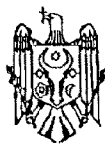




MD 4673 C1 2020.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4673** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 239/84* (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2015 0126 (22) Data depozit: 2014.06.19 (31) Nr.: 13003120.6; 14165027.5 (32) Data: 2013.06.19; 2014.04.16 (33) Țara: EP; EP (41) Data publicării cererii: 2016.06.30, BOPI nr. 6/2016	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2020.02.29, BOPI nr. 2/2020 (85) 2015.12.23 (86) PCT/EP2014/062974, 2014.06.19 (87) WO 2014/202737 A1, 2014.12.24
(71) Solicitant: AICURIS ANTI-INFECTIVE CURES GMBH, DE (72) Inventatori: SCHWAB Wilfried, DE; JUNG Dirk, DE; SCHICKANEDER Christian, DE; MARTENS Welljanne, DE; LMMERT Michael, DE; BOTHE Clemens, DE; BERWE Mathias, DE; RINDERMANN Nicole, DE (73) Titular: AICURIS ANTI-INFECTIVE CURES GMBH, DE (74) Mandatar autorizat: SKIDAN Natalia	

(54) **Letermovir amorf și forme preparative farmaceutice solide ale acestuia
pentru administrare orală**

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la Letermovir amorf și formele sale preparative farmaceutice solide, administrabile oral (formă preparativă cu eliberare imediată). Letermovirul amorf menționat este obținut prin izolarea dintr-o soluție organică fie prin metoda uscării cu role a soluției organice respective într-un solvent organic volatil, în special acetonă, la o temperatură de 30...60°C, cu uscarea ulterioară a Letermovirului amorf obținut, fie prin metoda izolării Letermovirului amorf menționat prin precipitare din solvenți miscibili cu apa, selectați din acetonă sau

2

acetonitril, în exces de apă în calitate de antisolvent, cu filtrarea sau centrifugarea ulterioară a Letermovirului amorf obținut.

Formele preparative de Letermovir amorf cu eliberare imediată sunt destinate utilizării în metodele de profilaxie sau de tratament al bolilor asociate cu grupa *Herpesviridae*, preferabil asociate cu citomegalovirusul, mai preferabil asociate cu citomegalovirusul uman.

Revendicări: 16

Figuri: 12

MD 4673 C1 2020.11.30

(54) Amorphous Letemovir and solid pharmaceutical formulations thereof for oral administration

(57) Abstract:

1

The invention relates to amorphous Letemovir and orally administrable solid pharmaceutical formulations thereof (immediate release formulation). Said amorphous Letemovir is suitable for immediate release formulations when isolated out of an organic solution by either roller-drying said organic solution in a volatile organic solvent, in particular acetone, at a temperature of 30...60°C, and subsequently drying the amorphous Letemovir obtained, or isolating said amorphous Letemovir by precipitation from water miscible solvents

2

selected from acetone or acetonitrile into excess water as anti-solvent, and subsequently filtrating or centrifuging the amorphous Letemovir obtained.

The immediate release formulations of amorphous Letemovir are intended for use in methods of prophylaxis or treatment of diseases associated with the group of *Herpesviridae*, preferably associated with cytomegalovirus, even more preferably associated with human cytomegalovirus.

Claims: 16

Fig.: 12

(54) Аморфный Летермовир и его твердые фармацевтические препараты для перорального введения

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к аморфному Летермовиру и его твердым фармацевтическим препаративным формам для перорального введения (препаративная форма с немедленным высвобождением). Указанный аморфный Летермовир получают путем выделения из органического раствора либо методом вальцовой сушки данного органического раствора в летучем органическом растворителе, в частности ацетоне, при температуре 30...60°C, с последующей сушкой полученного аморфного Летермовира, либо методом выделения указанного аморфного Летермовира путем осаждения из водорастворимых растворителей, выбранных из ацетона или

2

ацетонитрила, в избыточном количестве воды в качестве антирастворителя, с последующим фильтрованием или центрифугированием полученного аморфного Летермовира.

Препаративные формы аморфного Летермовира с немедленным высвобождением предназначены для использования в методах профилактики или лечения заболеваний, связанных с группой *Herpesviridae*, предпочтительно связанных с цитомегаловирусом, еще более предпочтительно связанных с цитомегаловирусом человека.

П. формулы: 16

Фиг.: 12

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****Domeniul invenției**

5 Domeniul tehnic al invenției este chimia farmaceutică / forma preparativă galenică. Prezenta invenție se referă la noi forme preparative galenice stabile ale compusului amorf Letermovir pentru administrare orală. Formele preparative menționate sunt adecvate pentru
10 utilizarea în calitate de produse farmaceutice administrate pe cale orală în procedeele de tratament al bolilor virale, în special al infecțiilor cu citomegalovirusul uman (în continuare - CMVU). Invenția se referă, de asemenea, la procedee pentru izolarea Letermovirului în calitate de
15 ingredient farmaceutic activ (în continuare - IFA) în stare amorfă. Mai exact, prezenta invenție se referă la Letermovir amorf cu proprietăți fizico-chimice avantajoase în ce privește distribuția granulometrică, suprafața specifică și conținutul de impurități toxice, ceea ce face ca compusul să fie gata pentru a fi preparat într-o formă preparativă farmaceutică solidă pentru administrare orală.

PREMISELE INVENȚIEI

20 Este bine cunoscut faptul că un IFA în stare amorfă prezintă industria farmaceutică cu probleme care trebuie confruntate în timpul izolării și preparării galenice a acestuia. În special compușii amfioni cum ar fi Letermovirul, care se știe că există în diferite forme de săruri, prezintă multe provocări în timpul sintezei și preparării galenice.

Letermovirul este cunoscut ca un preparat foarte activ pentru combaterea infecției CMVU și descris pe larg în Lischka et al., *In Vitro* and *In Vivo* Activities of the Novel Anticytomegalovirus Compound Letermovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010, 54: p.1290–1297, și 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; precum și 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.

30 CMVU este o specie de virus care face parte din familia virală cunoscută sub denumirea *Herpesviridae* sau virusuri herpes. Aceasta este de obicei abreviată ca CMVU și este cunoscută alternativ ca herpesvirus-5 uman (HHV-5). În cadrul familiei *Herpesviridae*, CMVU aparține subfamiliei *Betaherpesvirinae*, care include, de asemenea, citomegalovirusuri de la alte mamifere.

35 Deși pot fi găsite în tot corpul, infecțiile CMVU sunt asociate frecvent cu glandele salivare. Infecția CMVU, de obicei, nu este observată la oamenii sănătoși, dar poate pune în pericol viața subiecților imuno-compromiși, cum ar fi persoanele infectate cu HIV, primitorii de organe de transplant, sau nou-născuții. În special, CMVU rămâne principala cauză virală a malformațiilor
40 congenitale și bolilor potențial mortale la primitorii de organe de transplant.

Medicamentele anti-CMVU aprobate în prezent au drept țintă polimeraza ADN virală, pUL54. Compusul Ganciclovir (GCV) cunoscut acționează în calitate de analog nucleozidic. Activitatea sa antivirală necesită fosforilare de către proteinkinaza CMVU, pUL97. În acest sens, Cidovir (CDV) în calitate de analog nucleotidic este deja fosforilat și astfel activ. Foscarnet (FOS) are un mod de acțiune diferit. Acesta inhibă direct funcția polimerazei prin blocarea situsului de legare a pirofosfatului al pUL54. Cu toate acestea, se cunoaște că medicamentele sus-menționate sunt asociate cu toxicitate și apariția rezistenței la medicamente. În plus, biodisponibilitatea lor
50 poate fi îmbunătățită.

Au fost făcute încercări de a elabora medicamente antivirale CMVU mai active, mai puțin toxice, administrate pe cale orală, însoțite de un nou mod de acțiune prin sinteza și evaluarea ribonucleozidelor benzimidazol. Medicamentele din această clasă s-au dovedit a fi foarte active
55 împotriva CMVU și vizează complexul terminază virală. Cu toate acestea, s-a dovedit că astfel de compuși erau instabili din punct de vedere metabolic.

