	Valor real
Masa promedio [mg]	$75 \pm 3 \%$ (73 – 77)	75
Masa mín. [mg]	68	69
Masa máx. [mg]	82	83
Diámetro [mm]	5,4 – 5,6	5,5
Altura [mm]	determinar	3,0 – 3,1
Dureza [N]	determinar	92
Friabilidad [%]	$\leq 1,0$	0,2
Disgregación en H ₂ O [min]	≤ 30	9,40 – 17,20

Pero los datos de disolución fueron inferiores al 80 % a los 30 minutos como se informa en la Tabla 15:

10 **Tabla 15: Datos de disolución para la granulación en seco a modo de ejemplo de letermovir**

Tiempo [min]	Ø de disolución [%]	Srel [%]
15	35	43,3
30	73	16,1
45	103	3,4
60	106	4,3

Conclusión:

La fabricación usando granulación en seco fue posible con esta formulación a pequeña escala. El resultado de disolución estuvo por debajo de la especificación objetivo. Además, la desviación estándar del punto en el tiempo a los 15 minutos fue muy alta, que sugiere que la tasa de disolución puede limitarse por la disgregación inicial del comprimido. Para promover la disgregación de los comprimidos, la cantidad de croscarmelosa sódica también aumentó del 3 % al 5 % y la cantidad de celulosa microcristalina disminuyó, por consiguiente, para mantener el peso de comprimido. El aumentar la cantidad del agente de disgregación croscarmelosa sódica también produjo una tasa de disolución más rápida de los núcleos como y se ha mostrado anteriormente para las granulaciones en húmedo. Los resultados son según la especificación. La disolución se mejoró adicionalmente cuando los disgregantes se incorporaron dentro del gránulo seco.

6) Granulación en seco – PFA secado con rodillos frente a PFA precipitado

Se realizaron ensayos para evaluar si la granulación en seco era posible con ambos, el letermovir secado con rodillos y precipitado. La formulación cuantitativa se informa en la Tabla 16.

Tabla 16: Formulación de granulación en seco de letermovir secado con rodillos y precipitado

Material – Gránulo (seco)	mg/dosis
Letermovir (secado con rodillos; precipitado)	30,00
celulosa microcristalina	16,50
sílice anhidra coloidal	0,50

povidona 25	2,50
croscarmelosa sódica	1,50
Estearato de magnesio	0,30
<i>Suma de gránulos</i>	51,30
Material – Mezcla final	mg/dosis
Gránulo seco	51,30
celulosa microcristalina	20,00
croscarmelosa sódica	2,25
sílice anhidra coloidal	1,00
Estearato de magnesio	0,45
<i>Suma de mezcla final</i>	75,00

La granulación en seco, machacado de los gránulos secos y preparación de mezclas finales se realizó sin problemas usando ambos, el letermovir secado con rodillos (40311P15) y precipitado (40311P16). Los gránulos que incorporan el precipitado letermovir parecieron fluir más libremente que los gránulos que incorporan el letermovir secado con rodillos. Esta diferencia en el flujo del polvo se reflejó en una mayor variación en la fuerza de compresión observada durante la fabricación de los comprimidos cuando se comprimieron los gránulos que contenían el letermovir precipitado. Esto produjo comprimidos que contenían los gránulos de letermovir precipitado que presentaban peso y espesor de comprimido más uniforme. Para detalles véanse los datos de IPC correspondientes en la Tabla 17.

Tabla 17: Datos de IPC de la formulación de granulación en seco de letermovir secado con rodillos (40311P15) y precipitado (40311P16)

Parámetros físicos	Valor nominal	Valor real	
		40311P15	40311P16
Masa promedio [mg]	75 ± 3 % (73 – 77)	81	74
Masa mín. [mg]	68	75	69
Masa máx. [mg]	82	87	78
Diámetro [mm]	5,4 – 5,6	5,5	5,5
Altura [mm]	determinar	3,0 – 3,3	2,9 – 3,0
Dureza [N]	determinar	93	92
Friabilidad [%]	≤ 1,0	0,1	0,2
Disgregación en H ₂ O [min]	≤ 30	9,00 – 13,00	10,00 – 13,20

Los resultados de disolución correspondientes se muestran en la Tabla

5 18.

Tabla 18: Resultados de disolución; formulación de granulación en seco de letermovir secado con rodillos (40311P15) y precipitado (40311P16)

Tiempo [min]	40311P15		40311P16	
	Ø de disolución [%]	Srel [%]	Disolución [%]	Srel [%]
15	60	8,2	50	14,3
30	100	1,8	89	2,2
45	102	1,3	91	2,6
60	102	1,3	93	2,0

Conclusión global

Los ensayos de desarrollo inicial empezaron investigando el procesamiento usando granulación en húmedo y granulación en seco. Los intentos iniciales por realizar granulación en húmedo de alto cizallamiento usando disolventes orgánicos fueron insatisfactorios. Sin embargo, usando
5 agua como agente de procesamiento, la granulación mejoró.

La fabricación usando granulación en seco es preferible a la granulación en húmedo ya que el proceso de granulación en seco no está limitado por el tamaño del lote y se esperaría que fuera más fácil de aumentar la escala
10 reproduciblemente. La tasa de disolución puede aumentarse promoviendo la disgregación del comprimido mediante el aumento de la cantidad de agente disgregante en la formulación. Se mostraron los mayores efectos mediante la adición de disgregantes intragranulares.

Se realizaron ensayos con dos tipos de letermovir amorfo, que se
15 fabricaron usando dos procesos diferentes, concretamente letermovir secado con rodillos y letermovir precipitado.

Durante varios ensayos se encontró que el PFA secado con rodillos era más útil para la tecnología de granulación en húmedo y el PFA precipitado era más útil para la tecnología de granulación en seco. Con ambas tecnologías se
20 fabricaron comprimidos de 30 mg con parámetros físicos aceptables según la especificación y una disolución adecuada.

Además, se fabricó satisfactoriamente un ensayo con tecnología de granulación en seco con la mayor concentración de dosis en las series homólogas. Los datos físicos y la disolución fueron aceptables para todas las
25 concentraciones de dosis.

7) Formulaciones a modo de ejemplo de cuatro concentraciones de dosis de acuerdo con la invención para PFA precipitado

Tabla 19: Formulaciones a modo de ejemplo para las concentraciones de dosis 30 mg, 60 mg, 120 mg y 240 mg de letermovir

Material	Concentración de 30 mg [mg/dosis]	Concentración de 60 mg [mg/dosis]	Concentración de 120 mg [mg/dosis]	Concentración de 240 mg [mg/dosis]
Gránulo seco	--	--	--	--
Letermovir	30,000	60,000	120,000	240,000
Celulosa microcristalina	16,500	33,000	66,000	132,000
Sílice, anhidra, coloidal	0,500	1,000	2,000	4,000
Povidona 25	2,500	5,000	10,000	20,000
Croscarmelosa sódica	1,500	3,000	6,000	12,00
Estearato de magnesio	0,300	0,600	1,200	2,400
Suma de gránulos	51,300	102,600	205,200	410,400
Mezcla final/comprimido	--	--	--	--
Gránulo	51,300	102,600	205,200	410,400
Celulosa microcristalina	20,000	40,000	80,000	160,000
Croscarmelosa sódica	2,250	4,500	9,000	18,000
Sílice, anhidra, coloidal	1,000	2,000	4,000	8,000
Estearato de magnesio	0,450	0,900	1,800	3,600
Suma de mezcla final/comprimido	75,000	150,000	30,000	600,00
Comprimido recubierto de película	--	--	--	--
Macrogol 600	0,460	0,900	1,800	3,600
Hipromelosa	1,380	2,700	5,400	10,800
Agua purificada*	14,310	28,000	56,000	112,000

Dióxido de titanio	0,370	0,720	1,440	2,880
Amarillo de óxido de hierro	0,090	0,180	0,360	0,720
Agua purificada*	6,389	12,500	25,000	50,000
Comprimido recubierto de película	77,30	154,500	309,000	618,000

8) Compactador de rodillos para granulación en seco de letermovir precipitado

Posteriormente, el proceso de granulación en seco se transfirió a un compactador de rodillos. La compactación con rodillos es un proceso más escalable para la granulación en seco que la compresión de compactos con molienda que se usó para los lotes de factibilidad iniciales. El flujo de polvo también mejoró usando el compactador de rodillos Minipactor® de Gerteis cuando se compara con la granulación en seco usando la máquina de formación de comprimidos (doble compresión) y molienda. La formulación se optimizó adicionalmente usando una calidad más gruesa de celulosa microcristalina. Las formulaciones “iniciales” y “optimizadas” se muestran en la Tabla 20 a continuación.

