

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN ACETATO DE 2-[(4S)-8-FLUORO-2-[4-(3-METOXIFENIL)PIPERAZIN-1-IL]-3-[2-METOXI-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-4H-QUINAZOLIN-4-IL] E IONES DE POTASIO

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas estables que comprenden ácido 2-[(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-4H-quinazolin-4-il] acético, también conocido como letermovir, e iones de potasio que son adecuadas para aplicación oral e intravenosa y para inyección. Dichas composiciones farmacéuticas están

10 esencialmente libres de agentes solubilizantes formadores de complejos particulares, tales como PEG, ciclodextrina, lisina, arginina, en particular HPBCD. Dichas formulaciones son adecuadas para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades víricas, en particular infecciones por citomegalovirus humano (en lo sucesivo, en el presente documento, HCMV, por

15 sus siglas en inglés). La invención también se refiere a métodos de preparación de dichas composiciones farmacéuticas.

Antecedentes

 El citomegalovirus (CMV, por sus siglas en inglés) es una infección oportunista común que causa una morbilidad significativa y una mortalidad

20 prevenible después del trasplante de órganos sólidos y de células madre hematopoyéticas alogénico.

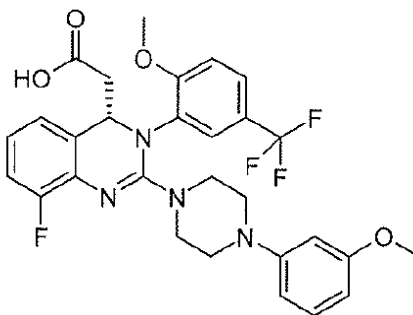
 El HCMV es una especie de virus que pertenece a la familia vírica conocida como *Herpesviridae* o virus del herpes. Por lo general, se abrevia como HCMV y se conoce alternativamente como herpesvirus-5 humano (HHV-5).

25 Dentro de *Herpesviridae*, HCMV pertenece a la subfamilia *Betaherpesvirinae*,

que también incluye citomegalovirus de otros mamíferos.

Letermovir se conoce como un fármaco muy activo para tratar la infección por HCMV y se describe ampliamente en *Lischka et al., In Vitro and In Vivo Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir. Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: págs.1290–1297, y en *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 también en *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 nombre químico exacto del letermovir es ácido 2-[(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-4H-quinazolin-4-il] acético y la estructura química del letermovir se representa a continuación:



15

El letermovir se desarrolló como un agente antivírico, en particular para el tratamiento, prevención o profilaxis de infecciones causadas por el citomegalovirus humano (HCMV), y se divulga en la publicación internacional n.º WO 2004/096778. Además, también se prepararon sales de ácido 2-[(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-4H-quinazolin-4-il] acético, como se describe en la publicación internacional n.º WO

20

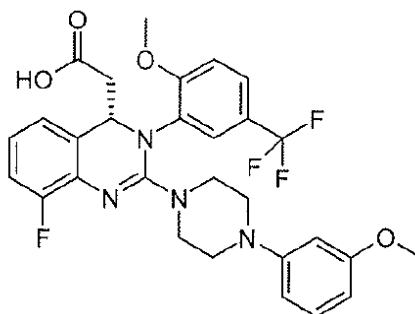
2013/127971.

Las formulaciones farmacéuticas líquidas que comprenden letermovir amorfo se describen en la publicación internacional n.º WO 2013/127970 que se refiere a una composición farmacéutica que se puede usar en particular para administración intravenosa que contiene letermovir, que tiene estabilidad a largo plazo y se puede almacenar, y que además tiene un pH sustancialmente fisiológico. Además, se ha descubierto que tales composiciones se pueden liofilizar para obtener una composición farmacéutica sólida estable que se puede reconstituir de una manera sencilla para fines de inyección, p. ej., añadiendo agua, como resultado de lo cual, a su vez, se puede obtener una composición farmacéutica estable, p. ej. para administración intravenosa.

Sigue existiendo la necesidad, sin embargo, de composiciones farmacéuticas que comprenden letermovir con estabilidad a largo plazo a pH sustancialmente fisiológico, que son adecuadas para su uso en sujetos de todas las edades que necesitan un trasplante de órganos sólidos y un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Descripción de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende letermovir de fórmula (I) e iones de potasio



(I)

en donde la composición farmacéutica

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00; y
- 5 • es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina,
10 una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

Con la relación molar de iones de potasio a letermovir en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00, letermovir muestra una solubilidad mejorada y está
15 presente en una concentración suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado sin la necesidad de utilizar otros solubilizantes adicionales, en concreto, agentes solubilizantes formadores de complejos tales como ciclodextrinas. Además, la composición farmacéutica que comprende los iones de potasio en dicha relación, tiene un pH sustancialmente fisiológico y muestra estabilidad a
20 largo plazo.

Además, se ha descubierto que dicha composición farmacéutica se puede obtener en forma de un liofilizado que se puede reconstituir completamente en un diluyente parenteralmente aceptable, tal como agua, solución acuosa de glucosa o solución de lactato de Ringer. Cuando se reconstituye, dicho liofilizado
25 muestra un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, si letermovir

está presente en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml, preferentemente de 20 a 100 mg/ml en dicha solución reconstituida. El pH de dicha solución reconstituida permanece estable con una relación molar de iones de potasio a letermovir en el intervalo de 0,80 a $< 1,00:1,00$, preferentemente de 0,88 a $< 1,00:1,00$, más preferentemente de 0,90 a $< 1,00:1,00$, y está en el intervalo fisiológico de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, lo que es una clara evidencia de un sorprendente efecto autotamponante de los iones de potasio en los intervalos dados. Las soluciones reconstituidas obtenidas muestran una estabilidad a largo plazo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de producción de dichas composiciones farmacéuticas, que comprende las siguientes etapas:

- i) proporcionar una solución de letermovir e iones de potasio, en donde la relación molar de iones de potasio a letermovir está en el intervalo de 0,80 a $< 1,00:1,00$, preferentemente de 0,88 a $< 1,00:1,00$, más preferentemente de 0,90 a $< 1,00:1,00$; y opcionalmente al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un carbohidrato, en particular sacarosa o manitol, un aminoácido, en particular fenilalanina, un compuesto polialcoxi, en particular un poloxámero, más en particular poloxámero 188, y una polivinilpirrolidona (PVP), en particular PVP PF12;
- ii) si es necesario ajustar el pH de la solución obtenida en la etapa i) a un intervalo de 7 a 8, preferentemente con HCl;
- iii) opcionalmente filtrar dicha solución.

En particular, el método de acuerdo con la invención puede comprender

además las etapas posteriores de criodesecar la solución obtenida en la etapa iii anterior, para proporcionar un liofilizado y opcionalmente reconstituir el liofilizado en un primer diluyente parenteralmente aceptable para proporcionar una solución reconstituida en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml, preferentemente de 20 a 100 mg/ml, con respecto a letermovir y opcionalmente diluir adicionalmente dicha solución reconstituida con un segundo diluyente parenteralmente aceptable hasta una concentración final que sea aceptable para inyección o infusión, y en donde dicho primer y segundo diluyentes parenteralmente aceptables pueden ser iguales o diferentes.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular de infecciones víricas, preferentemente infecciones por citomegalovirus humano (HCMV) o infecciones por otro miembro del grupo de herpes viridae.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de infecciones víricas, preferentemente infecciones por citomegalovirus humano (HCMV) o infecciones por otro miembro del grupo de herpes viridae, en un sujeto que lo necesite mediante la administración de dichas composiciones farmacéuticas. En particular, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son adecuadas para el tratamiento de neonatos, sujetos que necesitan un trasplante particular de órganos sólidos, por ejemplo, sujetos con daños renales y sujetos que necesitan un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

25 **Descripción detallada**

Cabe señalar que la expresión "que comprende" también abarca el significado "que consiste en", p. ej., un grupo de miembros que comprende dichos miembros también abarca un grupo de miembros que consiste únicamente en estos miembros.