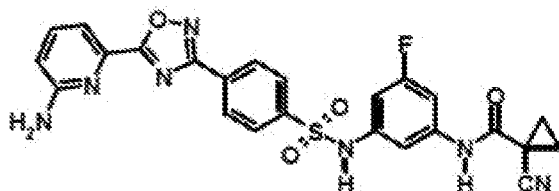
În plus, infecțiile cu CMVU rezistente la ribonucleozidele benzimidazol au fost descrise, unde rezistența a fost reprezentată pe cadrele de citire deschise virale (în continuare "CCD") UL89 și UL56 (cf. Krosky et al., Resistance of Human Cytomegalovirus to Benzimidazole

Ribonucleosides- Maps to Two Open Reading Frames: UL89 and UL56, Journal of Virology, 1998, p. 4721 – 4728, and Evers et al., Inhibition of Human Cytomegalovirus Replication by Benzimidazole Nucleosides Involves Three Distinct Mechanisms, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004, p. 3918 – 3927).

5 BAY 38-4766 este un alt inhibitor potent și selectiv al replicării CMVU și un reprezentant al unei clase non-nucleozidice noi de medicamente anti-CMVU, sulfonamide fenilendiamine. Acesta vizează, de asemenea, complexul viral terminază. BAY 38-4766 previne scindarea concatemerilor de ADN virali cu masa moleculară mare în lungimi genomice monomerică. Cu
10 toate acestea, elaborarea unor astfel de compuși a fost întreruptă.

În plus, au fost descrise infecții cu CMVU rezistente la compuși, care conțin, printre altele, mutații în CCD virale UL56 și UL89 (cf. 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).
15

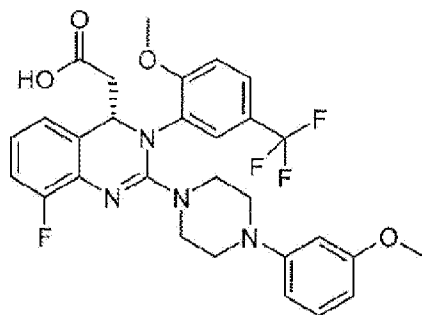
Alte încercări de a descoperi medicamente anti-CMVU îmbunătățite au condus la identificarea compușilor cu masa moleculară mică Bay 82-3286 și 3,4 dihidrochinazoline, cum ar fi Letermovir.



CSM: BAY 82-3286

20 Spre deosebire de compușii descriși mai sus, 3,4 dihidrochinazolinele ca Letermovirul blochează replicarea virală fără a inhiba sinteza ADN-ului descendent din CMVU sau a proteinelor virale. De fapt, s-a demonstrat că Letermovirul acționează printr-un mod de acțiune care implică terminaza virală. Cu toate acestea, modul său de interacțiune cu complexul terminază virală și
25 structura sa chimică sunt diferite de cele ale tuturor medicamentelor caracterizate până acum, care erau cunoscute ca vizând complexul terminază CMVU, inclusiv BDCRB și BAY 38-4766. În timp ce o activitate antivirală împotriva citomegalovirusurilor la rozătoare a fost descrisă pentru toți inhibitorii de clivaj/ambalare publicați, inclusiv BDCRB și BAY 38-4766, Letermovirul este activ doar împotriva citomegalovirusului uman și, prin urmare, reprezintă un potențial mare în calitate
30 de medicament anti-CMVU specific uman.

Denumirea chimică exactă a Letermovirului este (S)-{8-Fluor-2-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidro-4-chinazolinil}acid acetic, având Formula (I) de mai jos



Formula (I); adică C₂₉H₂₈F₄N₄O₄.

35

Sinteza Letermovirului este descrisă în US 2007/0191387 A1 [1], exemplele de realizare 14 și 15, paginile 40 și 41, aliniatele [0495] - [0505]. Letermovirul prezintă o activitate anti-CMVU superioară *in vitro* și *in vivo* și a încheiat faza IIb a studiului clinic.

US 2007/0191387 A1 nu menționează nimic despre anumite proprietăți fizico-chimice ale Letermovirului în ceea ce privește distribuția granulometrică, suprafața specifică și conținutul de impurități acceptabil farmaceutic, fapt ce îl face adecvat pentru forme preparative galenice solide, care pot fi administrate oral.

5

Prepararea Letermovirului este descrisă în WO 2006/133822 [2]; Exemplul 11.

WO 2006/133822 A1 nu menționează nimic despre anumite proprietăți fizico-chimice ale Letermovirului în ceea ce privește distribuția granulometrică, suprafața specifică și conținutul de impurități acceptabil farmaceutic, fapt ce îl face adecvat pentru forme preparative galenice solide, care pot fi administrate oral.

10

WO 2013/127971 A1 [3] descrie săruri de sodiu și calciu ale Letermovirului și solvații acestuia, precum și utilizarea acestora în calitate de agenți antivirali. WO 2013/127971 A1 nu menționează nimic despre anumite proprietăți fizico-chimice ale Letermovirului în ceea ce privește distribuția granulometrică, suprafața specifică și conținutul de impurități acceptabil farmaceutic, fapt ce îl face adecvat pentru forme preparative galenice solide, care pot fi administrate oral.

15

Letermovirul inhibă replicarea CMVU printr-un mecanism antiviral specific, care implică subunitatea terminază virală, dar care este diferit de cel din alte clase de compuși, cunoscute la fel pentru vizarea acestui complex enzimatic (cf. 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 Virology, 2011, p. 10884 – 10893).

20

Cu toate acestea, Letermovirul amfion are proprietăți chimice care prezintă provocări în domeniul chimiei farmaceutice. Pe baza aceasta, Letermovirul izolat ca zwitterion poate fi păstrat în stare amorfă, în timp ce în formă de săruri acide și bazice, Letermovirul este cristalizabil cu un număr limitat de ioni de sens contrar (a se vedea, de asemenea, Cererea de brevet germană 10 2012 101 673.9; Cererea de brevet germană 10 2012 101 659.3).

25

30

Încercările de a cristaliza Letermovirul în calitate de IFA, reproductibil în formă amfionă, și de a-l păstra cristalizat ca un polimorf stabil au eșuat până în prezent. Prin urmare, Letermovirul trebuie să fie izolat în starea sa amorfă cu un randament și o puritate suficientă păstrând proprietățile sale fizico-chimice, care oferă caracteristici de dizolvare suficiente pentru a fi puse în aplicare într-o formă preparativă de comprimat/capsulă pentru administrare orală.

35

În acest sens, doar formele preparative de soluție de Letermovir sunt cunoscute în domeniu. Cu toate acestea, Letermovirul amorf pentru formele preparative aplicabile intravenos a fost complet solubil în apă (g/g și g/o etanol) prin adăugarea argininei sau lizinei în exces, sau prin adăugarea ciclodextrinei în combinație cu hidroxid de sodiu.

40

Acesta a fost obiectul prezentei invenții de a obține dizolvarea rapidă a formelor de dozare solide cum ar fi comprimatele și/sau capsulele de Letermovir în stare amorfă adecvate pentru administrare orală. În acest context, un alt obiect al invenției a fost de a obține forme de dozare orale ale Letermovirului amorf solid în calitate de IFA pentru administrare orală cu biodisponibilitate suficientă.

45

Cu toate acestea, granulațiile umede bazate pe o soluție apoasă de Letermovir și exces de arginină folosind atât granulația în formă de spray, cât și cu forfecare mare nu au dus la obținerea unui comprimat/capsulă care să prezinte dizolvare suficientă pentru eliberare imediată (în continuare - EI). În special, s-au întâmpinat probleme în ceea ce privește izolarea Letermovirului în calitate de IFA pur, puritatea și/sau stabilitatea chimică au fost insuficiente în cazul majorității solvenților organici, inclusiv alcoolilor inferiori. Astfel, contrar așteptării abordarea pentru formele preparative intravenoase prin adăugarea argininei nu a putut fi transferată asupra formelor preparative de comprimate/capsule de Letermovir. Arginina nu a avut un efect pozitiv asupra proprietăților de dizolvare ale Letermovirului în forme de dozare solide precum se arată în exemplul 1.