Tabla 20: Formulaciones optimizadas de letermovir precipitado como granulación en seco para la comparación con rodillos

Componente	Formulación tipo “inicial”	Formulación tipo “optimizada”	mg/dosis
Letermovir	precipitado	precipitado	30,00
Celulosa microcristalina	Emcocel 50M	Emcocel 50M	16,50
Sílice, coloidal anhidra	Sílice pirogénica Cab o Sil calidad M-5P	Sílice pirogénica Cab o Sil calidad M-5P	0,50

Povidona	Polivinilpirrolidona	Polivinilpirrolidona	2,50
Croscarmelosa sódica	Sol Ac-Di	Sol Ac-Di	1,50
Estearato de magnesio	MF-2_V vegetal	MF-2_V vegetal	0,30
Gránulo seco	--	--	51,30
Celulosa microcristalina	Emcocel 50M	Avicel PH200	20,00
Croscarmelosa sódica	Sol Ac-Di	Sol Ac-Di	2,25
Sílice, coloidal anhidra	Sílice pirogénica Cab o Sil calidad M-5P	Sílice pirogénica Cab o Sil calidad M-5P	1,00
Estearato de magnesio	MF-2_V vegetal	MF-2_V vegetal	0,45
Núcleo	--	--	75,00

Resultados de 8):

El aumento de escala del proceso de granulaciones en seco a un tamaño de lote de 12 kg se logró posteriormente sin influencia negativa sobre las características de compresión. La uniformidad del contenido de las muestras tomadas al comienzo, el medio y el fin del proceso de formación de comprimidos de los comprimidos de concentración de dosis de 60 mg y una muestra representativa del comprimido de concentración de dosis de 240 mg presentó buena homogeneidad de letermovir dentro de la mezcla de comprimido. Los resultados de disolución de todas las concentraciones de comprimidos fueron aceptables.

9) Especificación de la estabilidad en almacén propuesta de letermovir amorfo en la formulación de comprimidos

Tabla 21 Especificaciones propuestas y métodos de prueba para comprimidos de letermovir

Prueba	Especificación	Método de prueba
Aspecto	Amarillo/ocre, comprimidos redondos sin marcas de comprimido	Visual
Identificación	El tiempo de retención (HPLC) de letermovir debe cumplir con la muestra de referencia.	Método de RP-HPLC
Identificación	Espectros comparables al material de referencia	FT-IR
Ensayo de potencia	90,0-110,0 %	Método de RP-HPLC
Impurezas individuales no especificadas	NMT 0,2 %	
Impurezas especificadas	NMT 0,2 %	
Total de productos de impurezas	NMT 3,0 %	
Disolución	Q = 80 % en 30 minutos	Método de Ph.Eur. 2.9.3 USP <711>
Uniformidad de unidades de dosificación	Cumple	Ph Eur 2.9.40>
Contenido de agua	Resultados del informe	Ph Eur 2.5.12
Enumeración microbiana		
Recuento microbiano anaeróbico total:	NMT 1000 ufc/g	USP <61> USP <62> Ph. Eur. 2.6.12, 2.6.13
Levaduras y mohos combinados total:	NMT 100 ufc/g	
Ausencia de Escherichia coli	NMT 100 ufc/g	

NMT = No superior a

10) Estabilidad a largo plazo

Se realizaron estudios de estabilidad a largo plazo con prueba de color, disolución, productos de degradación y ensayo a intervalos regulares para confirmar la estabilidad de comprimidos de letermovir precipitado amorfo.

- 5 Los métodos analíticos usados en estos estudios se informan en la Tabla 21. Además, la disgregación, contenido de agua y dureza/carga de rotura se realizaron como pruebas informativas.

Muestras de un lote de cada concentración de dosis de comprimidos de letermovir precipitado, envasadas en botellas de HDPE de 45 ml con cierres a prueba de niños, se almacenaron a 25 °C / 60 % de humedad relativa y a 40 °C / 75 % de humedad relativa. Se informaron los datos de estabilidad después de 36 meses almacenamiento.

- Se realizaron estudios de degradación forzada adicionales. Un lote por concentración de dosis de letermovir se almacenó a 60 °C durante 3 meses.
- 15 Con el fin de evaluar la estabilidad hidrolítica, un lote de la concentración de 20 mg de dosis se almacenó con almacenamiento abierto a 40 °C / 75 % de humedad relativa durante 3 meses.

Conclusión del estudio de estabilidad

- Durante toda la duración del estudio (36 meses), todos los parámetros probados (es decir, aspecto, disolución, productos de degradación y ensayo) cumplieron la especificación de estabilidad en almacén. Letermovir es estable bajo condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C / 60 % de humedad relativa y bajo condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C / 75 % de humedad relativa); no se observaron cambios significativos. Solo se detectó un ligero aumento (de máx. 0,2 %) en los productos de degradación. El mayor

producto de degradación individual permaneció por debajo del 0,5 %. Se informan datos de estabilidad representativos en las tablas de la Fig. 8: a); b); c).

Como los datos disponibles después de los estudios de estabilidad de 36 meses (datos en tiempo real a 25 °C / 60 % de HR) cumplen completamente con las especificaciones de estabilidad en almacén, y dado que no hubo aumento significativo en los productos de degradación, no se produjo evidencia de cristalización durante el periodo de almacenamiento o cualquier otro cambio negativo en la calidad, se asignó una estabilidad en almacén de 36 meses para ambas concentraciones de dosis probadas.

11) Biodisponibilidad absoluta de letermovir en el estado amorfo

Objetivos farmacocinéticos en la cohorte 1 de un ensayo clínico:

Evaluación de la biodisponibilidad absoluta después de la administración por vía oral de 30 mg de letermovir en el estado amorfo frente a una administración intravenosa de 30 minutos de 30 mg de letermovir en 150 ml de solución salina al 0,9 %.

Diseño

Se realizó la cohorte 1 del ensayo en un diseño de etiqueta abierta, aleatorizado (a la secuencia de tratamiento), de grupos cruzados unicéntrico (2 periodos) en 12 sujetos femeninos sanos. Los sujetos recibieron una única dosis intravenosa de 30 mg de letermovir mediante una infusión de 30 minutos en un periodo ("referencia") y una única dosis oral de 30 mg de letermovir en el estado amorfo en el otro periodo ("prueba"). En ambos periodos los sujetos estuvieron en casa desde el día -1 hasta el día 4 (72 h después de la dosificación en el día 1). El periodo de lavado entre los periodos (es decir, la

dosificación) fue al menos una semana. Se evaluó la dosis de 30 mg en la cohorte 1 (véanse las Figuras 7a y 7b).

Métodos

Las concentraciones en plasma de letermovir se determinaron usando un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 1,00 ng/ml. Los parámetros farmacocinéticos $ABC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$, F , $ABC_{0-\acute{u}ltima}$, $t_{m\acute{a}x}$, λ_z , $t_{1/2z}$, CL/F , CL , Vd/F , Vd , MRT , $ABC_{0-\infty}/D$, $C_{m\acute{a}x}/D$, $ABC_{0-\acute{u}ltima}/D$ para la cohorte 1 se calcularon en WinNonlin usando los actuales tiempos de muestreo. Se calculó la estadística descriptiva para las concentraciones en plasma y para los parámetros farmacocinéticos derivados. La estadística incluyó tamaño de muestra (n), media, desviación estándar (DE), porcentaje del coeficiente de variación (% de CV), media geométrica, mediana, mínimo y máximo. En la cohorte 1, la biodisponibilidad absoluta de letermovir se exploró estadísticamente, comparando el logaritmo transformado de los valores de $ABC_{0-\acute{u}ltima}$ y $ABC_{0-\infty}$ para letermovir oral en el estado amorfo (prueba) y letermovir intravenoso (referencia), usando el modelado de efectos mixtos lineal. Solo se incluyeron observaciones emparejadas en el análisis estadístico.

Resultados farmacocinéticos:

Véanse las Figuras 7a y 7b.