- 5 La expresión "temperatura ambiente" como se usa en el presente documento, es sinónimo de la expresión "temperatura ambiente patrón" y se refiere a una temperatura en el intervalo de 19 °C a 26 °C. Por ejemplo, "agitación a temperatura ambiente" significa "agitación a una temperatura en el intervalo de 19 °C a 26 °C".
- 10 Dentro del alcance de la invención el término "estabilidad" se entiende que significa no únicamente la estabilidad química de los constituyentes de la composición farmacéutica, en particular, la sustancia activa, sino también la estabilidad fisicoquímica de la propia composición. En particular, la composición de acuerdo con la invención debe ser estable frente a la precipitación de los
- 15 constituyentes.
- En este contexto, el término "estabilidad" significa que de 2 °C a 8 °C, o a 25 °C o a 40 °C, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención contienen una proporción mínima de > 90 %, preferentemente > 95 %, y más preferentemente > 98 % de la sustancia activa durante un período de
- 20 almacenamiento de al menos un mes, preferentemente al menos tres meses, incluso más preferentemente al menos 6 meses, incluso más preferentemente 12 meses, incluso más preferentemente 18 meses, y más preferentemente al menos 36 meses, cuando dichas composiciones farmacéuticas líquidas se miden de acuerdo con el método HPLC de la presente invención.
- 25 Una ciclodextrina de acuerdo con la invención se entiende que es

cualquier ciclodextrina modificada o no modificada, en particular seleccionada de α -ciclodextrinas, β -ciclodextrinas o γ -ciclodextrinas. Los ejemplos de β -ciclodextrinas modificadas incluyen, en particular, hidroxialquil- β -ciclodextrinas, por ejemplo, hidroximetil- β -ciclodextrinas, hidroxietil- β -ciclodextrinas o
5 hidroxipropil- β -ciclodextrinas, alquil-hidroxialquil- β -ciclodextrinas, por ejemplo, metil-hidroxipropil- β -ciclodextrinas o etil-hidroxipropil-ciclodextrinas o sulfoalquil-ciclodextrinas. Las hidroxipropil- β -ciclodextrinas están disponibles en diversos grados de sustitución, en particular, la 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina está disponible como Cavasol® W7 HP, Cavitron® W7 HP5 y Cavitron® W7 HP7.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "agentes solubilizantes formadores de complejos" se refiere a los compuestos que potencian la solubilidad del principio activo de la composición farmacéutica de la invención formando enlaces de coordinación entre dicho compuesto y la molécula del principio activo, en particular en una solución acuosa, es decir,
15 formando de manera real y detectable un complejo con el principio activo de la composición farmacéutica de la invención. Los ejemplos no limitantes de agentes solubilizantes formadores de complejos incluyen solubilizantes no poliméricos, tales como lisina o arginina, y solubilizantes poliméricos, tales como PEG o ciclodextrinas.

20 Como se usa en el presente documento, las expresiones "diluyentes parenteralmente aceptables", "diluyentes de mezcla parenteral" y "diluyentes comerciales" se refieren a cualquier material líquido que se utiliza para diluir un principio activo, que es adecuado para la administración a un sujeto por una vía distinta a la tópica u oral. Ejemplos de vías parenterales incluyen administración
25 intramuscular, intravascular (incluyendo intraarterial o intravenosa), intraorbital,

retrobulbar, intranasal, intratecal, intraventricular, intraespinal, intraperitoneal, intrapulmonar, intracisternal, intracapsular, intraesternal, peribulbar o intralesional. Ejemplos de diluyentes parenteralmente aceptables incluyen agua, solución acuosa de glucosa o solución de lactato de Ringer. Dentro de la
5 solicitud, las expresiones "diluyentes comerciales", "diluyentes de mezcla parenteral" y "diluyentes parenteralmente aceptables" tienen el mismo significado y se usan indistintamente.

Como se usa en el presente documento, el término "carbohidrato" se refiere a compuestos que son polihidroxialdehídos o cetonas, o sustancias que
10 producen tales compuestos por hidrólisis. Algunos carbohidratos pueden contener además nitrógeno, fósforo o azufre. Ejemplos de carbohidratos incluyen monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, en particular sacarosa y manitol.

Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" se refiere
15 a cualquiera de los veinte aminoácidos de origen natural o sus análogos sintéticos con cadenas laterales no naturales y que incluye los isómeros ópticos D y L. Los ejemplos de aminoácidos incluyen, en particular, alanina y fenilalanina.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuestos polialcoxi" se refiere a los compuestos poliméricos en los que las unidades de
20 repetición representan grupos alquilo que tienen una cadena lineal o ramificada unida a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de compuestos polialcoxi incluyen poloxámeros, en particular, poloxámero 188.

Dentro del alcance de la presente invención, las expresiones "obtenido por" y "obtenible por" tienen el mismo significado y se usan indistintamente.

25 Dentro del alcance de la presente invención, se entiende que el término

"equivalentes" significa "equivalentes molares".

Como se usa en el presente documento, la expresión "solución acuosa" se refiere a mezclas líquidas homogéneas que comprenden agua.

Como se usa en el presente documento, los términos "lío-filización" y
5 "criodesecación" se utilizan indistintamente y significan un proceso mediante el cual un producto deseado que contiene un disolvente, en particular agua, se enfría a una temperatura suficiente, en particular utilizando nitrógeno líquido o estantes refrigerados, en el que una parte o la totalidad del disolvente se congela y el disolvente congelado se elimina adicionalmente mediante una o más etapas
10 de secado, en particular mediante la eliminación del disolvente no unido mediante sublimación y desorción. Las expresiones "lío-filizado" y "producto criodesecado" se refieren al producto obtenido por criodesecación y se utilizan indistintamente en toda la solicitud.

Como se usa en el presente documento, el término "reconstitución" o
15 "reconstituyendo" se refiere a un proceso de disolución de un liofilizado en un diluyente, preferentemente en un diluyente parenteralmente aceptable, en particular agua. La expresión "solución reconstituida" se refiere al producto obtenido por reconstitución.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar"
20 se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico, es decir, letermovir (solo o en combinación con otro agente farmacéutico) a un sujeto, o la aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido aislado o línea celular de un sujeto que tiene una infección por HCMV, un síntoma de infección por HCMV, o la posibilidad de desarrollar una infección por HCMV con el
25 propósito de curar, cicatrizar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, paliar, mejorar o

afectar la infección por HCMV, los síntomas de infección por HCMV o la posibilidad de desarrollar una infección por HCMV. Dichos tratamientos pueden adaptarse o modificarse específicamente basándose en el conocimiento obtenido a partir del campo de la farmacogenómica.

5 Como se usa en el presente documento, el término "prevenir", "que previene" o "prevención" significa sin desarrollo del trastorno o de la enfermedad si no se había producido ninguno, o sin desarrollo adicional del trastorno o de la enfermedad si ya se había producido el trastorno o la enfermedad. También se considera la capacidad para prevenir algunos o todos los síntomas asociados
10 con el trastorno o la enfermedad. La prevención de enfermedades comprende la profilaxis de enfermedades.

 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un mamífero humano o no humano. Los mamíferos no humanos incluyen por ejemplo ganado y mascotas tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos,
15 felinos, caninos y murinos. Preferentemente el sujeto es un ser humano. En una realización, el sujeto es un bebé humano. En una realización preferida, el sujeto es un neonato humano. En otra realización preferida, el sujeto es un sujeto que necesita un trasplante particular de órgano sólido, por ejemplo, un sujeto con daños renales y un sujeto que necesita un trasplante alogénico de células madre
20 hematopoyéticas.

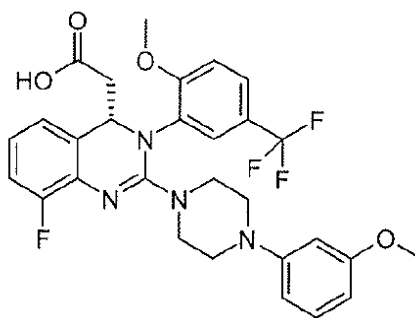
 Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material tal como un vehículo o diluyente que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un sujeto sin causar efectos
25 biológicos indeseables o interaccionar de una manera perjudicial con cualquiera

de los componentes de la composición en la que está contenido.

Como se usa en el presente documento, la expresión "esencialmente libre" se refiere a un contenido de menos del 5 % en moles.

La materia objeto de la presente invención se refiere a una composición

5 farmacéutica que comprende letermovir de fórmula (I) e iones de potasio



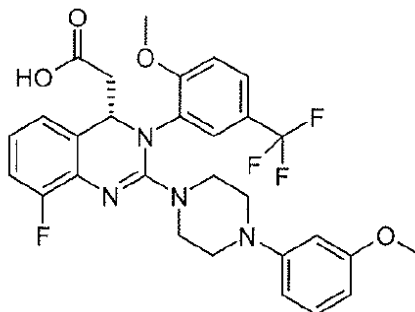
(I)

en donde la composición farmacéutica

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml, preferentemente de 20 a 100 mg/ml, con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina, una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

20 La materia objeto de la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende letermovir de fórmula (I) e iones de

potasio

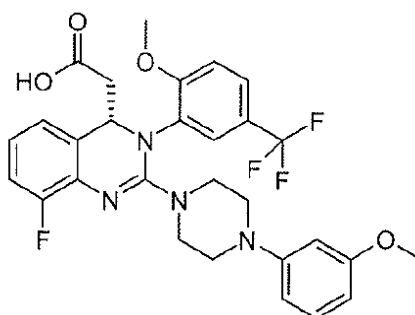


(I)

en donde la composición farmacéutica

- 5 • comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en una
- 10 solución acuosa de glucosa, preferentemente solución de glucosa al 5 % p/v en agua, en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml, preferentemente de 20 a 100 mg/ml, con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina,
- 15 una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

La materia objeto de la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende letermovir de fórmula (I) e iones de potasio



(I)

en donde la composición farmacéutica

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en solución de lactato de Ringer en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml, preferentemente de 20 a 100 mg/ml, con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina, una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización, los iones de potasio en dicha composición farmacéutica están contenidos en forma de una solución de hidróxido de potasio (KOH), preferentemente una solución acuosa de KOH.