50

55

Un studiu de solubilitate realizat de către inventatori, de asemenea, a confirmat profilul de solubilitate problematic al Letermovirului amorf, deoarece în intervalul pH-ului de 1-7,5 solubilitatea Letermovir a variat de la 0,4 până la > 1 mg/ml așa cum se arată în exemplul 2.

5 Descrierea succintă a invenției

În mod surprinzător și neașteptat, prezenta invenție propune Letermovir pur în stare amorfă în calitate de IFA, care este suficient pentru prelucrarea ulterioară în forme preparative farmaceutice solide pentru administrare orală. Formele preparative farmaceutice solide prezentate aici oferă proprietăți de dizolvare ale Letermovirului amorf într-o formă preparativă granulată > 50% în decurs de 30 minute, când sunt testate privind dizolvarea folosind metoda 2.9.3 conform Farmacopeii Europene (în continuare - Farm. Eur.), Aparatul 2, cu o viteză a paletei de 50 rpm la 37,0°C ± 0,5°C în mediu de 1,000 ml HCl 0,1 N/0,2% lauril sulfat de sodiu și măsurând prin cromatografia lichidă de înaltă performanță (în continuare - CLIP) în fază inversă la intervalul de timp de 30 minute, după cum urmează:

15

Condițiile de operare CLIP:

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

Lungimea unde de detectare: 256 nm

Timpul aproximativ de execuție: 4 min

Timpul aproximativ de retenție: 1,3 min

Temperatura coloanei: 40°C

Volumul de injectare: 20 μl

Debitul: 1,5 ml/min

Faza mobilă: Soluție tampon pH 4.0/Acetonitril; 55/45 v/v.

Prin urmare, se poate aștepta un grad înalt de biodisponibilitate orală pe baza proprietăților de dizolvare menționate îmbunătățite.

20

Intr-un **prim aspect important** inventatorii au constatat că Letermovirul amorf poate fi izolat favorabil prin

25

i) uscarea cu role a unei soluții de Letermovir amorf într-un solvent organic volatil, preferabil acetonă, sau

ii) precipitarea Letermovirului amorf din solvenți miscibili cu apa (preferabil acetonă sau acetonitril) în exces de apă în calitate de anti-solvent.

30

În principiu, compușii amorfii precum Letermovirul pot fi, de asemenea, izolați prin uscare prin pulverizare sau evaporarea unei soluții într-un solvent organic, dar în cazul în care randamentele și/sau puritatea Letermovirului au fost insuficiente din cauza cantităților mari de solvent rezidual rămas în Letermovir amorf în calitate de IFA.

35

Intr-un al **doilea aspect important** inventatorii au găsit două metode preferate de fabricare, și anume în cazul Letermovirului izolat pe un uscător cu role că IFA este, de preferință, prelucrat cu ajutorul granulării umede și în cazul Letermovirului precipitat, IFA este prelucrat preferabil prin granulara uscată.

40

Ambele procedee permit fabricarea formelor preparative galenice de Letermovir amorf în calitate de IFA care sunt reproductibile și prezintă proprietăți de dizolvare ale Letermovirului într-o formă preparativă de granulare > 50% în decurs de 30 minute, când se testează dizolvarea folosind Metoda 2.9.3 conform Farm. Eur., Aparatul 2, cu o viteză a paletei de 50 rpm la 37,0°C ± 0,5°C în mediu de 1,000 ml HCl 0,1 N/0,2% lauril sulfat de sodiu și măsurând prin CLIP în fază inversă la intervalul de timp de 30 minute, după cum urmează:

45

Condițiile de operare CLIP:

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

Lungimea unde de detectare: 256 nm

Timpul aproximativ de execuție: 4 min

Descrierea detaliată a invenției

În contextul prezentei invenții, problemele care urmează să fie confruntate pentru formele preparative galenice corespunzătoare bazate pe Letermovir amorf sunt reflectate de

- În ceea ce privește punctul a) de mai sus, Fig. 12 prezintă o schemă de reacții pentru calea de sinteză preferată a Letermovirului. În aceasta, asteriscul pe partea stângă jos înainte de etapa 4) - înlocuirea solventului indică etapa în care are loc izolarea conform invenției.

În acest sens, prezenta invenție oferă soluția la problemele sus-menționate care stau la baza invenției, și anume

- 30 pentru a) oferirea unor tehnici de izolare adecvate pentru a obține Letermovir în stare pură, stabilă chimic, și amorfă
 pentru b) oferirea unui procedeu adecvat de fabricare a unui comprimat/unei capsule de Letermovir amorf, care prevede proprietăți de dizolvare suficiente ce urmează să fie implementate în formele de dozare comprimat/capsulă IR, adică dizolvare > 50% de Letermovir în decurs de 30 de minute.

Prezenta invenție, în mod surprinzător și neașteptat, furnizează forme preparative farmaceutice solide, stabile chimic, administrabile oral, de Letermovir sau săruri, solvați sau hidrați ai acestuia, acceptabili farmaceutic, caracterizați prin dizolvarea Letermovirului amorf în formă preparativă de granulare > 50% în 30 de minute.

40 În plus, prezenta invenție, în mod surprinzător și neașteptat, furnizează forme preparative farmaceutice solide, stabile chimic, administrabile oral, de Letermovir sau săruri, solvați sau hidrați ai acestuia, acceptabili farmaceutic, caracterizați prin biodisponibilitatea absolută (F) a Letermovirului amorf în calitate de IFA în forma preparativă de granulare de 30...95%, preferabil 50...95%, mai preferabil 60...95%.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție, în mod surprinzător și neașteptat, furnizează forme preparative farmaceutice solide, stabile chimic, administrabile oral, de Letermovir sau săruri, solvați sau hidrați ai acestuia, acceptabili farmaceutic, caracterizați prin biodisponibilitatea absolută (F) a Letermovirului amorf, în calitate de IFA, în forma preparativă de granulare > 30%, preferabil > 40%, mai preferabil > 50%, chiar mai preferabil > 70%, chiar mai preferat > 80%, și cel mai preferat > 90%.

Stabilitatea chimică este crucială pentru un agent farmaceutic pentru a menține activitatea sa și în formele de dozare aplicabile, cum ar fi un comprimat sau o capsulă pentru uz oral.

Specialistul în domeniu cunoaște că stabilitatea chimică a unui IFA depinde, printre altele, de
 procedeul său de izolare pe lângă compoziția formei preparative însăși, amestecul său, metoda sa
 de fabricare și de condițiile de depozitare. În acest sens, este cunoscut faptul că impuritățile pot
 degrada de la un IFA, cum ar fi Letermovirul, din cauza, de ex., unei creșteri în raport cu
 5 temperatura de depozitare, umiditatea relativă de păstrare și durata de păstrare.

Prin urmare, într-un **prim aspect important** al invenției Letermovirul este izolat dintr-o
 soluție într-un solvent organic, cu randament și puritate suficientă, și Letermovirul rămâne
 10 stabilizat în starea sa amorfă pastrându-și proprietățile fizico-chimice pentru a oferi o formă
 preparativă de comprimat/capsulă administrată oral, care oferă caracteristici de dizolvare
 suficiente, adică dizolvarea > 50% a Letermovirului amorf în 30 de minute.

Conform invenției, în etapa finală de sinteză chimică, Letermovirul este preparat prin
 saponificarea esterului metilic corespunzător, care a fost utilizat pentru separarea ambilor
 15 enantiomeri prin cristalizare folosind acidul (2S, 3S)-(+)-Di-O-4-toluoil-D-tartric. Acidul chiral a
 fost îndepărtat prin extracție cu soluție apoasă de bicarbonat dintr-o soluție de metil-terț-butil-eter
 (în continuare MTBE), și esterul metilic al Letermovirului a fost saponificat folosind hidroxid de
 sodiu apos într-un amestec bifazic.

După saponificare, forma amfionă putea fi extrasă în MTBE la pH neutru. În cele din urmă,
 s-a realizat o înlocuire a solventului cu acetonă și Letermovirul amorf în calitate de IFA a putut fi
 izolat prin folosirea

- i) unui uscător cu role, sau
 - ii) prin precipitarea unei soluții acetonice sau de acetoneitril a Letermovirului amorf
- 25 in calitate de IFA într-un exces de apă agitată cu uscarea ulterioară la temperatură ridicată
 de 40 - 80°C într-un uscător conic.