Conclusiones:

Después de una única dosis oral e intravenosa (30 min de infusión) de 30 mg de letermovir, basándose en el análisis estadístico de $ABC_{0-\acute{u}ltima}$, la biodisponibilidad absoluta de letermovir fue del 76 %.

12) Análisis del área superficial específica BET

Se realizó el análisis del área superficial específica BET en diversos lotes

de letermovir amorfo precipitado. Se hizo lo mismo en un lote de letermovir (llamado BXR3GBL) producido según el Ejemplo 11 del documento WO 2006/133822. Los resultados del análisis se muestran a continuación en la Tabla 22:

5 **Tabla 22 Análisis del área superficial específica BET**

Número de lote o nombre de identificación de letermovir	Área superficial específica (SSA), m²/g; valor de BET en promedio
Letermovir precipitado (número de ensayo)	
40475297	1,25
40474375	1,46
40483517	1,87
40474463	1,23
40483515	1,03
40483516	1,28
40479189	1,26
40479463	1,45
40479248	1,45
40479434	1,48
40479198	2,09
40483517	1,83
40479198	2,25
40479200	1,30
40479326	1,76
40479201	1,97
40479202	1,69
Letermovir amorfo – Ejemplo 11 del documento WO 2006/133822	Valor de BET en promedio
<u>Lote BXR3GBL</u>	<u>0,64</u>

Puede derivarse de la Tabla 22 que el lote BXR3GBL, que se preparó según el documento WO 2006/133822 del estado de la técnica, tiene un SSA por valor de BET de $0,64 \text{ m}^2/\text{g}$ en promedio, mientras que el letermovir amorfo precipitado de la invención tiene un SSA por valor de BET que oscila en promedio de $1,03 \text{ m}^2/\text{g}$ (número de ensayo 40483515) a $2,25 \text{ m}^2/\text{g}$ (número de ensayo 40479198).

El método BET particular se caracteriza por el siguiente parámetro:

Principio: Adsorción de nitrógeno a 77 K; método según Brunauer, Emmett y Teller (BET)

10 Método: método volumétrico (método II) según USP <846>

Instrumento: Tristar 3000 / VacPrep 061 (Micromeritics)

Masa de la muestra: aproximadamente 1,5 – 2,5 g

Preparación de muestras: desgasificar durante 2 h a 40 °C a vacío (vacío final < 2,7 Pa)

15 Intervalo de presión p/p_0 : 0,05 – 0,15 (3 puntos de datos).

13) Análisis de difracción de láser de la distribución del tamaño de partícula (Mastersizer 2000)

El análisis de difracción de láser de la distribución del tamaño de partícula se realizó en dos lotes de letermovir amorfo precipitado de la invención y en un lote de letermovir amorfo (denominado BXR3GBL) producido según el Ejemplo 11 del documento WO 2006/133822 mientras que se usaba la técnica de difracción de láser del Mastersizer 2000 (Malvern Instruments). Los resultados del análisis se presentan en la Figura 9(a-c) en forma de tres diagramas de distribución del tamaño de partícula y la parte numérica de los resultados se muestra a continuación en la Tabla 23:

Tabla 23 Análisis de difracción de láser de la distribución del tamaño de partícula (Mastersizer 2000) acompañado por otra medición de BET para área superficial específica

Número de lote o nombre de identificación de letermovir	Mediana del valor del tamaño de partícula d(0,5), μm	Área superficial específica (SSA), m^2/g
Letermovir precipitado		
1300750	9,383	2,1
1300735	8,880	2,18
Letermovir – Ejemplo 11 del documento WO 2006/133822		
Lote BXR3GBL	21,607	1,55

- 5 Puede derivarse de la Tabla 23 que el lote del estado de la técnica BXR3GBL, preparado por un proceso según el Ejemplo 11 del documento WO 2006/133822, presenta una mediana del valor de tamaño de partícula significativamente mayor que el letermovir amorfo precipitado de la invención. Esto indica que la distribución del tamaño de partícula de BXR3GBL es
- 10 sorprendentemente superior a la del letermovir amorfo precipitado según la invención.

El método de análisis de PDE particular se caracteriza por el siguiente parámetro:

- Dispositivo: Mastersizer 2000 con dispersión en seco
- 15 Modo: Fraunhofer; cantidad pesada: 0,3 – 0,4 g
- Tiempo de medición: 20 segundos

Tiempo de fondo: 6 segundos

Límites de oscureciendo: 0,5 al 6 %

Bandeja de muestra: micro volumen; pequeño tamiz con bolas

Tasa de alimentación: 45 – 55 %

5 Presión dispersiva: 2,5 bar

Se realizaron cuatro análisis independientes y los resultados se promediaron.

14) Determinación de la pureza por cromatografía de gases

10 Cuatro lotes de letermovir amorfo precipitado se sometieron a determinación de pureza por cromatografía de gases y la misma se realizó con un lote de letermovir amorfo (denominado BXR3GBL) producido según el Ejemplo 11 del documento WO 2006/133822. Los resultados del análisis se muestran a continuación en la Tabla 24:

Tabla 24 Determinación de pureza por cromatografía de gases

Impurezas	Número de lote o nombre de identificación de letermovir				
	Precipitado de letermovir				Letermovir – según el Ejemplo 11 del documento WO 2006/133822
	1300698	1300712	1300735	1300750	BXR3GBL
2-Metoxi-5-(trifluorometil)-anilina	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm
3-Metoxianilina	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	10 ppm
Bis-(2-chloroetil)-amina	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm
Óxido de mesitilo	9 ppm	23 ppm	31 ppm	27 ppm	240 ppm

2-Metoxi-5-(trifluorometil)-isocianato	-	-	-	-	35 ppm
--	---	---	---	---	--------

Puede derivarse de la Tabla 24 que el lote del estado de la técnica BXR3GBL, que se preparó según el Ejemplo 11 del documento WO 2006/133822, muestra contenidos significativamente elevados de impurezas
5 tóxicas en comparación con el letermovir amorfo precipitado obtenido por los métodos de la presente invención.

Descripción de figuras

Fig. 1: Experimentos de precipitación. Entrada 1 – 3; eliminación
destilativa de MTBE con metanol, etanol y acetonitrilo; letermovir precipitado
10 mediante adición a agua. Entrada 4 eliminación destilativa de MTBE con acetona; letermovir precipitado mediante adición a agua. Entrada 5 – 6; precipitación invertida: adición de agua a disolución de acetona y acetonitrilo, respectivamente. Entrada 7 – 11; simulación en secadora de tambor de letermovir secado con rodillos usando metanol, etanol, acetonitrilo, DCM y
15 MTBE como disolventes volátiles. ¹⁾ indica que el rendimiento se reduce por pérdidas de material sobre la pared de vidrio.

Fig. 2: Se muestra el difractograma de XRPD de la entrada 11 de la Fig. 1. La muestra de la entrada 11 se aisló por simulación en secadora de tambor de letermovir secado con rodillos usando MTBE como disolvente volátil. El
20 gráfico es típico para un sólido amorfo tal como letermovir. Todos los otros difractogramas (entradas 1 a 10) son básicamente idénticos con respecto al de la entrada 11. Obviamente, todas las técnicas de aislamiento condujeron a material amorfo (véase también la columna “Morfología por XRPD” en la Fig.

1).

Fig. 3: Cromatograma de HPLC de letermovir aislado.

Fig. 4: Espectros Raman de letermovir amorfo. Las mediciones de espectroscopía Raman se realizaron según Ph. Eur. Ed. VI, usando
5 espectrómetro tipo espectrómetro RFS 100/S Raman de Bruker, potencial del láser de excitación 400 mW, resolución 2 cm^{-1} , número de barrido = 128, intervalo adquisición $3300 - 0\text{ cm}^{-1}$, apertura 5,0 mm, viales de vidrio de placa de 96 pocillos y tratamiento del espectro de la corrección inicial lineal, normalización. La Fig. 4 muestra una comparación entre letermovir sólido (1) y
10 letermovir solubilizado (2) a diferencia de DMSO (3). De acuerdo con los resultados de XRPD de la Fig. 2, también se confirmó que letermovir sólido era amorfo usando espectroscopía Raman.

Fig. 5: Solubilidad de letermovir amorfo en agua.

Fig. 6: Perfil del pH-solubilidad de letermovir.

15 Figs. 7a y 7b: Resultados farmacocinéticos. Se probó la biodisponibilidad absoluta de letermovir a la dosis sub-terapéutica de 30 mg.