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está esencialmente libre de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina. En una realización, una

composición farmacéutica de acuerdo con la invención está esencialmente libre de lisina. En otra realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está esencialmente libre de arginina. En aún otra realización más, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está esencialmente libre de PEG. En aún otra realización más, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está esencialmente libre de ciclodextrina. En una realización preferida, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está esencialmente libre de hidroxipropil-beta-ciclodextrina. En otra realización preferida, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está esencialmente libre de PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos, en particular esencialmente libre de PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización, el contenido de agentes solubilizantes formadores de complejos en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es inferior al 5 % en moles. En una realización preferida, el contenido de agentes solubilizantes formadores de complejos en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es inferior al 3 % en moles. En una realización más, el contenido de agentes solubilizantes formadores de complejos en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es inferior al 1 % en moles. En una realización más preferida, el contenido de agentes solubilizantes formadores de complejos en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es inferior al 0,5 % en moles. Lo más preferido es que el contenido de

agentes solubilizantes formadores de complejos en una composición farmacéutica de acuerdo con la invención sea inferior al 0,3 % en moles.

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha

5 composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a <1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,84 a <1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de

complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,88 a <1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización más preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,90 a < 1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y

- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

5 En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a $< 1,00:1,00$; y
- 10 • es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).
- 15

 En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha
20 composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,84 a $< 1,00:1,00$; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua
- 25 en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a

letermovir; y

- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

5

En una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,88 a <1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y

10

15

- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

20

En una realización más preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,90 a <1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua

25

en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y

- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a <1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en una solución acuosa de glucosa, preferentemente solución de glucosa al 5 % p/v en agua, en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,84 a <1,00:1,00; y

- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en una solución acuosa de glucosa, preferentemente solución de glucosa al 5 % p/v en agua, en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
 - está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).
- En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:
- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,88 a <1,00:1,00; y
 - es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en una solución acuosa de glucosa, preferentemente solución de glucosa al 5 % p/v en agua, en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
 - está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha

composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,90 a <1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en una solución acuosa de glucosa, preferentemente solución de glucosa al 5 % p/v en agua, en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha

composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a <1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en solución de lactato de Ringer en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- 5 • comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,84 a <1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en solución de lactato de Ringer en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- 10 • está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,88 a <1,00:1,00; y
- 20 • es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en solución de lactato de Ringer en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina
- 25

(HPBCD).

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende letermovir e iones de potasio, en donde dicha composición farmacéutica:

- 5 • comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,90 a <1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en solución de lactato de Ringer en un intervalo de concentración de 20 a
- 10 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina y una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD).

15 En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende los iones de potasio en una relación molar con respecto a letermovir en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,81 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,82 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,83 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,84 a <

20 1,00:1,00, más preferentemente de 0,85 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,86 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,87 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,88 a <1,00:1,00, más preferentemente de 0,89 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a <1,00:1,00.

 En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la

25 presente invención comprende los iones de potasio en forma de una solución de

hidróxido de potasio (KOH), preferentemente una solución acuosa de KOH, en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,81 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,82 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,83 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,84 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,85 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,86 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,87 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,89 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00.

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml con respecto a letermovir. En una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir.

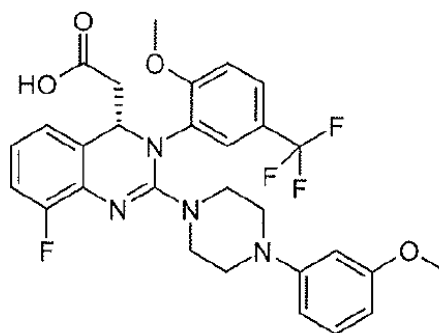
En una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml con respecto a letermovir. En una realización más preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir.

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la

presente invención es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en una solución acuosa de glucosa, preferentemente solución de glucosa al 5 % p/v en agua, en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir. En una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en una solución acuosa de glucosa, preferentemente solución de glucosa al 5 % p/v en agua, en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir.

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en solución de lactato de Ringer en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir. En una realización preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en solución de lactato de Ringer en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml con respecto a letermovir.

En una realización, una composición farmacéutica que comprende letermovir de fórmula (I) e iones de potasio

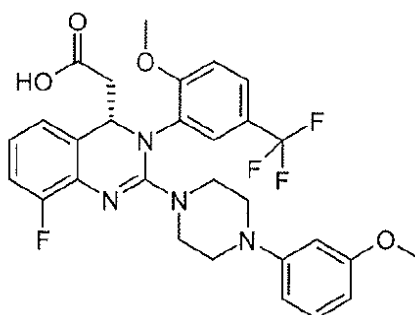


(I)

en donde la composición farmacéutica

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00; y
 - es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en agua en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml con respecto a letermovir; y
 - está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina, una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD),
- comprende además al menos un transportador o excipiente farmacéutico.

En una realización, una composición farmacéutica que comprende letermovir de fórmula (I) e iones de potasio



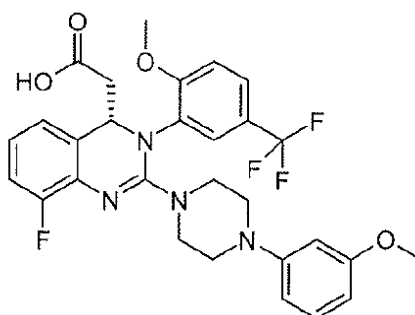
(I)

en donde la composición farmacéutica

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en una solución acuosa de glucosa, preferentemente solución de glucosa al 5 % p/v en agua, en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml, preferentemente de 20 a 100 mg/ml, con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina, una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD),

comprende además al menos un transportador o excipiente farmacéutico.

En una realización, una composición farmacéutica que comprende letermovir de fórmula (I) e iones de potasio



(I)

en donde la composición farmacéutica

- comprende los iones de potasio en una relación molar con letermovir en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00; y
- es capaz de mostrar un pH en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando dicha composición farmacéutica se disuelve en solución de lactato de Ringer en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml, preferentemente de 20 a 100 mg/ml, con respecto a letermovir; y
- está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de complejos seleccionados del grupo que consiste en PEG, lisina, arginina, una ciclodextrina, en particular una hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD),

comprende además al menos un transportador o excipiente farmacéutico.

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un carbohidrato, tal como sacarosa o manitol; un aminoácido, tal como fenilalanina; un compuesto polialcoxi, tal como un poloxámero, más en particular poloxámero 188; y una polivinilpirrolidona (PVP), tal como PVP PF12.

En una realización preferida, dicho excipiente es manitol o sacarosa o una combinación de los mismos.

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está esencialmente libre de agentes solubilizantes formadores de
5 complejos.

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener un excipiente que muestra propiedades de formación de complejos solubilizantes. En una realización, dicho un excipiente es un compuesto polialcoxi, tal como un poloxámero. En una realización, el
10 poloxámero es el poloxámero 188.

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende un compuesto de polialcoxi, tal como un poloxámero, tal como poloxámero 188, y está esencialmente libre de otros agentes solubilizantes formadores de complejos.

En una realización, los excipientes usados son adecuados para la administración a sujetos que necesitan un trasplante particular de órganos sólidos, por ejemplo, sujetos con daños renales y sujetos que necesitan un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Ejemplos no limitantes de dichos excipientes incluyen sacarosa, manitol, fenilalanina y un poloxámero,
15 tal como poloxámero 188 y una polivinilpirrolidona (PVP), tal como PVP PF12.
20

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende además un tampón, preferentemente tris hidroxiaminometano (Tris).

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende además HCl.
25

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención representa una estabilidad de acuerdo con ICH Q1A (R2) (Prueba de estabilidad de nuevos fármacos y medicamentos) que cubre las zonas climáticas I a IV. En una realización preferida, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es estable durante al menos un mes. En una realización más preferida, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es estable durante al menos tres meses. En una realización más preferida, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es estable durante al menos 6 meses. En una realización más preferida, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es estable durante al menos 12 meses. En una realización más preferida, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es estable durante al menos 18 meses. En una realización más preferida, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es estable durante al menos 36 meses.

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está en forma sólida. En una realización preferida, dicha forma sólida de dicha composición farmacéutica es un liofilizado.

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención está en forma líquida. En una realización preferida, dicha forma líquida de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es una solución acuosa. En otra realización preferida, dicha forma líquida de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es una solución en al menos un diluyente parenteralmente aceptable. Ejemplos no limitantes de diluyentes parenteralmente aceptables incluyen agua, solución acuosa de glucosa y solución de lactato de Ringer.

En una realización, una composición farmacéutica de acuerdo con la

invención es adecuada para aplicación intravenosa (IV) o para inyección.