Alternativ, precipitarea poate fi forțată prin adăugarea apei în calitate de antisolvent la o
 soluție de acetoneitril sau acetonă de Letermovir amorf în calitate de IFA. Acest procedeu duce la
 30 obținerea unui material lipicios, care trebuie să fie prelucrat ulterior pentru a obține Letermovir
 amorf solid în calitate de IFA, care poate fi izolat prin filtrare.

Datorită metodelor de izolare sus-menționate, Letermovirul poate fi izolat în stare amorfă,
 cu puritate chimică și chirală în limitele acceptabile ale solventilor reziduali, având proprietăți
 35 fizico-chimice, care sunt potrivite pentru forma preparativă galenică fără etape suplimentare, cum
 ar fi măcinarea, sau micronizarea.

Proprietățile fizico-chimice menționate includ o suprafață specifică a Letermovirului amorf
 obținută în conformitate cu invenția de cel puțin 1 m²/g, în cazul în care Letermovirul izolat este
 40 supus unei analize a suprafeței specifice (SS) Brunauer-Emmett-Teller (BET) în timp ce se aplică
 următoarele condiții exemplificative:

Principiul: Adsorbția azotului la 77 K; metoda conform Brunauer, Emmett and Teller
 (BET)

45 Metoda: metoda volumetrică (metoda II) conform Farm. Amer. <846>

Instrumentul: Tristar 3000 / VacPrep 061 (Micromeritics)

Masa probei: aproximativ 1,5 – 2,5 g

Prepararea probei: degazare timp de 2 ore la 40°C sub vid (vid final < 2,7 Pa)

Intervalul de presiune p/p₀: 0,05 – 0,15 (3 puncte de date).

50

Proprietățile fizico-chimice menționate includ, de asemenea, o valoare medie a distribuției
 granulometrice (DG) de maximum 10 μm, atunci când Letermovirul izolat conform invenției este
 supus unei analize a distribuției granulometrice în timp ce se aplică următoarele condiții
 exemplificative:

55

Dispozitiv: Mastersizer 2000 cu dispersie uscată

Modul: Fraunhofer; cantitatea cântărită: 0,3 – 0,4 g

Timpul de măsurare: 20 secunde

Timpul inițial: 6 secunde

Limitele de obturare: 0,5 până la 6%
 Tavă pentru probe: microvolum; sită mică cu bile
 Viteza de alimentare: 45 – 55%
 Presiunea dispersivă: 2,5 bari

5

Se vor efectua patru analize independente și se va face media rezultatelor.

Proprietățile fizico-chimice menționate includ, de asemenea, un conținut de impurități toxice acceptabil farmaceutic de Letermovir izolat conform invenției, și anume:

10

i) un conținut de impurități de oxid de mesitol $< / = 31$ ppm, când este determinat prin cromatografia gazoasă statică "headspace" după cum se descrie detaliat în varianta de realizare specifică de mai jos cu numărul 12

și/sau

15

ii) un conținut de impurități de 3-metoxianilină < 20 ppm, preferabil < 15 ppm, mai preferabil < 10 ppm, chiar mai preferabil < 5 ppm, cel mai preferat $< 1,5$ ppm, în cazul determinării prin cromatografia gazoasă cu următoarele condiții de operare:

Instrumentul

Cromatograf cu gaz, de ex. Agilent 6890

Coloana

DB-1

60 m lungime, 0,25 mm diametrul intern, 1 μ m grosimea peliculei

Gaz purtător, debit

Azot, 1,7 ml/min, flux constant

Raportul de fracționare

1:5

Temperatura în injector

150°C

Programul temperaturii în cuptor

Temperatura de pornire

70°C

Timpul de așteptare:

5 min

1. Viteza de încălzire

8 K/min

1. Temperatura finală

120°C

Timpul de așteptare

22 min

2. Viteza de încălzire

25 K/min

2. Temperatura finală

300°C

Timpul de așteptare

2 min

Timpul de analiză

42.45 min

Volumul de injectare

5 μ l

DIF (detector cu ionizare în flacără):

Temperatura

Gaze de ardere

300°C

Hidrogen: 40 ml/min; Aer: 450 ml/min

Gaz auxiliar (N₂)

25 ml/min

Ciclu de purjare

Gaz purtător, debit

Azot: 2,5 ml/min, flux constant

Raportul de fracționare

1:5

Temperatura în injector

300°C

Programul temperaturii în cuptor

Temperatura de pornire

300°C

Timpul de așteptare

15 min

Timpul de analiză

15 min

Volumul de injectare

5 μ l.

20

În contextul de mai sus, specialistul în domeniu cunoaște că suprafața specifică a unui praf cum ar fi Letermovirul amorf crește pe măsură ce se micșorează dimensiunea particulelor. Prin urmare, crește suprafața ingredientului farmaceutic activ Letermovir, ceea ce îmbunătățește profilul său de dizolvare și resorbție atunci când este administrat oral în forme de dozare solide.

25

O descoperire surprinzătoare și neașteptată a invenției este că prin metodele de izolare descrise în prezenta Letermovirul amorf poate fi obținut cu o distribuție granulometrică medie de cel mult 10 μ m și/sau o suprafață specifică de cel puțin 1 m²/g. În plus, Letermovirul amorf obținut

prin metodele invenției prezintă un grad înalt de puritate, ceea ce îl face acceptabil farmaceutic ca fiind ușor de preparat în forme de dozare orală solide.

5 In baza acestui fapt, inventatorii au descoperit forme preparative galenice pentru Letermovirul izolat în stare amorfă, care păstrează starea amorfă menționată, fără a afecta activitatea farmaceutică și proprietățile sale de dizolvare.

10 Prin urmare, într-un al **doilea aspect important** al invenției, în mod surprinzător și neașteptat, inventatorii au descoperit forme preparative galenice stabile chimic de Letermovir amorf cu proprietăți de dizolvare a Letermovirului amorf în forma preparativă de granulare > 50% în decurs de 30 minute.

15 In contextul celui de-al doilea aspect important al prezentei invenții, în mod surprinzător și neașteptat, inventatorii au descoperit forme preparative farmaceutice solide de Letermovir în stare amorfă având o biodisponibilitate absolută (F) de 30...95%, preferabil 50...95%, mai preferabil 60...95%.

20 Astfel, prezenta invenție combină avantajele stării amorse metastabile a Letermovirului, și anume proprietățile de dizolvare îmbunătățite, cu formele preparative galenice corespunzătoare pentru a păstra starea amorfă, și, astfel, pentru a oferi forme de dozare solide administrabile oral, cum sunt comprimatele sau capsulele. Mai mult decât atât, prezenta invenție utilizează lipofilitatea Letermovirului în stare amorfă, astfel încât să se obțină forme preparative farmaceutice solide de Letermovir cu o biodisponibilitate absolută (F) a Letermovirului amorf în calitate de IFA în forma preparativă de granulare > 30%, preferabil > 40%, mai preferabil > 50%,
25 chiar mai preferabil > 70%, chiar mai preferat > 80%, și cel mai preferat > 90%.

În pofida îmbunătățirilor în ceea ce privește proprietățile de dizolvare, și lipofilitatea Letermovirului în stare amorfă - care este păstrată prin tehnicile de izolare și procedeele de fabricare conform invenției - îmbunătățește proprietățile de biodisponibilitate ale Letermovirului amorf în calitate de IFA, care este cunoscut specialistului în domeniu.

30 În plus, este bine cunoscut că starea amorfă este o stare metastabilă, ceea ce duce la o forță termodinamică spre cristalizare. În cazul în care un medicament predominant cristalin este transformat în stare amorfă pentru a spori caracteristicile de solubilitate și dizolvare, este o practică obișnuită de a prepara, de exemplu, o dispersie solidă (sau extrudare a masei topite) a medicamentului menționat folosind polimeri acceptabili farmaceutic în scopul de a stabiliza
35 componentul medicament-polimer împotriva cristalizării.