Fig. 8: a) Se probaron las propiedades de estabilidad de comprimidos de 240 mg de letermovir; b). Se probaron las propiedades de estabilidad de comprimidos de 60 mg de letermovir; c) Se probaron las propiedades de
20 estabilidad de comprimidos de 120 mg de letermovir.

Fig. 9: a) Diagrama de distribución del tamaño de partícula para un lote de letermovir precipitado según la presente invención (1300750) que muestra diferentes secciones con una diferencia de tiempo de aproximadamente 2 a 3 min; b). Diagrama de distribución del tamaño de partícula para otro lote de
25 letermovir precipitado según la presente invención (1300735) que muestra

diferentes secciones con una diferencia de tiempo inferior a 2 min; c) Diagrama de distribución del tamaño de partícula para un lote de letermovir (llamado BXR3GBL) producido según el Ejemplo 11 del documento WO 2006/133822 A1 que muestra diferentes secciones con una diferencia de tiempo de
5 aproximadamente 2 min.

Fig. 10: Datos de estabilidad para el lote 10101001 de letermovir amorfo precipitado de la invención a 25 °C/60 % de humedad relativa (condiciones a largo plazo).

Fig. 11: Datos de estabilidad para el lote 09041001 de letermovir amorfo precipitado de la invención a 25 °C/60 % de humedad relativa durante 48
10 meses.

Fig. 12: Esquema de reacción para la ruta de síntesis preferida de letermovir. El asterisco abajo a la izquierda antes de la etapa 4) – cambio de disolvente indica la etapa en la que se inicia el aislamiento de acuerdo con la
15 invención. En el presente documento, el método de aislamiento más preferido se muestra a modo de ejemplo para el cambio de disolvente a acetona (4), seguido de la precipitación por pulverización en agua (5). Sigue aislamiento por centrifugación.

FIGURAS

FIG. 1:

Entrada	Experimento	Rendimiento aislado (%)	Residuo aislado (%) ¹⁾	Morfología por XRPD	Comentario
1	Eliminación destilativa de MTBE con metanol. "Precipitación" mediante adición a agua.	90		amorfa	Según procedimiento convencional. Buena precipitación, comparable con acetona.
2	Eliminación destilativa de MTBE con etanol (libre de agua; desnaturalizado con tolueno). "Precipitación" mediante adición a agua.	91		amorfa	Según procedimiento convencional. Buena precipitación, comparable con acetona.
3	Eliminación destilativa de MTBE con acetonitrilo. "Precipitación" mediante adición a agua.	91		amorfa	Según procedimiento convencional. Buena precipitación, comparable con acetona.
4	Eliminación destilativa de MTBE con acetona. Precipitación del producto mediante adición a agua.	92		amorfa	Procedimiento convencional.
5	Precipitación invertida: adición de agua a disolución de acetona.	80		amorfa	Material pegajoso sobre la pared del matraz; se necesitó raspar y agitación adicional con el fin de obtener material sólido.
6	Precipitación invertida: adición de agua a disolución de acetonitrilo.	73		amorfa	Material pegajoso sobre la pared del matraz; se necesitó raspar y agitación adicional con el fin de obtener material sólido.
7	"Simulación en secadora de tambor": utilización de metanol		64	amorfa	Temperatura del baño 60 °C; 300 --> 50 mbar, espumación final; residuo raspado de la pared de vidrio.
8	"Simulación en secadora de tambor ": utilización de etanol (libre de agua; desnaturalizado con tolueno).		49	amorfa	Temperatura del baño 60 °C; 250 --> 20 mbar, espumación repentina a 30 mbar; residuo raspado de la pared de vidrio.
9	"Simulación en secadora de tambor": utilización de acetonitrilo.		49	amorfa	Temperatura del baño 60 °C; 200 --> 20 mbar, espumación final; residuo raspado de la pared de vidrio.
10	"Simulación en secadora de tambor": utilización de DCM.		66	amorfa	Temperatura del baño 60 °C; 900 --> 50 mbar, espumación final; residuo raspado de la pared de vidrio.
11	"Simulación en secadora de tambor": utilización de MTBE.		98	amorfa	Temperatura del baño 60 °C; 800 --> 50 mbar, espumación final; residuo raspado de la pared de vidrio.

FIG. 2:

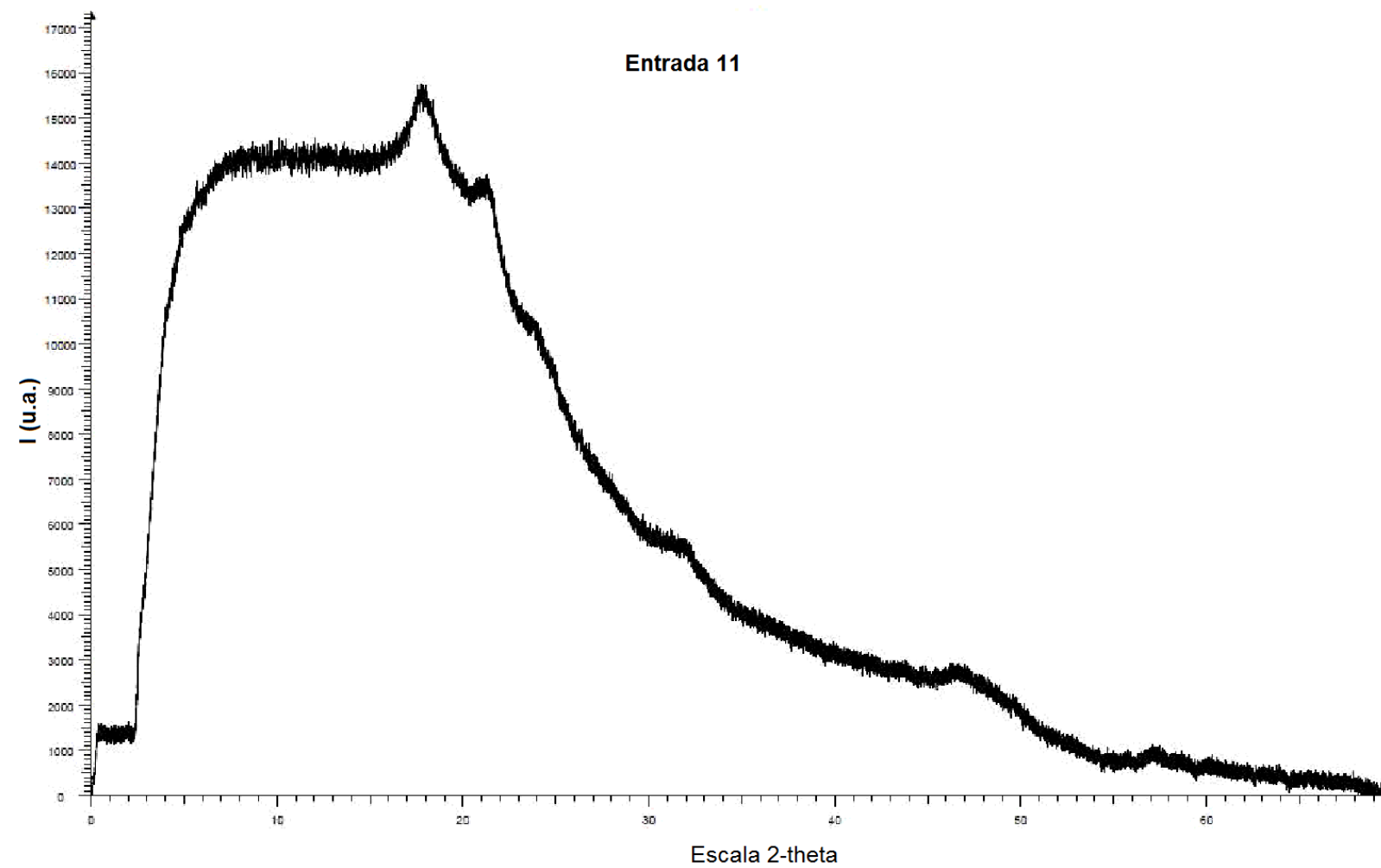


FIG. 3:

DAD1 B, Sig=260, 4 Ref=apagado

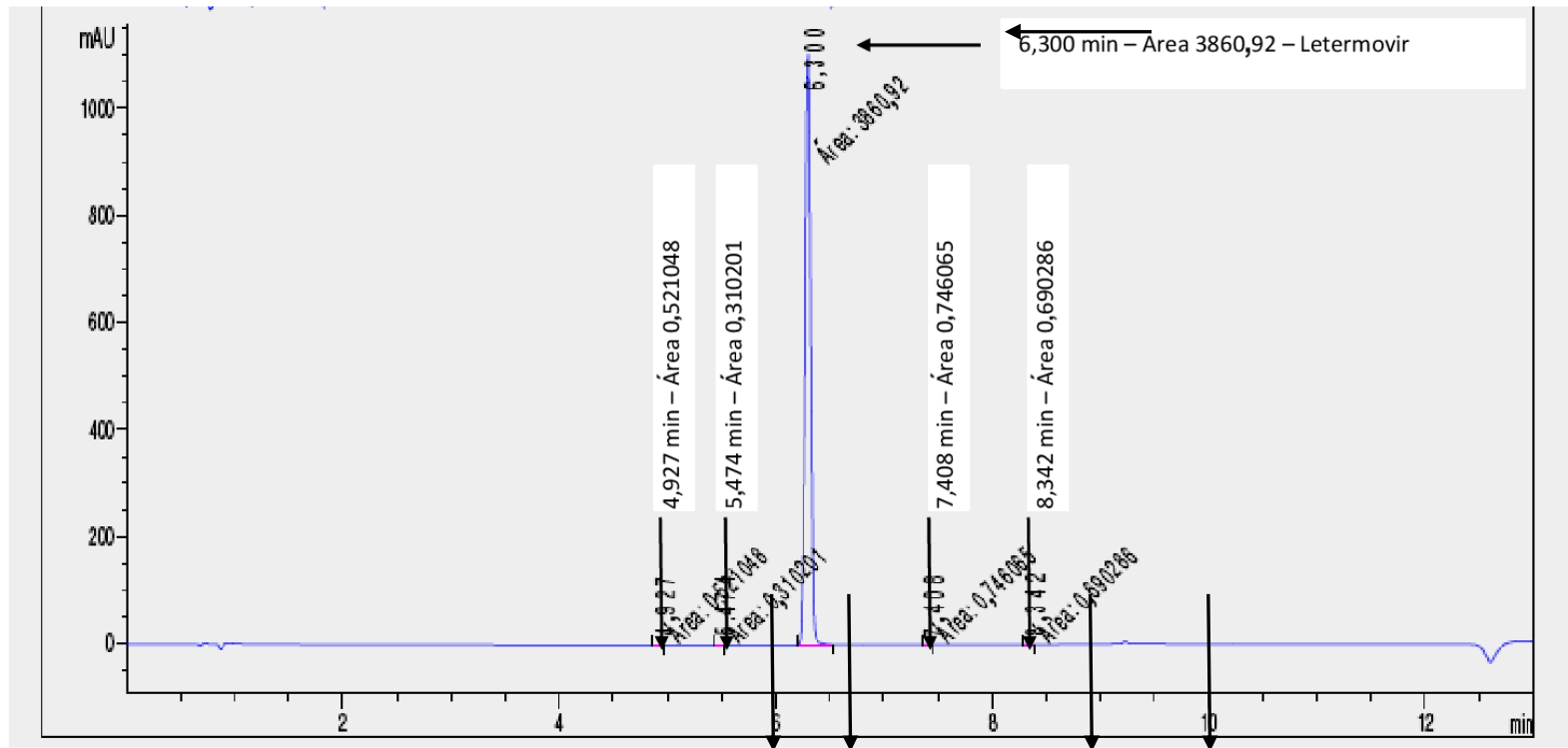


FIG. 4:

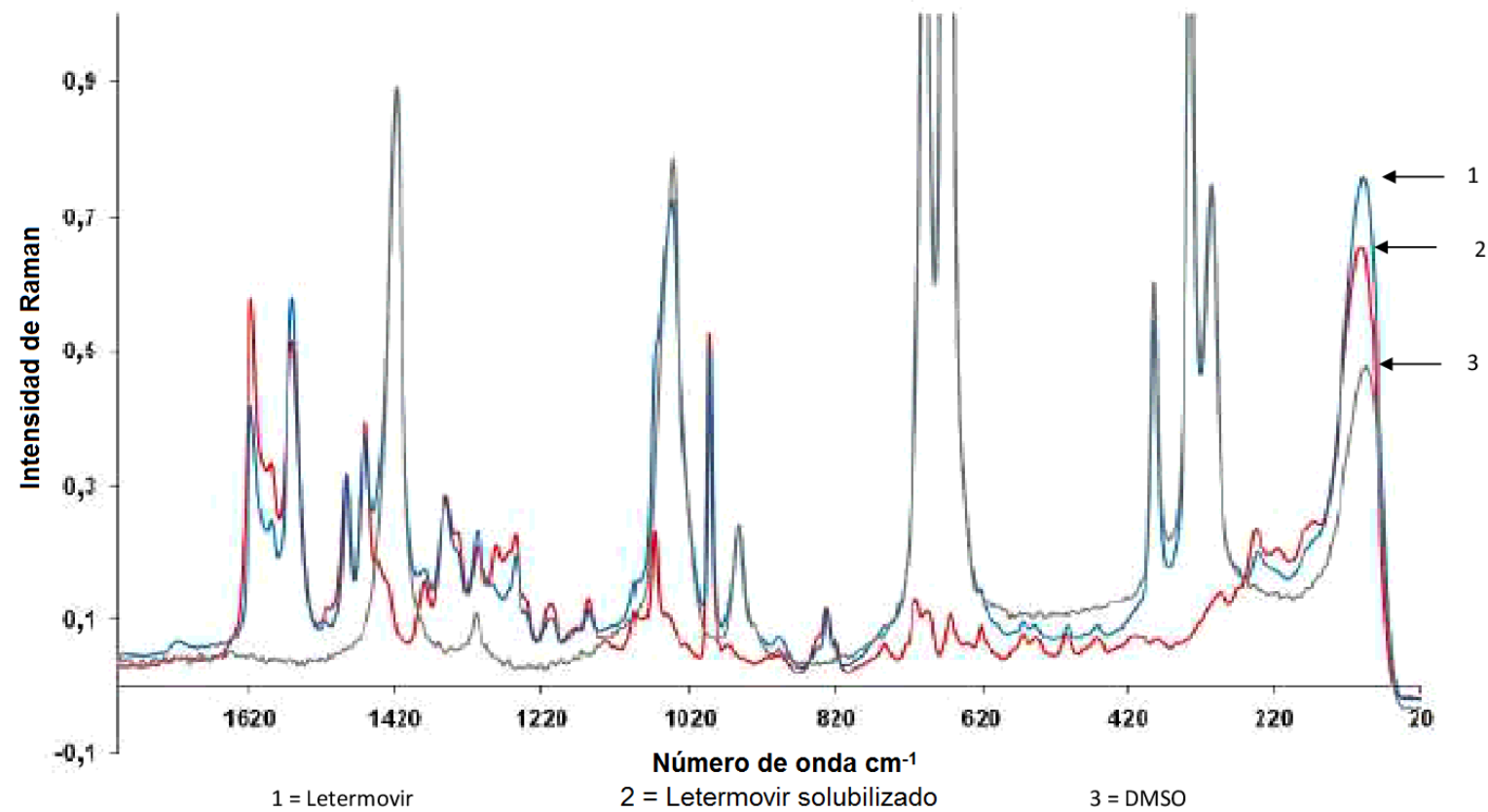


FIG. 5:

Medios acuosos	Letermovir (mg/ml)
Agua	0,4
5 % de albúmina de suero humano en agua	5,5

FIG. 6:

Tampón a pH	Letermovir (mg/ml)
pH 1	16,9
pH 2	3,5
pH 3	0,8
pH 4	0,4
pH 5	0,3
pH 6	0,2
pH 7	0,4
pH 8	7,7
pH 9	25,5
pH 10	51,4
pH 11	69,6
pH 12	91,3

FIG. 7a:

Farmacocinética de letermovir (media $\pm$ DE, $t_{m\acute{a}x}$: mediana [intervalo])	Cohorte 1: 30 mg de letermovir 30 min de infusión iv	Cohorte1: 30 mg de letermovir oral
n	12 ^a	12 ^b
C_{máx}, ng/ml	1209 $\pm$ 235,3	363,5 $\pm$ 118,4
t_{máx}, h	0,50 (0,50-0,50)	1,50 (1,00-3,00)
ABC_{0-última}, ng*h/ml	1980 $\pm$ 473,5	1544 $\pm$ 478,9
ABC_{0-∞}, ng*h/ml	2245 ^c $\pm$ 353,4 ^c	1802 ^d $\pm$ 298,8 ^d
λz, 1/h	0,05837 ^c $\pm$ 0,01335 ^c	0,04983 ^d $\pm$ 0,01593 ^d
t_{1/2z}, h	12,66 ^c $\pm$ 4,082 ^c	15,49 ^d $\pm$ 5,869 ^d
CL(F), L/h	13,66 ^c $\pm$ 2,215 ^c	17,07 ^d $\pm$ 2,857 ^d
V_D (F), L	251,5 ^c $\pm$ 92,34 ^c	382,2 ^d $\pm$ 175,2 ^d
MRT, h	5,543 ^c $\pm$ 0,6608 ^c	8,509 ^d $\pm$ 1,919 ^d

^a n=8 para ABC_{0-∞}, λz, t_{1/2plazo}, CL, V_D y MRT

^b n=9 para ABC_{0-∞}, ng*h/ml, λz, t_{1/2plazo}, CL/F, V_D/F y MRT

^c Determinación precisa no posible en 4 sujetos

^d Determinación precisa no posible en 6 sujetos

FIG. 7b:

Parámetro	Medias LS		Relación de medias LS, %	IC al 90 %, % ^c	periodo	valor de p secuencia	tratamiento
	30 mg de letermovir, 30 min de infusión iv	30 mg de letermovir, oral					
ABC_{0-última}, ng*h/ml^a	1924	1459	75,82	68,40- 84,04	0,4707	0,4719	0.0006*
ABC_{0-∞}, ng*h/ml^b	2158	1771	82,07	74,53- 90,37	0,2929	0,1322	0,0072*

^a n=12 para 30 min de infusión iv y letermovir oral

^b n=8 para 30 min de infusión iv y letermovir oral

^c Intervalos de confianza al 90 %

* Diferencia estadísticamente significativa

FIG. 8 a)

Especialidad farmacéutica:	Letermovir 240 mg USA / EU FCT	Lote Nº: 4100801T
Dosificación:	240 mg	Envase:
Condición de almacenamiento:	25 °C ± 2 °C / 60 % de HR ± 5 % de HR	Botella marrón de vidrio con 30 FCT

[illegible]

FIG. 8 b)

Especialidad farmacéutica:	Letermovir 60 mg USA / EU FCT	Lote N°: 4100601T
Dosificación:	60 mg	Envase:
Condición de almacenamiento:	25 °C ± 2 °C / 60 % de HR ± 5 % de HR	Botella marrón de vidrio con 100 FCT

[illegible]

FIG. 8 c)

Especialidad farmacéutica:	Letermovir 120 mg USA / EU FCT	Lote N°: 4100701T
Dosificación:	120 mg	Envase:
Condición de almacenamiento:	25 °C ± 2 °C / 60 % de HR ± 5 % de HR	Botella marrón de vidrio con 60 FCT

[illegible]

FIG. 9a)

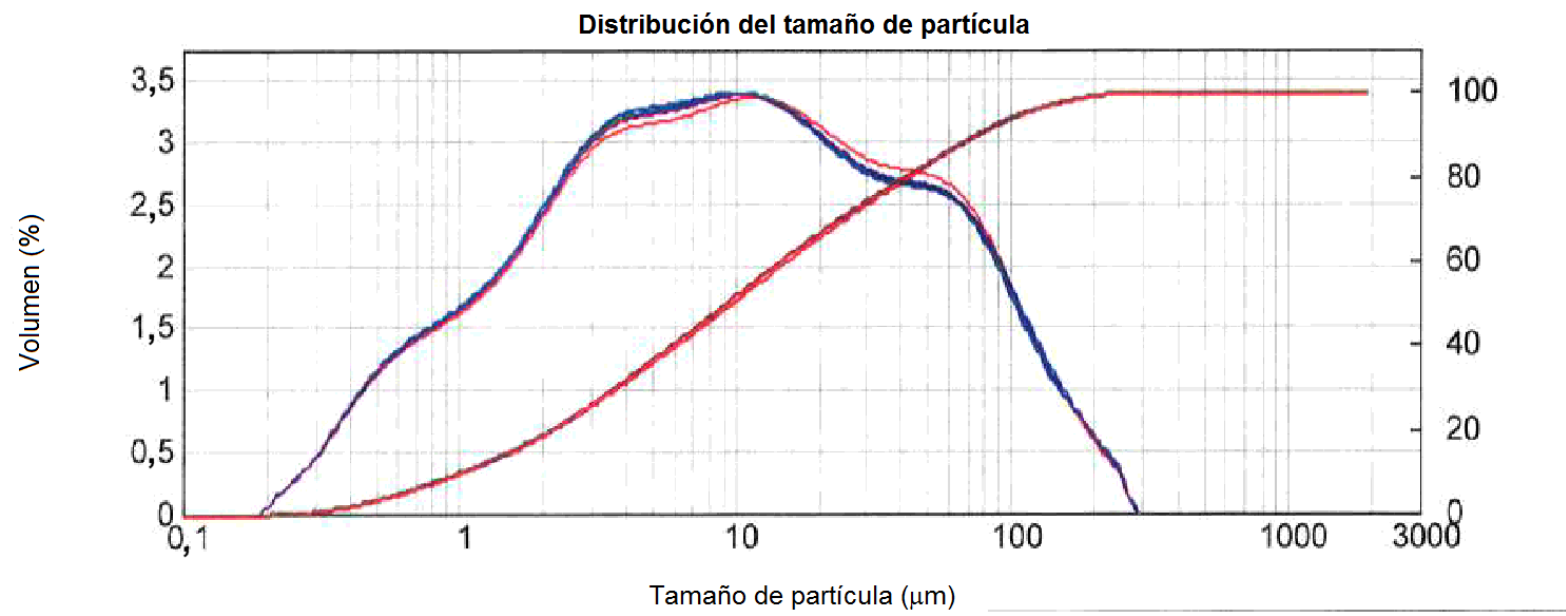


FIG. 9b)

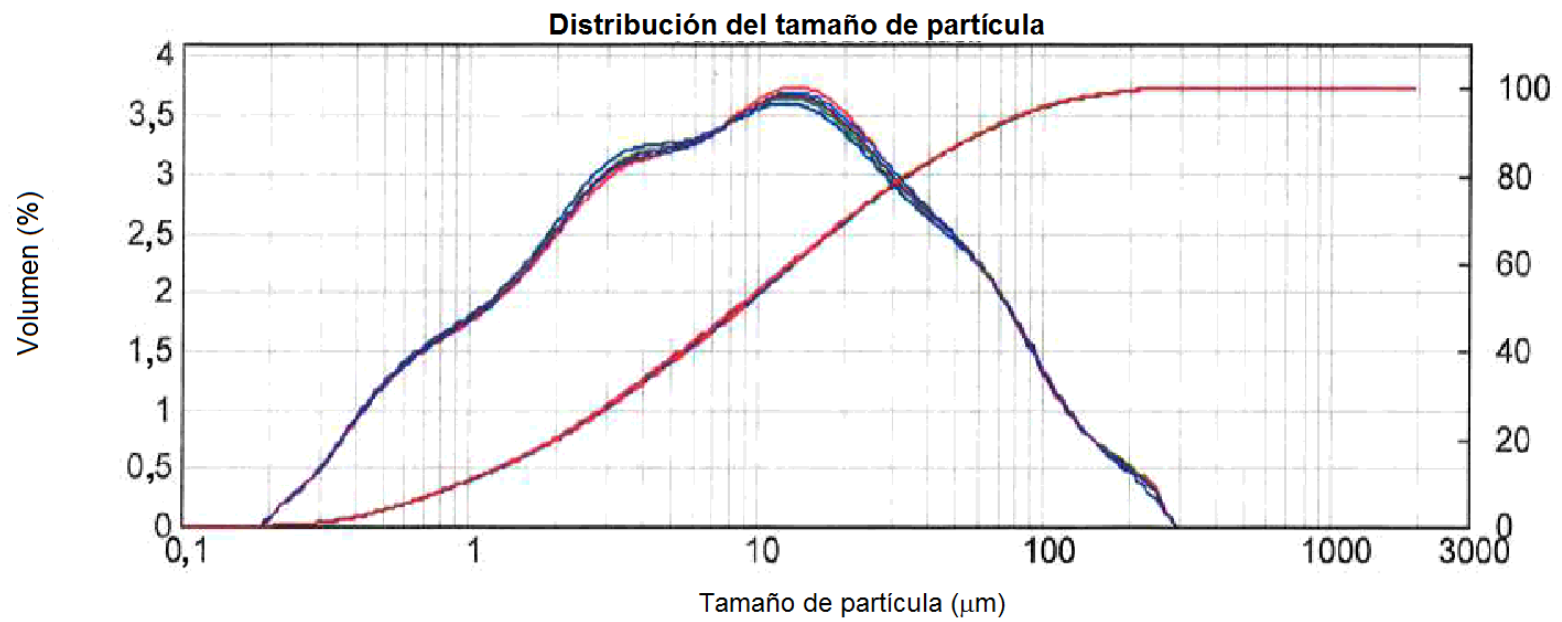


FIG. 9c)