La materia objeto de la presente invención se refiere además a un método de producción de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, que comprende la siguiente etapa:

- 5 i) proporcionar una solución de letermovir e iones de potasio, en donde la relación molar de iones de potasio a letermovir está en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,84 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,72 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00; y
- 10 opcionalmente al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un carbohidrato, en particular sacarosa o manitol, un aminoácido, en particular fenilalanina, un compuesto polialcoxi, en particular un poloxámero, más en particular poloxámero 188, y una polivinilpirrolidona (PVP), en particular PVP PF12.

- 15 En una realización, la solución proporcionada en la etapa i anterior es una solución en un diluyente parenteralmente aceptable, tal como agua.

En una realización, los iones de potasio se proporcionan en la etapa i en forma de una solución de KOH, preferentemente una solución acuosa de KOH.

- 20 En una realización, proporcionar la solución de acuerdo con la etapa i anterior comprende las siguientes etapas:

- a-1) proporcionar una suspensión de letermovir en un diluyente parenteralmente aceptable, en particular agua;
- b-1) añadir KOH a la suspensión obtenida en la etapa a-1 para proporcionar una mezcla;
- 25 c-1) opcionalmente, agitar la mezcla obtenida en la etapa b-1 durante al

menos 30 min.

- d-1) añadir opcionalmente al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un carbohidrato, en particular sacarosa y manitol, un aminoácido, en particular fenilalanina, un compuesto polialcoxi, en particular un poloxámero, más en particular poloxámero 188, y una polivinilpirrolidona (PVP), en particular PVP PF12 a dicha mezcla;

e-1) opcionalmente, agitar dicha mezcla durante al menos 30 min.

En una realización preferida, en la etapa b-1, se añade una solución acuosa de KOH.

- En una realización preferida, en la etapa c-1, la solución se agita durante al menos 2 horas.

En una realización preferida, en la etapa e-1, la solución se agita durante al menos 2 horas.

- En una realización preferida, se añaden de 0,80 a <1,00 equivalentes de KOH con respecto a letermovir en la etapa b-1. En una realización más preferida, se añaden de 0,84 a <1,00 equivalentes de KOH con respecto a letermovir en la etapa b-1. En una realización más preferida, se añaden de 0,88 a <1,00 equivalentes de KOH con respecto a letermovir en la etapa b-1. En una realización más preferida, se añaden de 0,90 a <1,00 equivalentes de KOH con respecto a letermovir en la etapa b-1.

En una realización, se añaden 0,80 equivalentes de KOH con respecto a letermovir en la etapa b-1.

En una realización, se añaden 0,82 equivalentes de KOH con respecto a letermovir en la etapa b-1.

- En una realización, se añaden 0,84 equivalentes de KOH con respecto a

letermovir en la etapa b-1.

En una realización, se añaden 0,86 equivalentes de KOH con respecto a letermovir en la etapa b-1.

En una realización, se añaden 0,88 equivalentes de KOH con respecto a
5 letermovir en la etapa b-1.

En una realización, se añaden 0,90 equivalentes de KOH con respecto a letermovir en la etapa b-1.

En otra realización, el método para proporcionar una solución de acuerdo con la etapa i comprende utilizar las siguientes etapas a-2 a e-2 en lugar de las
10 etapas a-1 a e-1:

a-2) proporcionar una solución de KOH en un diluyente parenteralmente aceptable, en particular agua;

b-2) añadir letermovir a la solución obtenida en la etapa a-2 para proporcionar una mezcla;

15 c-2) opcionalmente, agitar la mezcla obtenida en la etapa b-2 durante al menos 30 min;

d-2) añadir opcionalmente al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un carbohidrato, en particular sacarosa y manitol, un aminoácido, en particular fenilalanina, un compuesto polialcoxi, en particular un poloxámero, más en particular poloxámero 188, y una
20 polivinilpirrolidona (PVP), en particular PVP PF12 a dicha mezcla;

e-2) opcionalmente, agitar dicha mezcla durante al menos 30 min.

En una realización preferida, la solución en la etapa c-2 se agita durante al menos 2 horas.

25 En una realización preferida, la solución en la etapa e-2 se agita durante

al menos 2 horas.

En una realización preferida se añaden de 1,25 a >1,00 equivalentes de letermovir con respecto a KOH en la etapa b-2. En una realización más preferida, se añaden de 1,19 a >1,00 equivalentes de letermovir con respecto a KOH en la etapa b-2. En una realización más preferida se añaden de 1,14 a >1,00 equivalentes de letermovir con respecto al KOH en la etapa b-2. En una realización más preferida, se añaden de 1,11 a >1,00 equivalentes de letermovir con respecto a KOH en la etapa b-2.

En una realización, se añaden 1,25 equivalentes de letermovir con respecto a KOH en la etapa b-2.

En una realización, se añaden 1,22 equivalentes de letermovir con respecto a KOH en la etapa b-2.

En una realización, se añaden 1,19 equivalentes de letermovir con respecto a KOH en la etapa b-2.

En una realización, se añaden 1,16 equivalentes de letermovir con respecto a KOH en la etapa b-2.

En una realización, se añaden 1,14 equivalentes de letermovir con respecto a KOH en la etapa b-2.

En una realización, se añaden 1,11 equivalentes de letermovir con respecto a KOH en la etapa b-2.

En una realización, el método de producción de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende además ajustar el pH de la solución obtenida en la etapa i a un intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8. En una realización preferida, dicho ajuste se realiza añadiendo HCl. En una realización más preferida, el pH de la solución

obtenida en la etapa i está en el intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8 y el ajuste de pH no es necesario.

En una realización, la solución obtenida después del ajuste de pH se agita opcionalmente durante al menos 10 min, preferentemente al menos 30 min.

5 En una realización, el método de producción de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende opcionalmente filtrar la solución obtenida en la etapa i. En una realización, el método de producción de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende opcionalmente filtrar la solución obtenida después del ajuste del pH
10 de la solución obtenida en la etapa i anterior.

En una realización, el método de producción de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende además criodesecar la solución obtenida para proporcionar un liofilizado.

En una realización, el método de producción de la composición
15 farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende además reconstituir el liofilizado en un primer diluyente parenteralmente aceptable para proporcionar una solución reconstituida en un intervalo de concentración de 0,1 a 100 mg/ml con respecto a letermovir y opcionalmente, diluir adicionalmente dicha solución reconstituida con un segundo diluyente parenteralmente
20 aceptable hasta una concentración final que sea aceptable para inyección o infusión. Dichos primer y segundo diluyentes parenteralmente aceptables pueden ser iguales o diferentes. En una realización, dicha solución reconstituida muestra un pH en un intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando letermovir está presente en un intervalo de concentración de 0,1 a 100 mg/ml en
25 dicha solución reconstituida. En una realización preferida, dicha solución

reconstituida muestra un pH en un intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, cuando letermovir está presente en un intervalo de concentración de 20 a 100 mg/ml en dicha solución reconstituida.

En una realización, la concentración final que es aceptable para inyección o infusión está en un intervalo de 0,1 a 100 mg/ml. En otra realización, la concentración final que es aceptable para inyección o infusión está en un intervalo de 0,8 a 100 mg/ml. En otra realización, la concentración final que es aceptable para inyección o infusión está en un intervalo de 20 a 100 mg/ml. En otra realización, la concentración final que es aceptable para inyección o infusión está en un intervalo de 50 a 100 mg/ml. En otra realización, la concentración final que es aceptable para inyección o infusión está en un intervalo de 20 a 50 mg/ml. En una realización preferida, la concentración final que es aceptable para inyección o infusión es de 0,8 mg/ml.

En una realización preferida, el método de producción de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende las siguientes etapas:

- i) proporcionar una solución de letermovir e iones de potasio, en donde la relación molar de iones de potasio a letermovir está en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,84 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00, y opcionalmente, al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un carbohidrato tal como sacarosa o manitol; un aminoácido tal como fenilalanina; un compuesto polialcoxi tal como un poloxámero, particularmente poloxámero 188; y una polivinilpirrolidona (PVP) tal como PVP PF12;

- ii) si es necesario ajustar el pH de la solución obtenida en la etapa i a un intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, con un ácido orgánico e inorgánico adecuado;
- iii) opcionalmente filtrar la solución obtenida.

5 En una realización de la etapa ii, el ácido orgánico o inorgánico es HCl.

En otra realización preferida, el método de producción de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende las siguientes etapas:

- 10 i) proporcionar una solución de letermovir e iones de potasio, en donde la relación molar de iones de potasio a letermovir está en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,84 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,72 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00; y opcionalmente, al menos un excipiente seleccionado del grupo que
15 consiste en un carbohidrato tal como sacarosa o manitol; un aminoácido tal como fenilalanina; un compuesto polialcoxi tal como un poloxámero, particularmente poloxámero 188; y una polivinilpirrolidona (PVP) tal como PVP PF12;
- 20 ii) si es necesario ajustar el pH de la solución obtenida en la etapa i a un intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, con un ácido orgánico e inorgánico adecuado;
- iii) opcionalmente filtrar la solución obtenida;
- iv) criodesecar la solución obtenida para proporcionar un liofilizado.

En una realización de la etapa ii, el ácido orgánico o inorgánico es HCl.