Cu toate acestea, datorită tehnicilor de izolare conform **primului aspect important** al invenției, formele preparative farmaceutice solide stabile pe termen lung de Letermovir amorf sunt furnizate fără prepararea sub formă de dispersie solidă sau extrudare a masei topite. În acest sens, specialistul în domeniu cunoaște că izolarea Letermovirului amorf de înaltă calitate nu este o
40 practică banală.

Izolarea Letermovirului cu ajutorul unui uscător cu role

Inventatorii au constatat că procedeul de uscare cu role pentru izolarea Letermovirului este adecvat.

45 Conform invenției, procedeul începe prin

- folosirea unei soluții de Letermovir în acetonă, aplicată sub formă de peliculă foarte subțire pe un cilindru rotativ încălzit (40 - 60°C, preferabil 60°C), care este instalat într-o cameră cu vid având presiunea de circa 200 mbar,
- Letermovirul este apoi înlăturat din cilindru cu ajutorul unui instrument de
50 răzuire.

Capacitatea operațională a acestui procedeu este limitată și oferă Letermovir în stare amorfă, care trebuie supus

- unui procedeu de uscare finală

55

în scopul îndeplinirii cerințelor ICH (Conferința internațională privind armonizarea impurităților) față de solvenții reziduali.

Izolarea Letermovirului prin precipitare din acetonitril sau acetonă în exces de apă

Inventatorii au constatat, de asemenea, că Letermovirul poate fi izolat în stare amorfă când este precipitat din acetonitril sau acetonă în exces de apă.

- 5 Prin urmare, într-un alt aspect prezenta invenție se referă la un procedeu de precipitare pentru izolarea Letermovirului amorf, caracterizat prin precipitare din solvenți, miscibili cu apa, - acetonitril sau acetonă în exces de apă agitată. În urma izolării prin filtrare sau centrifugare. Ulterior, opțional, urmează o etapă de uscare în vid.

- 10 După cele sus-menționate, inventatorii au constatat că precipitarea, filtrarea și uscarea în vid la temperatură ridicată de 40 - 80°C este adecvată pentru izolarea Letermovirului amorf cu o puritate excelentă și cu proprietăți fizico-chimice adecvate, în special în ceea ce privește distribuția granulometrică și suprafețele specifice, care permite să fie preparat în continuare sub forma unui comprimat.

15 **Influența solvenților asupra izolării Letermovirului**

Inventatorii au descoperit, de asemenea, că izolarea Letermovirului este, în general, dependentă de solvent și, astfel, sunt necesari solvenți specifici și adecvați pentru a obține Letermovir într-o stare amorfă pură și stabilă chimic.

- 20 În timpul studiilor de dezvoltare și optimizare chimică pentru a obține Letermovir amorf de calitate farmaceutică, următorii solvenți miscibili cu apa au fost analizați: etanol, tetrahidrofuran (THF), metiletilcetona (MEK, 2-butanonă), metanol și acetonitril.

- 25 Inventatorii au constatat că etanolul, THF și MEK nu sunt adecvați în calitate de solvenți pentru obținerea Letermovirului amorf de tip farmaceutic, fie din motive de calitate (impurități, solvenți reziduali) sau din cauza procesului de precipitare și precipitarea însăși.

- 30 Prin urmare, într-un alt aspect al prezentei invenții se renunță în special la etanol, THF și MEK din cauza precipitării și precipitării Letermovirului dintr-o soluție organică, preferabil o soluție de acetonă.

- 35 Într-un alt aspect, inventatorii au constatat că metanolul nu este avantajos pentru izolarea Letermovirului și pentru obținerea unui IFA amorf de calitate farmaceutică, deoarece potențialele reacții secundare ca reesterificarea poate avea loc în condiții de stres, limitând astfel ridicarea la scară a unui astfel procedeu de izolare.

- 40 Dimpotrivă, inventatorii au constatat contrar așteptării că doar acetonitrilul și acetona oferă suficiente proprietăți de precipitare pentru a obține Letermovir într-o stare amorfă și de calitate farmaceutică. Letermovirul astfel obținut prezintă puritate și randament suficient, precum și proprietăți fizico-chimice adecvate și, astfel, poate fi utilizat direct pentru prepararea formelor preparative galenice pentru a fi implementate în granulații de comprimate/capsule administrate pe cale orală.

- 45 Prin urmare, într-un alt aspect al invenției, acetonitrilul și acetona sunt preferați ca solvenți miscibili cu apa care urmează să fie aplicați pentru precipitarea Letermovirului amorf. Acetona este chiar mai preferată în calitate de solvent cu toxicitate mai redusă având în vedere limitele solventului rezidual cerute de orientările actuale ale ICH.

- 50 Astfel, într-un alt aspect al invenției, acetona este cel mai preferat solvent organic ce urmează a fi aplicat pentru precipitarea Letermovirului amorf.

- 55 În plus, în conformitate cu invenția solvenții reziduali (acetonitrilul, acetona, apa) pot fi îndepărtați eficient sub vid la temperatură ridicată (40 - 80°C), fără pierderea purității sau schimbarea proprietăților fizico-chimice în ceea ce privește starea amorfă, distribuția granulometrică și suprafața specifică.

Intr-un alt aspect al invenției Letermovirul amorf izolat are un conținut de acetonă sub 5000 ppm (conform orientărilor ICH), și un conținut de apă < 2% (limita internă).

Al doilea aspect important al invenției:

Fabricarea comprimatelor/capsulelor

5 Obiectul prezentei invenții sunt, de asemenea, procedurile de fabricare bazate pe granulara uscată și granulara umedă (cunoscute, de asemenea, sub denumirea de granulare cu efort de forfecare înalt sau granulare prin pulverizare superioară) pentru a obține comprimate/capsule acoperite cu peliculă IR, care conțin Letermovir izolat în stare amorfă în diferite concentrații ale dozei. Inventatorii au elaborat în continuare granulații uscate pentru a obține comprimate acoperite cu peliculă IR, care conțin Letermovir izolat în stare amorfă în diferite concentrații ale dozei.

10 În conformitate cu invenția, un procedeu de granulare uscată poate fi realizat într-o presă de tabletare (brichetare) sau prin utilizarea unui compactor cu role.

15 Prin urmare, un alt aspect al prezentei invenții reprezintă furnizarea granulațiilor uscate de Letermovir izolat în stare amorfă, care poate fi obținut printr-o presă de tabletare sau prin utilizarea unui compactor cu role.

20 O altă problemă care stă la baza invenției ce ține de Letermovir în calitate de IFA amorf izolat, care urmează să fie prelucrat ulterior într-o granulație, este procedeul de uscare însuși.

25 În cazul în care agentul amorf de Letermovir se usucă la suprafață, se dezvoltă un strat înconjurător care reduce uscarea ulterioară. Un astfel de comportament al IFA amorf pentru formele preparative farmaceutice orale nu poate fi dirijat prin tehnici de uscare clasice din industria farmaceutică și în plus cuprinde limitări inerente pentru producerea la scară largă.

30 În conformitate cu invenția pentru granulații uscate și umede de Letermovir în stare amorfă, polimerii sunt utilizați în calitate de lianți, care sunt hidrofilii în natură și astfel au efecte benefice asupra proprietăților de dizolvare ale Letermovirului, deoarece este un solid hidrofob, dar lipofil.

35 Prin urmare, într-un alt aspect al prezentei invenții polimerii utilizați sunt selectați din grupul ce constă din, dar fără a se limita la metilceluloză hidroxil propil (cunoscut, de asemenea, sub denumirea de hipromeloză sau HPMC), povidonă (cunoscută, de asemenea, sub denumirea de polivinilpirolidonă, polividonă sau PVP), amidon (inclusiv amidon pregelatinizat) sunt utilizați ca lianți în formele preparative de granulare conform invenției.

Procedeu de granulare / granulara umedă și uscată

40 Inventatorii au constatat că în cazul granulării umede după amestecarea fracțiunii solide de Letermovir amorf cu etanol, produsul rezultat era extrem de umed și nereproductibil; indiferent de conținutul de etanol.