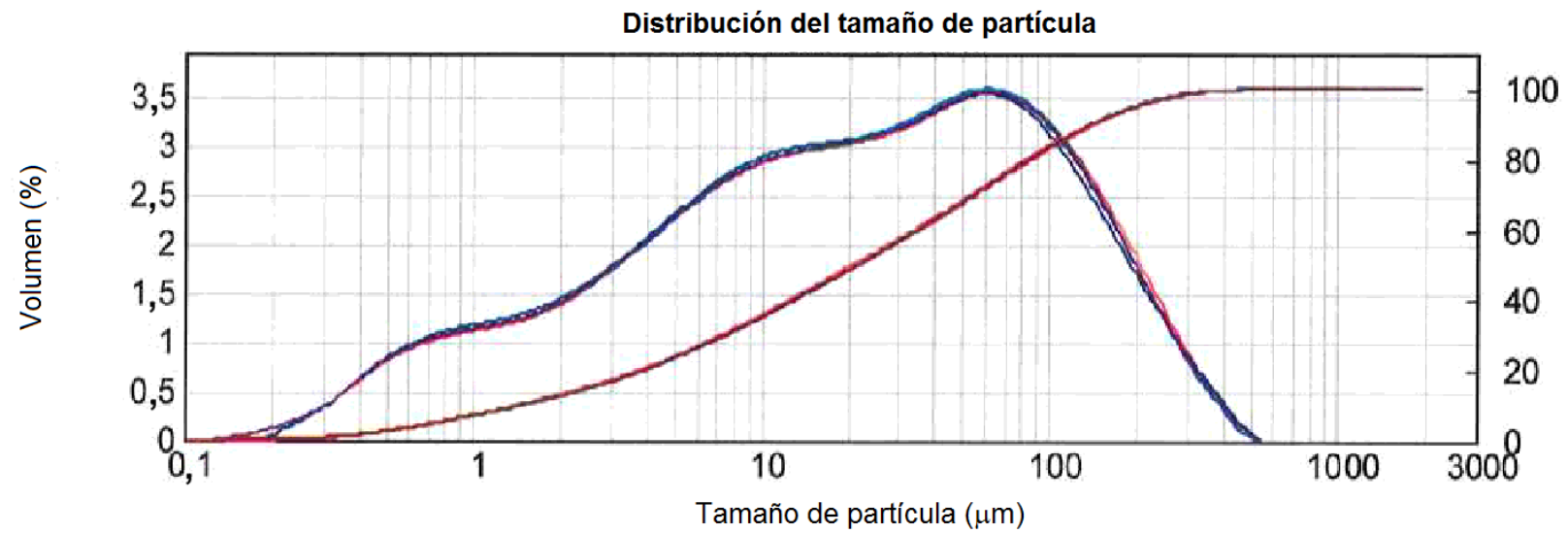


FIG. 10

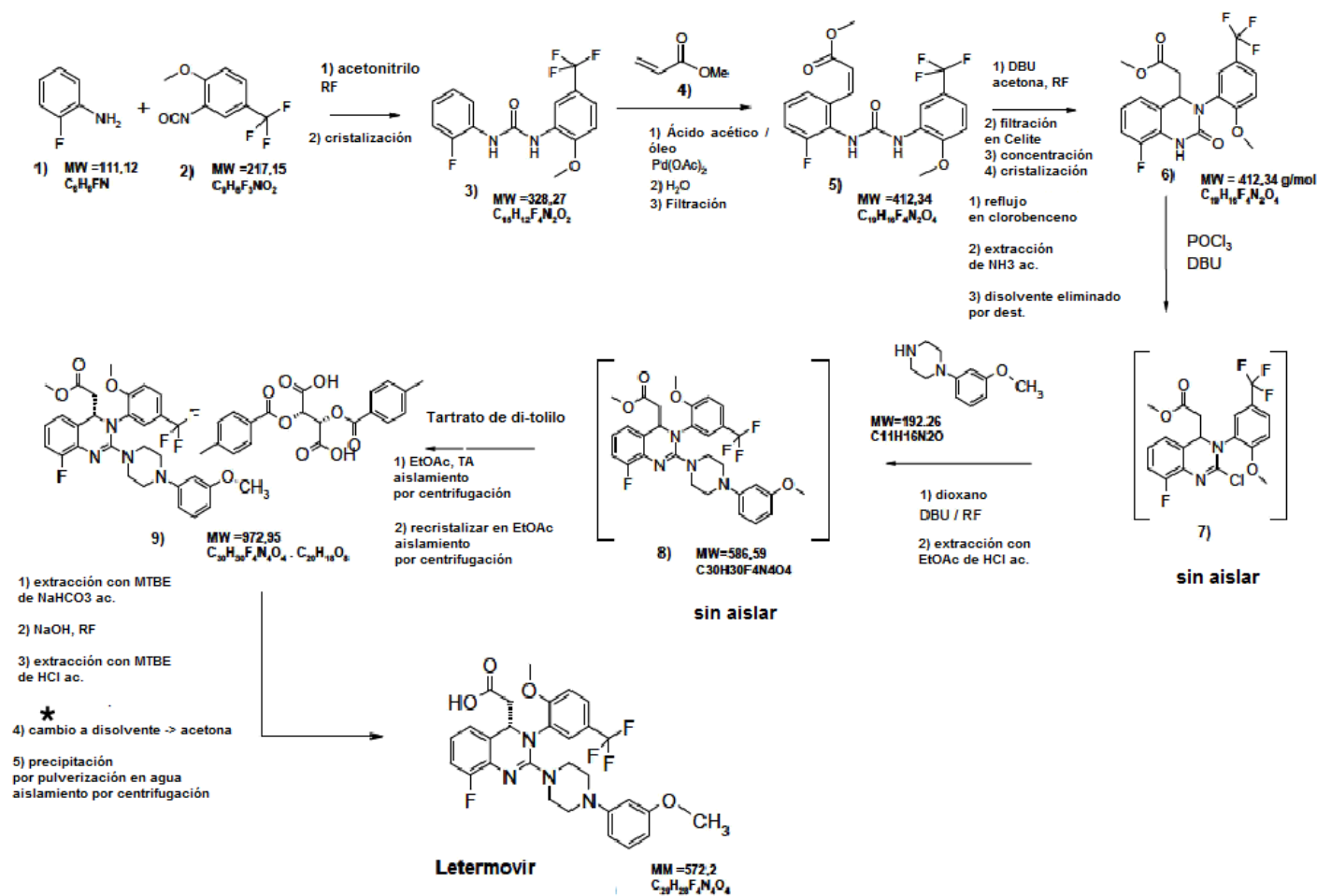
Parámetros de prueba/Especificación	inicial		12 meses		24 meses		36 meses		Evaluación
Aspecto sólido de blanco a amarillo o marrón	sólido blanco		sólido blanco		sólido casi blanco		sólido blanco		sin cambio
Pureza Sustancias relacionadas HPLC *									
Ácido di-p-toluoltartárico $\leq 0,10$ %	0,01 %		< 0,01 %		< 0,01 %		< 0,05 % (< 0,01 %)		sin cambio
Quinazolilpiperazina $\leq 0,10$ %	< 0,01 %		0,01 %		0,01 %		< 0,05 % (0,01 %)		sin cambio
Quinazolildipiperazina $\leq 0,10$ %	0,01 %		0,01 %		< 0,02 %		< 0,05 % (0,02 %)		sin cambio
cada impureza sin especificar $\leq 0,10$ %	RRT	% < 0,01 %	RRT	%	RRT	%	RRT	%	sin cambio
RRT –tiempo de retención relativo					0,86	0,01	0,84	(0,01)	
nivel de información: 0,01 % (unidad 24 meses) / 0,05 %			1,10	0,01	1,09	0,01	1,09	(0,01)	
			1,65	0,01	1,53	0,01			
Total $\leq 1,5$ %	0,02 %		0,04 %		0,06 %		< 0,05 %		sin cambio
Pureza Exceso enantiomérico (HPLC) EE $\geq 98,8$ %	99,9 %		99,9 %		99,9 %		99,9 %		sin cambio
Pureza Contenido de agua $\leq 2,0$ %	1,05 %		0,78 %		0,83 %		0,77 %		sin cambio
Pureza Aspecto de la disolución $\leq BY_5$ o Y_5 o B_5	< BY_5 , < Y_5 , < B_5		a continuación > BY_7 , a continuación Y_7 , < B_9		a continuación BY_7 , a continuación Y_7 , entre B_5 y B_9		< BY_5 , a continuación B_9		
Ensayo HPLC 97,0 % - 102,0 %, calculado para sustancia anhidra y libre de disolvente	99,5 %		99,2 %		98,6 %		98,2 %		sin cambio
Pureza microbiológica	conforme		no probada		no probada		no probada		--