25 En otra realización preferida, el método de producción de la composición

farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende las siguientes etapas:

- 5 i) proporcionar una solución de letermovir e iones de potasio, en donde la relación molar de iones de potasio a letermovir está en el intervalo de 0,80 a < 1,00:1,00, preferentemente de 0,84 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,88 a < 1,00:1,00, más preferentemente de 0,90 a < 1,00:1,00; y opcionalmente, al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un carbohidrato tal como sacarosa o manitol; un aminoácido tal como fenilalanina; un compuesto polialcoxi tal como un poloxámero, particularmente poloxámero 188; y una polivinilpirrolidona (PVP), tal como PVP PF12.
- 10 ii) si es necesario ajustar el pH de la solución obtenida en la etapa i a un intervalo de 7 a 8, preferentemente de 7,4 a 7,8, con un ácido orgánico e inorgánico adecuado;
- 15 iii) opcionalmente filtrar la solución obtenida;
- iv) criodesecar la solución obtenida para proporcionar un liofilizado;
- v) reconstituir el liofilizado en un primer diluyente parenteralmente aceptable para proporcionar una solución reconstituida en un intervalo de concentración de 1 a 100 mg/ml, preferentemente de 20 a 100 mg/ml
- 20 con respecto a letermovir y opcionalmente diluir adicionalmente dicha solución reconstituida con un segundo diluyente parenteralmente aceptable hasta una concentración final que sea aceptable para inyección o infusión, en donde dicho primer y segundo diluyentes parenteralmente aceptables pueden ser idénticos o diferentes entre sí.
- 25 En una realización de la etapa ii, el ácido orgánico o inorgánico es HCl.

Las etapas anteriores i a v no significan necesariamente una secuencia o un número de etapas específicos. Sin embargo, preferentemente, las etapas del método se implementan en el orden que se muestra anteriormente. Algunas de dichas etapas pueden ser opcionales y en algunas realizaciones no se implementan etapas opcionales. Por ejemplo, en una realización, la etapa ii puede ir seguida directamente de la etapa iv sin la implementación de la etapa iii. Además, las etapas mostradas anteriormente no excluyen las etapas adicionales que no se mencionan explícitamente. Por ejemplo, la solución obtenida en la etapa i y/o ii se puede agitar opcionalmente.

10 La materia objeto de la presente invención se refiere además a una composición farmacéutica, que se puede obtener mediante cualquier método divulgado en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse para producir fármacos que sean adecuados para su uso en métodos de prevención y/o tratamiento de infecciones con un representante del grupo Herpes viridae, en particular un citomegalovirus, en particular el citomegalovirus humano.

Otra materia objeto de la presente invención son las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para su uso en el método de tratamiento y/o prevención de enfermedades, preferentemente infecciones víricas, en particular infecciones por el citomegalovirus humano (HCMV) u otro representante del grupo Herpes viridae.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en el método de tratamiento y/o prevención de enfermedades, preferentemente infecciones

víricas, en particular infecciones por el citomegalovirus humano (HCMV) u otro representante del grupo Herpes viridae.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular de infecciones víricas, preferentemente infecciones por citomegalovirus humano (HCMV) o infecciones por otro miembro del grupo de herpes viridae.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al método de tratamiento y/o prevención de infecciones por virus, preferentemente infecciones por citomegalovirus humano (HCMV) o infecciones por otro miembro del grupo de herpes viridae, en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. En una realización, dicho sujeto se selecciona del grupo que consiste en neonatos, sujetos que necesitan un trasplante particular de órganos sólidos, por ejemplo, sujetos con daños renales y sujetos que necesitan un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

En general, ha resultado ventajoso administrar las composiciones farmacéuticas de manera que se administre aproximadamente de 0,001 a 10 mg por kg, preferentemente de 0,01 a 5 mg por kg de peso corporal de ácido 2-[(4S)-8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-4H-quinazolin-4-il] acético (letermovir).

No obstante, puede ser necesario desviarse de las cantidades indicadas de letermovir, en concreto, dependiendo del peso corporal, la respuesta individual al principio activo y del momento e intervalo en el que se administra. Por ejemplo, en determinados casos puede ser suficiente administrar menos de

la cantidad mínima de letermovir mencionada anteriormente, mientras que en otros casos se puede exceder el límite superior establecido. Cuando se administran grandes cantidades, puede ser recomendable distribuirlas en varias dosis individuales a lo largo de un día.

- 5 La invención se describirá ahora en detalle a partir de ejemplos no restrictivos.

- A menos que se indique lo contrario, los porcentajes dados en las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso, las partes son proporciones en peso, las proporciones de disolventes, relaciones de dilución y
- 10 concentraciones de soluciones líquidas se relacionan, en cada caso, al volumen.

Abreviaturas

API	principio activo farmacéutico
h	hora(s)
HCl	ácido clorhídrico
HEPES	(ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico)
HPBCD	hidroxipropil-beta-ciclodextrina
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
conc.	concentrado
min.	minutos
LAF	flujo de aire laminar
PEG	polietilenglicol
PDE	exposiciones diarias permitidas
R _T	tiempo de retención (en HPLC)
RP-HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión en fase inversa
rpm	revoluciones por minuto

ta temperatura ambiente

Métodos analíticos

Inspección visual

Las muestras se inspeccionaron para detectar la presencia o ausencia de partículas visibles en agitación suave, manual, radial durante 5 segundos frente a un fondo blanco.

pH

El valor de pH de las muestras se midió con un medidor de pH calibrado EUTECH CAKTON PH/Ion 510 Serie n.º 172361 con un electrodo de laboratorio Polilyte. Se agita la muestra y se introduce el electrodo. Se realiza una medición hasta que el valor de pH sea estable. Entre mediciones, el electrodo se enjuaga a fondo con agua. Las mediciones de pH se realizaron con un volumen de análisis de ~1-2 ml y una temperatura definida de $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se realizó una calibración de 3 puntos del medidor de pH a diario, mediante el uso de tampones con pH 7,00, pH 4,01 y pH 10,01 (tampón Hamilton Duracal).

15 ***Cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa (RP-HPLC)***

Se utilizó RP-HPLC para determinar la concentración de la base de letermovir libre y los posibles productos de degradación.

La Tabla 1 ofrece una descripción general de los eluyentes que se utilizaron para el análisis RP-HPLC.

20 **Tabla 1: Eluyentes a utilizar para el análisis RP-HPLC.**

Eluyentes	Preparación
Eluyente A: (ácido fórmico al 0,1 % en agua)	Añadir 500 µl de ácido fórmico a un matraz aforado y llenar hasta 500 ml con agua altamente purificada

Eluyentes	Preparación
Eluyente B: (ácido fórmico al 0,1 % en metanol)	Añadir 500 µl de ácido fórmico a un matraz aforado y llenar hasta 500 ml con metanol

Se utilizaron los siguientes parámetros para el método RP-HPLC:

Instrumento:	Serie 1200 de Agilent Technologies con un detector VWD G131413
Columna:	Agilent Zorbax Eclipse XDB C-18, 150 x 4,6 mm, 5 µm
Caudal:	1,0 ml/min
Disolvente A:	ácido fórmico al 0,1 % en agua
Disolvente B:	ácido fórmico al 0,1% en metanol al 100 %
Tiempo de parada:	26 minutos
Volumen de inyección:	10 µl
Temperatura de columna:	35 °C
Longitud de onda:	260 nm

La Tabla 2 muestra el gradiente que se utilizó para el método RP-HPLC.

Tabla 2: Gradiente aplicado durante el análisis RP-HPLC.

Tiempo [min]	Eluyente B [%]
0,00	5,0
1,00	5,0
20,00	95,0
23,00	95,0
23,10	5,0

Tiempo [min]	Eluyente B [%]
26,00	5,0

Se utilizó una curva de calibración del patrón de referencia para la cuantificación de la base de letermovir libre en solución.

Las muestras se diluyeron hasta aproximadamente 2 mg/ml en agua (corregidas para la base de letermovir libre en solución) y se analizaron con un volumen de inyección de 10 µl. Antes de la inyección, las muestras diluidas se filtraron a través de un filtro de jeringa (nailon, 0,45 µm).

La integración de máximos se realizó manualmente para todos los máximos relacionados con API. Se despreciaron los máximos que también estaban presentes en las inyecciones en blanco o de tampón de formulación.

Difracción de rayos X en polvo (PXRD, por sus siglas en inglés)

Equipo: Los patrones de difracción en polvo se adquirieron en un sistema de difracción en polvo 2Theta/Theta Bruker D8 Advance Series usando radiación CuKα1 en geometría de transmisión. El sistema está dotado de un PSD de recuento de fotón individual VANTEC-1, un monocromador de germanio, hendiduras fijas de divergencia y una soldadura radial. Programa informático utilizado: Recogida de datos con DIFFRAC plus XRD Commander V.2.5.1 y evaluación con EVA V.5.0.0.22 (Bruker-AXS 2010-2018).

Preparación de muestras: Se prepararon aproximadamente 15 mg de muestra no manipulada en soportes de muestras convencionales usando dos láminas de poliacetato.