Prin urmare, într-un alt aspect al invenției se renunță la alcoolii, în special metanol și etanol, în calitate de agenți de prelucrare pentru granulațiile umede de Letermovir în stare amorfă.

45 Prin urmare, într-un alt aspect al prezentei invenții se renunță la acetonă în calitate de agent de prelucrare pentru granulațiile umede de Letermovir în stare amorfă.

50 Astfel, într-un aspect specific al invenției, de asemenea, se renunță la amestecuri de etanol și acetonă, în calitate de agenți de prelucrare pentru granulațiile umede de Letermovir în stare amorfă.

Pentru a depăși obstacolele de mai sus, inventatorii au constatat că înlocuirea solvenților organici cu apă purificată a dus la obținerea unui agent de prelucrare îmbunătățit pentru granulațiile umede de Letermovir amorf izolat.

55 Astfel, într-un aspect al invenției apa purificată reprezintă un agent de prelucrare adecvat pentru granulațiile umede de Letermovir în stare amorfă.

Inventatorii au constatat, de asemenea, că Letermovir amorf izolat prin uscarea cu role poate fi prelucrat prin granulare umedă.

Cu toate acestea, din punct de vedere tehnic, se preferă o granulare uscată a Letermovirului amorf, izolat, deoarece nu este necesară uscarea suplimentară, care poate afecta, de asemenea, proprietățile fizico-chimice și stabilitatea de Letermovirului.

5

Prin urmare, într-un alt aspect al invenției formele preparative farmaceutice solide, descrise aici, conțin Letermovir amorf izolat cu ajutorul unui uscător cu role, care este prelucrat în continuare prin granulații uscate ale acestuia.

10

Cu toate acestea, în descriere se preferă Letermovirul în calitate de IFA în stare amorfă, obținut prin precipitare pentru prelucrarea ulterioară în contextul invenției.

15

În special, inventatorii au descoperit că Letermovirul precipitat prezintă proprietăți benefice pentru a obține amestecuri omogene ale acestuia în timpul procesului de uscare, însoțit de compactare pentru tabletare.

De aceea, într-un alt aspect al invenției granulațiile uscate farmaceutice descrise în prezenta conțin Letermovir precipitat.

20

Forme preparative galenice de Letermovir uscat cu role și precipitat

Specialistul în domeniu cunoaște că însuși procesul de izolare a compușilor amorfii influențează proprietățile de tabletare ulterioară în timpul fabricării.

25

În cele ce urmează, unii parametri se pot deosebi ușor de formele preparative farmaceutice solide așa cum se descrie aici. Cu toate acestea, un specialist în domeniu cunoaște astfel de variații. Astfel, un specialist în domeniu înțelege că următoarele aspecte sunt doar aspecte preferate; cu toate acestea, invenția nu se va limita la asemenea aspecte concrete.

30

Pe lângă Letermovirul izolat, care este în stare amorfă, formele preparative farmaceutice solide conform prezentei invenții conțin unul sau mai multe ingrediente acceptabile farmaceutic denumite excipienți. Excipienții obișnuiți includ, printre altele, materiale de umplere, diluanți, lianți, lubrifianți, agenți de alunecare, agenți de dezintegrare, solvenți, formatori de peliculă, plastifianți, pigmenți, și agenți antioxidanți. Toți excipienții ca parte a prezentei invenții sunt fie de origine sintetică sau vegetală, nu sunt de origine animală sau umană.

35

Toți excipienții enumerați care sunt potențial utilizați la fabricarea formelor preparative farmaceutice solide de Letermovir amorf în calitate de IFA prezentate aici sunt bine cunoscuți și utilizați pe scară largă la fabricarea formelor de dozare farmaceutică (de ex. tablete sau capsule comprimate) utilizând procedee farmaceutice convenționale, inclusiv granularea și compactarea.

40

Intr-un alt aspect al prezentei invenții formele preparative farmaceutice solide conform prezentei invenții cuprind unul sau mai mulți excipienți sau o combinație a acestora selectați din grupul ce constă din celuloză microcristalină, copovidonă, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, povidonă (cunoscută, de asemenea, sub denumirea de polivinilpirolidonă, polividonă sau PVP), lactoză, zaharoză, manitol, amidon (inclusiv amidon pregelatinizat), talc, hidroxipropilceluloză, hidroxipropil metilceluloză (cunoscut, de asemenea, sub denumirea de hipromeloză sau HPMC), amidonglicolat de sodiu, hidrogenfosfat dihidrat de calciu (cunoscut, de asemenea, sub denumirea de fosfat dibazic de calciu), trietil citrat, acid metacrilic - copolimeri metilmetacrilat, alcool polivinilic, stearat de magneziu, macrogol, copolimer grefat cu poli(vinilalcool), polivinil acetat, copolimeri ai acidului metacrilic/etil acrilat.

50

55

Intr-un aspect preferat, formele preparative farmaceutice solide cuprind Letermovir în stare amorfă în calitate de IFA cu o cantitate de 20,0%...70,0% (g/g), povidonă cu o cantitate de 1,0%...30,0% (g/g), croscarmeloză sodică cu o cantitate de 1,0%...30,0% (g/g), celuloză microcristalină cu o cantitate de 10,0%...90,0% (g/g), dioxid de siliciu coloidal anhidru cu o cantitate de 0,1%...10,0% (g/g), și stearat de magneziu cu o cantitate de 0,01%...10,0% (g/g).

Intr-un aspect preferat în mod special, formele preparative farmaceutice solide cuprind Letermovir în stare amorfă în calitate de IFA cu o cantitate de 30,0%...50,0% (g/g), povidonă cu o cantitate de 2,0%...10,0% (g/g), croscarmeloză sodică cu o cantitate de 2,0%...10,0% (g/g),

celuloză microcristalină cu o cantitate de 20,0%...70,0% (g/g), dioxid de siliciu coloidal anhidru cu o cantitate de 0,5%...5,0% (g/g), și stearat de magneziu cu o cantitate de 0,1%...5,0% (g/g).

5 În plus, într-un alt aspect al invenției, formele preparative farmaceutice solide ce cuprind Letermovir în stare amorfă pot fi obținute prin granulare, de preferință granulare umedă.

Intr-un alt aspect al invenției, formele preparative farmaceutice solide ce cuprind Letermovir în stare amorfă pot fi obținute prin compactare cu role/ granulare uscată.

10 Într-un alt aspect al invenției, formele preparative farmaceutice solide ce cuprind Letermovir în stare amorfă pot fi obținute prin comprimare directă.

15 Letermovir amorf precipitat preparat prin granulare uscată reprezintă o variantă de realizare preferată a prezentei invenții.

In special, inventatorii au descoperit că a fost posibilă o granulare cu soluție de apă purificată/povidonă. Datele de dizolvare corespunzătoare au relevat o dizolvare a Letermovirului > 50% în decurs de 30 minute.

20 Prin urmare, într-un alt aspect al invenției este prevăzută o formă preparativă farmaceutică solidă de Letermovir în stare amorfă obținută prin uscare cu role care este prelucrată în continuare cu un amestec de apă purificată/povidonă ca agent de prelucrare pentru granularea umedă, având o dizolvare > 50% în decurs de 30 minute, preferabil > 60% în decurs de 30 minute, mai preferabil > 70% în decurs de 30 minute, chiar mai preferabil > 80% în decurs de 30 minute, cel mai preferat > 90% în decurs de 30 minute.

30 Într-un alt aspect al invenției este prevăzută o formă preparativă farmaceutică solidă de Letermovir în stare amorfă obținută prin precipitare și prelucrată în continuare cu un amestec de apă purificată/povidonă ca agent de prelucrare pentru granularea umedă, având o dizolvare > 50% în decurs de 30 minute, preferabil > 60% în decurs de 30 minute, mai preferabil > 70% în decurs de 30 minute, chiar mai preferabil > 80% în decurs de 30 minute, cel mai preferat > 90% în decurs de 30 minute.

35 În plus, inventatorii au descoperit că dizolvarea formelor preparative farmaceutice solide de Letermovir precipitat în stare amorfă, care este preparat ulterior prin granulare uscată este îmbunătățită prin adăugarea agenților de dezintegrare.