FIG. 11

Parámetros de prueba	inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses	Evaluación
Aspecto sólido de blanco a amarillo o marrón	sólido casi blanco	sólido blanco	sólido casi blanco	sólido casi blanco	sólido casi blanco	sólido blanco	sólido blanco	sólido blanco	sólido blanco	sin cambio
Pureza Sustancias relacionadas HPLC *										
Ácido di-p-toluoiltartárico ≤ 0,10 %	0,04 % 0,02 %	< 0,01 % 0,03 %	< 0,01 % 0,03 %	< 0,01 % < 0,01 %	< 0,01 % 0,02 %	< 0,01 % 0,02 %	0,01 % 0,02 %	< 0,01 % 0,03 %	< 0,01 % 0,03 %	
Quinazolilpiperazina ≤ 0,10 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	
Quinazolildipiperazina ≤ 0,10 %										
cada impureza sin especificar ≤ 0,10 %										
TA rel.										
0,52	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	0,01 %	
0,84	< 0,01 %	0,02 %	0,02 %	0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	0,01 %	0,01 %	
1,10	< 0,01 %	0,03 %	0,03 %	0,03 %	0,02 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	0,01 %	
1,13	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	0,03 %	0,02 %	
1,21	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	0,03 %	< 0,01 %	0,03 %	< 0,01 %	0,03 %	0,02 %	
1,56	< 0,01 %	0,01 %	0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	
1,63	< 0,01 %	< 0,01 %	0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	
Total	0,06 %	0,09 %	0,10 %	0,08 %	0,04 %	0,06 %	0,04 %	0,10 %	0,13 %	sin significativo cambios
Exceso enantiomérico (HPLC) EE ≥	99,9 %	99,9 %	99,9 %	99,8 %	99,8 %	99,8 %	99,8 %	99,8 %	99,8 %	sin cambio
Contenido de agua	0,92 %	0,63 %	0,62 %	0,51 %	0,73 %	0,36 %	0,48 %	0,59 %	0,51 %	ligera disminución
Aspecto de la disolución ≤ BY ₅ o	< BY ₅ , < Y ₅ , < B ₅	= BY ₇ , < Y ₇ , < B ₇	< BY ₇ , a continuación Y ₇ , = B ₇	< BY ₇ , a continuación Y ₇ , < B ₇	< BY ₅ , a continuación Y ₇ , = B ₇	< BY ₇ , a continuación Y ₇ , = B ₇	< BY ₇ , a continuación Y ₇ , = B ₇	< BY ₇ , a continuación Y ₇ , = B ₇	< BY ₇ , a continuación Y ₇ , = B ₇	sin cambio
Ensayo HPLC 97,0 % - 102,0 % sustancia libre de agua y de disolvente	100,7 %	100,8 %	99,8 %	101,2 %	99,6 %	99,8 %	100,4 %	98,4 %	101,1 %	sin cambio

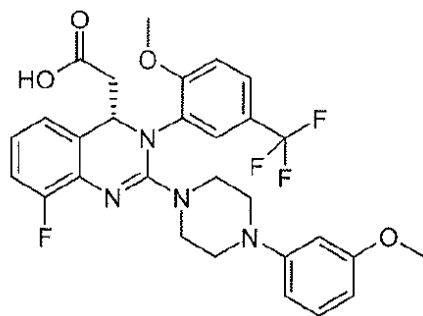
* nivel de información: 0,01 %

FIG. 12



REIVINDICACIONES

1. Letermovir según la fórmula (I),



Fórmula (I),

que está en el estado amorfo y adecuado para su uso en formas de dosificación oral sólida, en el que dicho letermovir se **caracteriza por:**

- i) un área superficial específica de al menos 1 m²/g cuando se somete a un análisis del área superficial específica BET y/o
 - ii) una mediana del valor de la distribución del tamaño de partícula de no más de 10 µm cuando se somete a un análisis de la distribución del tamaño de partícula.
2. Formulación farmacéutica sólida, que comprende letermovir en el estado amorfo como se define en la reivindicación 1, que comprende adicionalmente povidona, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, sílice anhidra coloidal y estearato de magnesio, en la que dicho letermovir en el estado amorfo está comprendido en una cantidad del 20,0 % al 70,0 % (peso/peso), dicha povidona está comprendida en una cantidad del 1,0 % al 30,0 % (peso/peso), dicha croscarmelosa sódica está comprendida en una cantidad del 1,0 % al 30,0 % (peso/peso), dicha celulosa microcristalina está comprendida en una cantidad del 10,0 % al 90,0 % (peso/peso), dicha sílice anhidra coloidal está comprendida en una cantidad del 0,1 % al 10,0 % (peso/peso) y dicho estearato de magnesio está comprendido en una cantidad del 0,01 % al 10,0 % (peso/peso).
 3. Formulación farmacéutica sólida según la reivindicación 2, en la que dicho letermovir en el estado amorfo está comprendido en una cantidad del 30,0 % al 50,0 % (peso/peso), dicha povidona está comprendida en una cantidad del

2,0 % al 10,0 % (peso/peso), dicha croscarmelosa sódica está comprendida en una cantidad del 2,0 % al 10,0 % (peso/peso), dicha celulosa microcristalina está comprendida en una cantidad del 20,0 % al 70,0 % (peso/peso), dicha sílice anhidra coloidal está comprendida en una cantidad del 0,5 % al 5,0 % (peso/peso) y dicho estearato de magnesio está comprendido en una cantidad del 0,1 % al 5,0 % (peso/peso).

4. Formulación oral farmacéutica sólida según las reivindicaciones 2 o 3, que comprende al menos 5 mg de letermovir en el estado amorfo.

RESUMEN**LETERMOVIR AMORFO Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS
DEL MISMO PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL**

5

La presente invención proporciona letermovir amorfo y formulaciones farmacéuticas sólidas administrables por vía oral del mismo (formulación de liberación inmediata). Dicho letermovir amorfo es adecuado para formulaciones de liberación inmediata cuando se aísla de una disolución orgánica por
10 *cualquiera de* secado con rodillos de dicha disolución orgánica en un disolvente orgánico volátil, en particular acetona, a una temperatura de 30 °C a 60 °C, y posteriormente secado del letermovir amorfo obtenido, o aislamiento de dicho letermovir amorfo mediante precipitación en disolventes miscibles con agua seleccionados de acetona o acetonitrilo en exceso de agua como
15 antidisolvente, y posteriormente filtración o centrifugación del letermovir amorfo obtenido.

Las formulaciones de liberación inmediata de letermovir amorfo están previstas para su uso en métodos de profilaxis o métodos de tratamiento de enfermedades asociadas al grupo de *Herpesviridae*, preferentemente
20 asociadas a citomegalovirus (CMV), incluso más preferentemente asociadas a citomegalovirus humano (CMVH).