Condiciones de medición: Las muestras se midieron a temperatura ambiente en un intervalo de 4 ° a 40 ° en 2θ en una medición de 0,1 horas

utilizando una etapa angular de 0,049 ° y un tiempo por etapa de 2787 s.

Ejemplos

Ejemplo 1. Monitorización de soluciones de base de letermovir libre con diferentes equivalentes de hidróxido de potasio a diferentes temperaturas

5 a) Secado inicial

Se prepararon 26 muestras de base de letermovir libre pesando la sustancia correspondiente y secando en una estufa de vacío a 90 °C (aprox. 5 mbar) durante la noche para eliminar el agua residual y evitar errores de pesaje en el cálculo de los equivalentes de KOH (Tabla 3).

10 Se pesaron muestras de aproximadamente 80 mg y 300 mg para disolverlas en 4 ml y 3 ml, respectivamente, para preparar soluciones de 20 mg/ml y 100 mg/ml.

Tabla 3. Proceso de secado inicial de 26 muestras de base de letermovir libre

Concentración prevista de base de letermovir libre [mg/ml]	Temperatura durante la disolución	Relación molar prevista de KOH/ letermovir	Material de partida, g	Muestra perdida, g	Peso final, g
20	ta	0,80/	0,0809	0,0050	0,0759
20	ta	0,82/1	0,0807	0,0047	0,0760
20	ta	0,84/1	0,0818	0,0043	0,0775
20	ta	0,86/1	0,0801	0,0044	0,0757
20	ta	0,88/1	0,0810	0,0038	0,0772
20	ta	0,90/1	0,0816	0,0034	0,0782
20	ta	1/1	0,0808	0,0043	0,0765
100	ta	0,80/1	0,3021	0,0088	0,2933
100	ta	0,82/1	0,3080	0,0085	0,2995
100	ta	0,84/1	0,3080	0,0084	0,2996

Concentración prevista de base de letermovir libre [mg/ml]	Temperatura durante la disolución	Relación molar prevista de KOH/ letermovir	Material de partida, g	Muestra perdida, g	Peso final, g
100	ta	0,86/1	0,3052	0,0079	0,2973
100	ta	0,88/1	0,3031	0,0077	0,2954
100	ta	0,90/1	0,3035	0,0077	0,2958
100	ta	1/1	0,3032	0,0076	0,2956
20	40 °C	0,84/1	0,0803	0,0041	0,0762
20	40 °C	0,86/1	0,0800	0,0047	0,0753
20	40 °C	0,88/1	0,0809	0,0040	0,0769
20	60 °C	0,84/1	0,0802	0,0029	0,0773
20	60 °C	0,86/1	0,0808	0,0031	0,0777
20	60 °C	0,88/1	0,0808	0,0030	0,0778
100	40 °C	0,84/1	0,3064	0,0070	0,2994
100	40 °C	0,86/1	0,3070	0,0077	0,2993
100	40 °C	0,88/1	0,3016	0,0075	0,2941
100	60 °C	0,84/1	0,3010	0,0063	0,2947
100	60 °C	0,86/1	0,3028	0,0057	0,2971
100	60 °C	0,88/1	0,3033	0,0060	0,2973

b) Preparación de suspensiones/soluciones y análisis de pH y solubilidad

Procedimiento: Se añadió a cada muestra la cantidad correspondiente de agua y los respectivos equivalentes de KOH acuoso 1 M. Las suspensiones se agitaron a temperatura ambiente, a 40 °C o a 60 °C respectivamente. El pH, la solubilidad y la precipitación se monitorizaron a las 12 h, 24 h, 48 h y 7 días (tabla 4, tabla 12, tabla 5, tabla 6 y tabla 7)

Tabla 4. Preparación de muestras de base de letermovir libre de 20 mg/ml en

agua con diferentes equivalentes de KOH a temperatura ambiente.

Concentración de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar KOH/ letermovir	µl de KOH _{ac} 1 M	ml de H ₂ O	pH 12 h	pH 24 h	pH 48 h	pH 1 s	Solubilidad
20	0,80/1	107	3,69	7,8	7,7	7,8	7,6	a
20	0,82/1	109	3,69	7,8	7,8	7,8	7,6	a
20	0,84/1	114	3,76	7,8	7,8	7,8	7,6	a
20	0,86/1	114	3,67	7,8	7,7	7,7	7,5	a
20	0,88/1	119	3,74	7,8	7,7	7,8	7,5	a
20	0,90/1	123	3,79	7,8	7,7	7,8	7,5	a
20	1/1	134	3,69	7,9	7,8	7,8	7,7	b

a: partículas en suspensión; **b:** partículas en suspensión, pero después de 24 h solamente por encima de la solución (interfase aire-agua).

Tabla 5. Preparación de muestras de base de letermovir libre de 100 mg/ml en agua con diferentes equivalentes de KOH a temperatura ambiente.

5

Concentración de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar KOH/ letermovir	µl de KOH _{ac} 1 M	ml de H ₂ O	pH 12 h	pH 24 h	pH 48 h	pH 1 s	Solubilidad
100	0,80/1	410	2,52	7,5	7,4	7,6	7,3	c
100	0,82/1	429	2,57	7,5	7,4	7,6	7,3	c
100	0,84/1	439	2,56	7,5	7,5	7,6	7,3	c
100	0,86/1	447	2,53	7,5	7,5	7,7	7,4	c
100	0,88/1	454	2,50	7,7	7,7	7,8	7,5	c
100	0,90/1	465	2,49	7,7	7,6	7,7	7,4	c
100	1/1	516	2,44	7,9	7,8	7,9	7,7	c

c: solución transparente.

Tabla 6. Preparación de muestras de base de letermovir libre de 20 mg/ml en

agua con diferentes equivalentes de KOH a 40 °C y 60 °C.

Concentración de base de letermovir libre [mg/ml]	Temperatura	Relación molar KOH/ letermovir	µl de KOH _{ac} 1 M	ml de H ₂ O	pH 12 h	pH 24 h	pH 48 h	pH 1 s	Solubilidad
20	40 °C	0,84/1	112	3,70	7,8	7,7	7,8	7,8	d
20	40 °C	0,86/1	113	3,65	7,7	7,7	7,8	7,7	d
20	40 °C	0,88/1	118	3,73	7,7	7,6	7,8	7,7	d
20	60 °C	0,84/1	113	3,75	7,6	7,6	7,7	7,6	a
20	60 °C	0,86/1	117	3,77	7,6	7,6	7,8	7,6	a
20	60 °C	0,88/1	120	3,77	7,6	7,5	7,8	7,6	a

d: turbia; a: partículas en suspensión, después de 24 h pocas partículas, después de 48 h solamente por encima de la solución y después de 1 semana, solución transparente. suspensión, después de 24 h solamente por encima de la solución y después de 1 semana, solución transparente; g: turbia; h: pocas partículas en suspensión, incluso después de 1 semana; i: solución transparente.

Tabla 7. Preparación de muestras de base de letermovir libre de 100 mg/ml en agua con diferentes equivalentes de KOH a 40 °C y 60 °C.

Concentración de base de letermovir libre [mg/ml]	Temperatura	Relación molar KOH/ letermovir	µl de KOH _{ac} 1 M	ml de H ₂ O	pH 12 h	pH 24 h	pH 48 h	pH 1 s	Solubilidad
100	40 °C	0,84/1	439	2,55	7,5	7,2	7,5	7,5	a
100	40 °C	0,86/1	450	2,54	7,9	7,9	8,0	7,9	c
100	40 °C	0,88/1	452	2,49	8,0	8,0	8,1	8,0	c
100	60 °C	0,84/1	432	2,51	7,8	7,8	8,1	7,8	c
100	60 °C	0,86/1	446	2,52	7,9	7,9	8,1	7,9	c
100	60 °C	0,88/1	457	2,52	8,1	8,0	8,2	8,1	c

a: partículas en suspensión; **c:** solución transparente.

Resultados

Las muestras de 20 mg/ml de base de letermovir libre con KOH presentan siempre partículas en suspensión, excepto la muestra con 1 equivalente de KOH (solamente algunas partículas permanecieron por encima de la solución, en la interfase aire-agua).

Todas las muestras de 100 mg/ml de base de letermovir libre con KOH se disolvieron por completo (solamente algunas partículas permanecieron por encima de la solución, en la interfase aire-agua los 2 primeros días).

Al aumentar la temperatura, los efectos eran ligeramente diferentes:

- 40 °C

- Las muestras de 20 mg/ml de base de letermovir libre con 0,84, 0,86 y 0,88 equivalentes de KOH presentaban partículas en suspensión y el aspecto era turbio.
- Las muestras de 100 mg/ml de base de letermovir libre con 0,84, 0,86 y 0,88 equivalentes de KOH presentaban partículas en suspensión.

- 60 °C

- La muestra de 20 mg/ml de base de letermovir libre con 0,84 equivalentes de KOH presenta partículas en suspensión.
- Las muestras de 20 mg/ml de base de letermovir libre con 0,86 y 0,88 equivalentes de KOH y las muestras de 100 mg/ml de base de letermovir libre con 0,84, 0,86 y 0,88 equivalentes de KOH son soluciones transparentes desde el primer día y después de 1 semana.