40 În special, croscarmeloza sodică mărită ca agent de dezintegrare, cantitatea căreia a fost mărită de la 3% obișnuite până la 5%, a îmbunătățit dizolvarea Letermovirului amorf într-o formă preparativă de tabletă experimentală pentru administrarea orală, și a permis astfel dizolvarea > 50% în decurs de 30 minute, preferabil > 60 % în decurs de 30 minute, mai preferabil > 70% în decurs de 30 minute, chiar mai preferabil > 80% în decurs de 30 minute, cel mai preferat > 90% în decurs de 30 minute.

45 Astfel, într-un alt aspect al invenției, formele preparative farmaceutice solide de Letermovir amorf, care conțin croscarmeloză sodică cu cel puțin 4%, preferabil cel puțin 5% în forma preparativă farmaceutică solidă prezintă dizolvare > 50% în decurs de 30 minute, preferabil > 60% în decurs de 30 minute, mai preferabil > 70% în decurs de 30 minute, chiar mai preferabil > 80% în decurs de 30 minute, cel mai preferat > 90% în decurs de 30 minute.

50 Prin urmare, din motive galenice cunoscute specialistului în domeniu, raportul celulozei microcristaline în calitate de agent de umplere/liant trebuie să fie redus pentru a se ajusta croscarmelozei sodice mărite.

55 Într-un alt aspect al invenției, formele preparative farmaceutice solide conform prezentei invenții conțin Letermovir în stare amorfă într-o cantitate de cel puțin 5%, preferabil cel puțin 15%, mai preferabil cel puțin 30%, chiar mai preferabil cel puțin 40%.

5 Intr-un alt aspect al invenției Letermovirul amorf izolat se conține în formele preparative farmaceutice solide pentru administrare orală într-o cantitate de 20...500 mg, preferabil într-o cantitate de 120...280 mg, cel mai preferat într-o cantitate de 240 mg sau mai mare de 240 mg.

Intr-un alt aspect, obiectul invenției reprezintă comprimate acoperite cu peliculă conținând 15 Letermovir amorf în diferite concentrații ale dozei, și anume 5 mg, sau 20 mg, sau 30 mg, sau 60 mg, sau 120 mg, sau 240 mg de Letermovir, sau > 240 mg de Letermovir. Concentrațiile de doze diferite menționate nu ar trebui să fie înțelese ca limitând concentrațiile dozelor. Orice altă concentrație a dozei administrabilă în mod rezonabil unui subiect este, de asemenea, cuprinsă de domeniul de aplicare al prezentei invenții.

În descriere datele de dizolvare respective se bazează pe testarea dizolvării cu ajutorul metodei farmacopeii europene 2.9.3, Aparat 2, cu o viteză a paletelor de 50 rpm la $37.0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ în mediu de 1000 ml 0,1 N HCl / 0,2% lauril sulfat de sodiu și măsurându-se prin CLIP cu fază inversă la intervalul de timp 15, 30, și 45 minute după cum urmează:

Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm,
10 μ m

Lungimea undei de detectare:	256 nm
Timpul aproximativ de execuție:	4 min
Timpul aproximativ de retenție:	1,3 min
Temperatura coloanei:	40°C
Volumul de injectare:	20 µl
Debitul:	1,5 ml/min
Faza mobilă:	Soluție tampon

Un alt obiect al prezentei invenții reprezintă formele preparative galenice stabile pe termen lung de Letermovir amorf pentru administrare orală. Prin formele preparative galenice conform invenției materialul de Letermovir amorf precipitat prezintă stabilitate fizică și chimică în timpul depozitării la 25°C și 60% umiditate relativă timp de cel puțin 36 de luni.

Prin urmare, într-un al **treilea aspect important** al prezentei invenții, Letermovirul amorf izolat este stabil din punct de vedere fizic și chimic în formele preparative galenice descrise în prezenta timp de cel puțin 36 luni de depozitare la 25°C și 60% umiditate relativă.

In cel de-al **patrulea aspect important** al prezentei invenții formele preparative galenice descrise în prezenta care conțin Letermovir amorf sunt destinate fabricării de medicamente pentru administrare orală unui subiect pentru profilaxia sau într-o metodă de tratament al infecțiilor virale. Indicațiile specifice care trebuie abordate prin formele preparative farmaceutice solide descrise în prezenta, conținând Letermovir amorf în calitate de IFA, sunt selectate din grupa ce constă din infecțiile cu CMVU la un subiect, în special infecțiile cu CMVU la un subiect având sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), pneumonită cauzată de CMVU, encefalită cauzată de CMVU, precum și infecția gastrointestinală și sistemică cauzată de CMVU, infecțiile cu CMVU la nou-născuți și copii, infecția acută cu CMVU la femei gravide, infecția cu CMVU la pacienții cu cancer imunodeprimați, și pacienții cu cancer pozitivi la CMVU pentru a aborda progresia tumorii mediată de CMVU (a se vedea J. Cinatl, et al., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

Intr-un alt aspect al invenției formele preparative farmaceutice solide descrise în prezenta, care conțin Letermovir amorf în calitate de IFA, sunt destinate fabricării de medicamente pentru administrare orală unui subiect pentru profilaxie sau într-o metodă de tratament al bolilor cauzate de virusuri din grupul *Herpesviridae*.

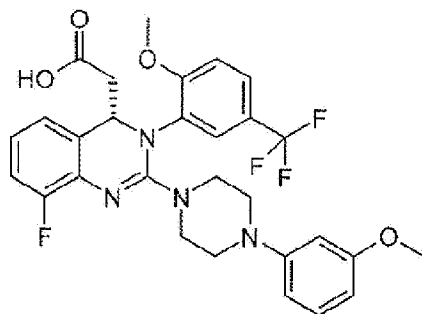
Intr-un alt aspect al invenției formele preparative farmaceutice solide descrise în prezenta, care conțin Letermovir amorf în calitate de IFA, sunt destinate utilizării în combinație cu alte ingrediente active antivirale, cum ar fi Valganciclovir, Ganciclovir, Valacyclovir, Acyclovir, Foscarnet, Cidofovir și derivați ai acestora într-o metodă de tratament a infecțiilor virale, în special a infecțiilor CMVU.

Un alt obiect al prezentei invenții este utilizarea formelor preparative farmaceutice solide descrise în prezenta, care conțin Letermovir amorf în calitate de IFA, pentru profilaxia sau într-o metodă de tratament al infecțiilor virale. Indicațiile specifice pentru utilizarea menționată a formelor preparative farmaceutice solide descrise în prezenta, conținând Letermovir amorf în calitate de IFA, sunt selectate din grupul ce cuprinde infecțiile CMVU la un subiect, în special infecțiile CMVU la un subiect ce suferă de SIDA, pneumonită CMVU, encefalită CMVU, precum și infecția CMVU gastrointestinală și sistemică, infecțiile CMVU la nou-născuți și copii, infecția acută CMVU la femeile însărcinate, infecția CMVU la pacienții cu cancer imunodeprimați, și pacienții cu cancer pozitivi la CMVU pentru a aborda progresia tumorii mediată de CMVU (a se vedea J. Cinatl, et al., FEMS Microbiology Reviews 2004, 28, 59-77).

O altă variantă de realizare a prezentei invenții reprezintă utilizarea formelor preparative farmaceutice solide descrise aici, care conțin Letermovir amorf în calitate de IFA pentru profilaxie sau într-o metodă de tratament a bolilor cauzate de virusuri din grupa *Herpesviridae*.

În context cu cele menționate mai sus, obiectul preferat în mod special al prezentei invenții este prezentat prin următoarele variante de realizare numerotate consecutiv și interdependente:

1. Letermovir conform Formulei (I),



Formula (I),

care este în stare amorfă și adecvat pentru utilizare în formele de dozare orală, solide, în care Letermovirul menționat se caracterizează printr-o

i) suprafață specifică de cel puțin $1 \text{ m}^2/\text{g}$ atunci când este supus unei analize a suprafeței specifice BET

și/sau

ii) valoare medie a distribuției granulometrice de maximum $10 \text{ }\mu\text{m}$, atunci când se supune unei analize a distribuției granulometrice.