Ejemplo 2. Liofilización a los 7 días y reconstitución en agua

a) Secado inicial

Se prepararon 14 muestras de base de letermovir libre pesando la sustancia correspondiente y secando en una estufa de vacío a 90 °C (aprox. 5 mbar) durante la noche para eliminar el agua residual y evitar errores de pesaje en el cálculo de los equivalentes de KOH (Tabla 8).

Se pesaron muestras de aproximadamente 80 mg y 300 mg para disolverlas en 4 ml y 3 ml, respectivamente, para preparar soluciones de 20 mg/ml y 100 mg/ml.

10 **Tabla 8.** Proceso de secado inicial de 14 muestras de base de letermovir libre.

Concentración prevista de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar prevista de KOH/ letermovir	Material de partida, g	Muestra perdida, g	Peso final, g
20	0,80/1	0,0806	0,0021	0,0785
20	0,82/1	0,0805	0,0022	0,0783
20	0,84/1	0,0808	0,0026	0,0782
20	0,86/1	0,0807	0,0023	0,0784
20	0,88/1	0,0803	0,0020	0,0783
20	0,90/1	0,0816	0,0021	0,0795
20	1/1	0,0803	0,0020	0,0783
100	0,80/1	0,3016	0,0057	0,2959
100	0,82/1	0,3008	0,0059	0,2949
100	0,84/1	0,3018	0,0061	0,2957
100	0,86/1	0,3013	0,0060	0,2953
100	0,88/1	0,3007	0,0059	0,2948
100	0,90/1	0,3019	0,0060	0,2959
100	1/1	0,3011	0,0059	0,2952

b) Preparación de suspensiones/soluciones y análisis de solubilidad

Procedimiento: Se añadieron a cada muestra la cantidad correspondiente de agua y los respectivos equivalentes de KOH acuoso 1 M. Las suspensiones se agitaron a temperatura ambiente y se comprobaron los efectos de solubilidad y

5 precipitación (Tabla 9).

Tabla 9. Preparación de muestras de base de letermovir libre en agua y con diferentes equivalentes de KOH.

Concentración de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar KOH/letermovir	µl de KOH _{ac} 1 M	ml de H ₂ O
20	0,80/1	110	3,82
20	0,82/1	112	3,80
20	0,84/1	115	3,80
20	0,86/1	118	3,80
20	0,88/1	120	3,79
20	0,90/1	125	3,85
20	1/1	137	3,78
100	0,80/1	413	2,55
100	0,82/1	422	2,53
100	0,84/1	434	2,52
100	0,86/1	444	2,51
100	0,88/1	453	2,49
100	0,90/1	465	2,49
100	1/1	516	2,44

Solubilidad durante 7 días

10

Después de 1 semana el precipitado permaneció en las muestras de

20 mg/ml con 0,8, 0,82, 0,84 y 0,86 equivalentes de KOH. En la muestra de 20 mg/ml con 0,88 equivalentes de KOH se observó una pequeña cantidad de sólido y las muestras de 20 mg/ml con 0,9 y 1 equivalente de KOH eran soluciones transparentes. Todas las muestras de 100 mg/ml eran soluciones transparentes después de una semana.

c) Liofilización y reconstitución en agua

Después de 1 semana, las muestras se liofilizaron.

Procedimiento:

Muestras de 20 mg/ml: se colocó una alícuota de 3 ml en el congelador durante 2 horas. Las muestras se congelaron usando nitrógeno líquido y el proceso de criodesecación se llevó a cabo durante 2 días (vacío medio de aproximadamente 0,05 mbar, temperatura de aproximadamente -86 °C). Se obtuvo un polvo amorfo blanco. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD que confirmó la naturaleza amorfa del material criodesecado. El sólido obtenido se solubilizó con aproximadamente 3 ml de agua para obtener una concentración final de 20 mg/ml y se comprobó la precipitación y el pH (Tabla 8).

Muestras de 100 mg/ml: se colocó una alícuota de 2,6 ml en el congelador durante 2 horas. Las muestras se congelaron usando nitrógeno líquido y el proceso de criodesecación se llevó a cabo durante 2 días (vacío medio de aproximadamente 0,05 mbar, temperatura de aproximadamente -86 °C). Se obtuvo un polvo amorfo blanco. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD que confirmó la naturaleza amorfa del material criodesecado. El sólido obtenido se solubilizó con aproximadamente 13 ml de agua para obtener una concentración final de 100 mg/ml y se comprobó la precipitación y el pH (Tabla 10).

Tabla 10. Liofilización y reconstitución en agua

Concentración inicial de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar inicial de KOH/ letermovir	Concentración final [mg/ml]	pH 24 h	Solubilidad
20	0,80/1	20	7,5	No soluble
20	0,82/1	20	7,5	No soluble
20	0,84/1	20	7,5	No soluble
20	0,86/1	20	7,5	No soluble
20	0,88/1	20	7,4	Casi soluble
20	0,90/1	20	7,5	Solución transparente
20	1/1	20	7,7	Solución transparente
100	0,80/1	20	7,5	No soluble
100	0,82/1	20	7,5	No soluble
100	0,84/1	20	7,5	No soluble
100	0,86/1	20	7,5	No soluble
100	0,88/1	20	7,5	Solución transparente
100	0,90/1	20	7,6	Solución transparente
100	1/1	20	7,8	Solución transparente

El comportamiento de las muestras con una concentración inicial y final de 20 mg/ml es el mismo antes y después de la liofilización y reconstitución en agua. Sin embargo, la solubilidad de las muestras con una concentración inicial de 100 mg/ml es menor cuando se reconstituyen en agua a una concentración de 20 mg/ml. Sólo las muestras con mayor cantidad de KOH se disuelven completamente.

Ejemplo 3. Liofilización después de 7 días y reconstitución en solución de

lactato de Ringer

a) Secado inicial

Se prepararon 14 muestras de base de letermovir libre pesando la sustancia correspondiente y secando en una estufa de vacío a 90 °C (aprox. 5 mbar) durante la noche para eliminar el agua residual y evitar errores de pesaje en el cálculo de los equivalentes de KOH (Tabla 11).

Se pesaron muestras de aproximadamente 80 mg y 300 mg para disolverlas en 4 ml y 3 ml, respectivamente, para preparar soluciones de 20 mg/ml y 100 mg/ml.

10 **Tabla 11.** Proceso de secado inicial de 14 muestras de base de letermovir libre.

Concentración prevista de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar prevista de KOH/ letermovir	Material de partida, g	Muestra perdida, g	Peso final, g
20	0,80/1	0,0812	0,0021	0,0791
20	0,82/1	0,0809	0,0021	0,0788
20	0,84/1	0,0816	0,0019	0,0797
20	0,86/1	0,0809	0,0020	0,0789
20	0,88/1	0,0805	0,0020	0,0785
20	0,90/1	0,0809	0,0016	0,0793
20	1/1	0,0808	0,0016	0,0792
100	0,80/1	0,3004	0,0058	0,2946
100	0,82/1	0,3004	0,0056	0,2948
100	0,84/1	0,3019	0,0057	0,2962
100	0,86/1	0,3020	0,0058	0,2962
100	0,88/1	0,3013	0,0058	0,2955
100	0,90/1	0,3022	0,0058	0,2964

Concentración prevista de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar prevista de KOH/ letermovir	Material de partida, g	Muestra perdida, g	Peso final, g
100	1/1	0,3010	0,0053	0,2957

b) Preparación de suspensiones/soluciones y análisis de solubilidad

Procedimiento: Se añadieron a cada muestra la cantidad correspondiente de agua y los respectivos equivalentes de KOH acuoso 1 M. Las suspensiones se agitaron a temperatura ambiente y se comprobaron los efectos de solubilidad y precipitación (Tabla 12).

Tabla 12. Preparación de muestras de base de letermovir libre en agua y con diferentes equivalentes de NaOH.

Concentración de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar KOH/letermovir	µl de KOH _{ac} 1 M	ml de H ₂ O
20	0,80/1	111	3,84
20	0,82/1	113	3,83
20	0,84/1	117	3,87
20	0,86/1	119	3,83
20	0,88/1	121	3,80
20	0,90/1	125	3,84
20	1/1	138	3,82
100	0,80/1	412	2,53
100	0,82/1	422	2,53
100	0,84/1	435	2,53
100	0,86/1	445	2,52
100	0,88/1	454	2,50

Concentración de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar KOH/letermovir	µl de KOH _{ac} 1 M	ml de H ₂ O
100	0,90/1	466	2,50
100	1/1	517	2,44

Solubilidad durante 7 días

Después de 1 semana el precipitado permaneció en las muestras de 20 mg/ml con 0,8, 0,82, 0,84 y 0,86 equivalentes de KOH. En la muestra de 5 20 mg/ml con 0,84 equivalentes de KOH se observó una pequeña cantidad de sólido y las muestras de 20 mg/l con 0,9 y 1 equivalente de KOH eran soluciones transparentes. Todas las muestras de 100 mg/ml eran soluciones transparentes después de una semana.

c) Liofilización y reconstitución en lactato de Ringer

10 Después de 1 semana, las muestras se liofilizaron.

Procedimiento:

Muestras de **20 mg/ml**: se colocó una alícuota de 3 ml en el congelador durante 2 horas. Las muestras se congelaron usando nitrógeno líquido y el proceso de criodesecación se llevó a cabo durante 2 días (vacío medio de 15 aproximadamente 0,05 mbar, temperatura de aproximadamente -86 °C). Se obtuvo un polvo amorfo blanco. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD que confirmó la naturaleza amorfa del material criodesecado. El sólido obtenido se solubilizó con aproximadamente 3 ml de solución de lactato de Ringer para obtener una concentración final de 20 mg/ml y se comprobó la precipitación y el 20 pH (Tabla 13).

Muestras de **100 mg/ml**: se colocó una alícuota de 2,6 ml en el congelador

durante 2 horas. Las muestras se congelaron usando nitrógeno líquido y el proceso de criodesecación se llevó a cabo durante 2 días (vacío medio de aproximadamente 0,05 mbar, temperatura de aproximadamente -86 °C). Se obtuvo un polvo amorfo blanco. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD que confirmó la naturaleza amorfa del material criodesecado. El sólido obtenido se solubilizó con aproximadamente 13 ml de solución de lactato de Ringer para obtener una concentración final de 20 mg/ml y se comprobó la precipitación y el pH (Tabla 13).

Tabla 13. Liofilización y reconstitución en lactato de Ringer.

Concentración inicial de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar inicial de KOH/letermovir	Concentración final [mg/ml]	pH	Solubilidad
20	0,80/1	20	7,3	Solución transparente
20	0,82/1	20	7,3	Solución transparente
20	0,84/1	20	7,3	Solución transparente
20	0,86/1	20	7,3	Solución transparente
20	0,88/1	20	7,3	Solución transparente
20	0,90/1	20	7,4	Solución transparente
20	1/1	20	7,6	Solución transparente
100	0,80/1	20	7,3	Solución transparente
100	0,82/1	20	7,3	Solución transparente
100	0,84/1	20	7,4	Solución transparente

Concentración inicial de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar inicial de KOH/letermovir	Concentración final [mg/ml]	pH	Solubilidad
100	0,86/1	20	7,4	Solución transparente
100	0,88/1	20	7,5	Solución transparente
100	0,90/1	20	7,4	Solución transparente
100	1/1	20	7,7	Solución transparente

En las muestras con una concentración de 20 mg/ml, el comportamiento antes y después de la liofilización y la reconstitución en lactato de Ringer es ligeramente diferente. Mientras que las muestras con menor cantidad de KOH no se disolvieron completamente antes de la liofilización, todas se disuelven en la reconstitución, dando soluciones transparentes.

Ejemplo 4. Liofilización después de 7 días y reconstitución en solución acuosa de glucosa al 5 %

a) Secado inicial

Se prepararon 14 muestras de base de letermovir libre pesando la sustancia correspondiente y secando en una estufa de vacío a 90 °C (aprox. 5 mbar) durante la noche para eliminar el agua residual y evitar errores de pesaje en el cálculo de los equivalentes de KOH (Tabla 14).

Se pesaron muestras de aproximadamente 80 mg y 300 mg para disolverlas en 4 ml y 3 ml, respectivamente, para preparar soluciones de 20 mg/ml y 100 mg/ml.

Tabla 14. Proceso de secado inicial de 14 muestras de base de letermovir libre.

Concentración prevista de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar prevista de KOH/letermovir	Material de partida, g	Muestra perdida, g	Peso final, g
20	0,80/1	0,0814	0,0017	0,0797
20	0,82/1	0,0802	0,0018	0,0784
20	0,84/1	0,0808	0,0021	0,0787
20	0,86/1	0,0809	0,0019	0,0790
20	0,88/1	0,0811	0,0019	0,0792
20	0,90/1	0,0816	0,0021	0,0795
20	1/1	0,0806	0,0021	0,0785
100	0,80/1	0,3004	0,0053	0,2951
100	0,82/1	0,3022	0,0055	0,2967
100	0,84/1	0,3013	0,0057	0,2956
100	0,86/1	0,3010	0,0055	0,2955
100	0,88/1	0,3024	0,0054	0,2970
100	0,90/1	0,3020	0,0055	0,2965
100	1/1	0,3026	0,0055	0,2971

b) Preparación de suspensiones/soluciones y análisis de solubilidad

Procedimiento: se añadieron a cada muestra la cantidad correspondiente de agua y los respectivos equivalentes de KOH acuoso 1 M. Las suspensiones se agitaron a temperatura ambiente y se comprobaron los efectos de solubilidad y precipitación (Tabla 15).

Tabla 15. Preparación de muestras de base de letermovir libre en agua y con diferentes equivalentes de KOH.

Concentración de base de letermovir libre [mg/ml]	Relación molar KOH/letermovir	µl de KOH _{ac} 1 M	ml de H ₂ O
20	0,80/1	111	3,87
20	0,82/1	112	3,81
20	0,84/1	116	3,82
20	0,86/1	119	3,83
20	0,88/1	122	3,84
20	0,90/1	125	3,85
20	1/1	137	3,79
100	0,80/1	412	2,54
100	0,82/1	425	2,54
100	0,84/1	434	2,52
100	0,86/1	444	2,51
100	0,88/1	457	2,51
100	0,90/1	466	2,50
100	1/1	519	2,45

Solubilidad durante 7 días

Después de 1 semana el precipitado permaneció en las muestras de 20 mg/ml con 0,8, 0,82, 0,84 y 0,86 equivalentes de KOH. En la muestra de 20 mg/ml con 0,88 equivalentes de KOH se observó una pequeña cantidad de sólido y las muestras de 20 mg/ml con 0,9 y 1 equivalente de KOH eran soluciones transparentes. Todas las muestras de 100 mg/ml eran soluciones transparentes después de una semana.

c) Liofilización y reconstitución en solución acuosa de glucosa al 5 %

Después de 1 semana, las muestras se liofilizaron.

Procedimiento:

Muestras de **20 mg/ml**: se colocó una alícuota de 3 ml en el congelador durante 2 horas. Las muestras se congelaron usando nitrógeno líquido y el proceso de criodesecación se llevó a cabo durante 2 días (vacío medio de aproximadamente 0,05 mbar, temperatura de aproximadamente -86 °C). Se obtuvo un polvo amorfo blanco. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD que confirmó la naturaleza amorfa del material criodesecado. El sólido obtenido se solubilizó con aproximadamente 3 ml de solución acuosa de glucosa al 5 % para obtener una concentración final de 20 mg/ml y se comprobó la precipitación y el pH (tabla 23).

Muestras de **100 mg/ml**: se colocó una alícuota de 2,6 ml en el congelador durante 2 horas. Las muestras se congelaron usando nitrógeno líquido y el proceso de criodesecación se llevó a cabo durante 2 días (vacío medio de aproximadamente 0,05 mbar, temperatura de aproximadamente -86 °C). Se obtuvo un polvo amorfo blanco. El sólido obtenido se analizó mediante PXRD que confirmó la naturaleza amorfa del material criodesecado. El sólido obtenido se solubilizó con aproximadamente 13 ml de solución acuosa de glucosa al 5 % para obtener una concentración final de 20 mg/ml y se comprobó la precipitación y el pH (Tabla 16).

Tabla 16. Liofilización y reconstitución en solución acuosa de glucosa al 5 %.

Base de letermovir libre Concentración inicial [mg/ml]	Relación molar inicial de KOH/letermovir	Concentración final [mg/ml]	pH	Solubilidad
20	0,80/1	20 mg/ml	7,4	No soluble
20	0,82/1	20 mg/ml	7,5	No soluble

Base de letermovir libre Concentración inicial [mg/ml]	Relación molar inicial de KOH/letermovir	Concentración final [mg/ml]	pH	Solubilidad
20	0,84/1	20 mg/ml	7,5	Casi soluble
20	0,86/1	20 mg/ml	7,5	Casi soluble
20	0,88/1	20 mg/ml	7,4	Solución transparente
20	0,90/1	20 mg/ml	7,5	Solución transparente
20	1/1	20 mg/ml	7,7	Solución transparente
100	0,80/1	20 mg/ml	7,5	No soluble
100	0,82/1	20 mg/ml	7,5	No soluble
100	0,84/1	20 mg/ml	7,5	No soluble
100	0,86/1	20 mg/ml	7,4	Solución transparente
100	0,88/1	20 mg/ml	7,4	Solución transparente
100	0,90/1	20 mg/ml	7,6	Solución transparente
100	1/1	20 mg/ml	7,8	Solución transparente

La reconstitución en una solución de glucosa al 5 % tiene un resultado similar al de la reconstitución en agua. Sólo las muestras que contienen una mayor cantidad de KOH se disuelven por completo.