2. Letermovir conform variantei de realizare 1, unde conform pct. i) analiza suprafeței specifice BET se caracterizează prin următorul parametru:

Principiul: Adsorbția azotului la 77 K; metoda conform Brunauer, Emmett and Teller

Metoda: metodă volumetrică; (metoda II) conform Farm. Amer. <846>

Instrumentul: Tristar 3000 / VacPrep 061 (Micromeritics)

Masa probei: aproximativ 1,5 – 2,5 g

Prepararea probei: degazare timp de 2 ore la 40°C sub vid; vid final < 2,7 Pa

Intervalul de presiune p/p0: 0,05 – 0,15; 3 puncte de date.

- 5 **3.**Letermovir conform variantei de realizare 1 sau 2, unde conform pct. ii) analiza distribuției granulometrice sus-menționate se caracterizează prin următorul parametru:
 Dispozitiv: Mastersizer 2000 cu dispersie uscată
 Modul: Fraunhofer; cantitatea cântărită; 0,3 – 0,4 g
 Timpul de măsurare: 20 secunde
 10 Timpul inițial: 6 secunde
 Limitele de obturare: 0,5 până la 6%
 Tavă pentru probe: microvolum; sită mică cu bile
 Viteza de alimentare: 45 – 55%
 Presiune dispersivă: 2,5 bari;
 15 unde sunt efectuate patru analize independente și se face media rezultatelor.
- 4.**Letermovir conform uneia dintre variantele de realizare precedente, unde starea amorfă menționată se caracterizează prin conținut cristalin/semnal nedetectabil în limita de detecție de 2%, atunci când Letermovirul menționat este determinat prin oricare dintre cele trei metode XRPD
 20 standard i), ii), sau iii):
 unde în i) O probă de pulbere Letermovir este preparată pe un suport rotativ de probe, cu o suprafață efectivă de 1,9 mm (în diametru); difractograma pe pulbere este înregistrată cu ajutorul unui difractometru de pulbere Bruker D8 Advance echipat cu un detector LynxEye PSD și Ni β-filtru folosind radiația CuKα operată la 40 kV și 30 mA; și
 25 măsurarea se face cu ajutorul mărimii pasului de 0,06 ° cu un timp al pasului de 0,5 s;
 unde în ii) Se utilizează un difractometru de pulbere Siemens D5000 echipat cu un monocromator de grafit secundar folosind radiația CuKα operată la 40 kV și 30 mA; suprafața efectivă constituie 6 x 10 mm; și măsurarea se face cu ajutorul unei mărimi a
 30 pasului de 0,02° cu un timp al pasului de 2 s;
 unde în iii) Se utilizează un tub cu raze X Seifert DX-Cu8*0,4-S, echipat cu un Monocromator 616.2 Germaniu (111) și un aparat de fotografiat a plăcilor de imagistică Guinier G670 de la compania Huber, folosind radiația CuKα, operată la 40 kV și 30 mA
 35 intr-un interval de scanare de 0° < 2Θ < 100° și o lățime a pasului de δ(2Θ) = 0,005°.
- 5.**Letermovir conform uneia dintre variantele de realizare precedente, unde Letermovirul menționat în stare amorfă este amfion având un pI de 5,55.
- 40 **6.**Letermovir conform uneia dintre variantele de realizare precedente, care poate fi obținut prin următorul procedeu:
 a) furnizarea unei soluții organice de Letermovir și
 b1) izolarea Letermovirului respectiv prin uscarea cu role a soluției organice menționate
 intr-un solvent organic volatil, în special acetonă, la o temperatură de 30°C...60°C, în special
 45 40°C...50°C, și uscarea ulterioară a Letermovirului amorf obținut, sau
 b2) izolarea Letermovirului menționat prin precipitarea Letermovirului amorf din solvenți miscibili cu apa, în special acetonă sau acetonitril, în exces de apă în calitate de antisolvent, și filtrarea sau centrifugarea ulterioară a Letermovirului obținut.
- 50 **7.**Letermovir conform variantei de realizare 6, caracterizat prin aceea că procedeul conform etapei b2) are o etapă finală de uscare.
- 8.**Letermovir conform variantei de realizare 6 sau 7, caracterizat prin aceea că Letermovirul obținut în etapa b1) sau b2) este prelucrat prin granularea umedă.
 55 **9.**Letermovir conform variantei de realizare 6 sau 7, caracterizat prin aceea că Letermovirul obținut în etapa b1) sau b2) este prelucrat prin granularea uscată.

10. Letermovir conform uneia din variantele de realizare 6 - 9, caracterizat prin aceea că Letermovirul menționat în stare amorfă nu este izolat prin uscarea prin pulverizare sau evaporarea unei soluții de Letermovir într-un solvent organic.

5 **11.** Letermovir conform uneia din variantele de realizare 6 - 10, caracterizat prin aceea că în etapa b2) Letermovirul menționat în stare amorfă nu este izolat prin precipitare folosind alcoolii, în special metanol, sau etanol, sau folosind THF sau MEK.

10 **12.** Letermovir conform uneia din variantele de realizare precedente, caracterizat prin aceea că Letermovirul respectiv în stare amorfă are un conținut de acetonă sub 5000 ppm sau un conținut de acetonitril sub 410 ppm, și un conținut de apă < 2,0%, atunci când conținutul de acetonă sau acetonitril este determinat prin cromatografia gazoasă statică "headspace", având următoarele condiții de operare:

Aparat	Cromatograf cu gaz, de ex. Agilent 6890	
Coloana	DB-WAXetr: 30 m lungime, 0,32 mm diametrul interior,	
	1 μm grosimea peliculei	
Gaz purtător, debit	Azot, 0,9 ml/min (flux constant)	
	120 kPa presiunea flaconului la dispozitivul de eșantionare cu „headspace”	
Temperatura în injector	250°C	
Viteza de scindare a fluxului	4,5 ml/min	
Detector/temperatura	DIF/250°C	
Gaze de ardere:		
Hidrogen	40 ml/min	
Aer	450 ml/min	
Gaz auxiliar (N ₂)	25 ml/min	
Programul temperaturii în cuptor:		
Temperatura de pornire	40°C	
Timpu de așteptare:	8 min	
Viteza de încălzire	20 K/min	
Temperatura finală	70°C	
Timpu de așteptare:	3 min	
Viteza de răcire	20 K/min	
Temperatura finală	50°C	
Timpu de așteptare:	3 min	
Viteza de încălzire	15 K/min	
Temperatura finală	220°C	
Timpu de așteptare:	3 min	
Perioada de analiză	30,8 min	
15		
Echipament	Aparat de prelevare automată a probelor headspace, de ex. G1888	
Temperatura probelor	100°C	
Temperatura acului	220°C	
Temperatura de transfer	230°C	
Perioada ciclului cromatografiei gazoase	40 min	
Timpu de echilibrare	30 min	
Timpu de echilibrare înainte de I-ul ciclu	1 min	
Numărul de extracții	1	
Agitarea în timpul echilibrării	1 (lentă)	
Timpu supapelor	Timpu de presurizare	0,25 min
	Timpu de umplere a buclelor	0,20 min
	Timpu de echilibrare a buclelor	0,05 min
	Timpu de injectare	0,50 min
Volumul injectărilor	1 ml;	

și când conținutul de apă menționat este determinat de Farm. Eur. 2.5.12.

13. Procedeu de obținere a Letermovirului conform uneia din variantele de realizare 1 - 5 cuprinzând următoarele etape:

- 5 a) furnizarea unei soluții organice de Letermovir și
b1) izolarea Letermovirului respectiv prin uscarea cu role a soluției organice menționate într-un solvent organic volatil, în special acetonă, la o temperatură de 30°C...60°C, în special 40°C...50°C, și uscarea ulterioară a Letermovirului amorf obținut, sau
b2) izolarea Letermovirului menționat prin precipitarea Letermovirului amorf din solvenți miscibili cu apa, în special acetonă sau acetonitril, în exces de apă în calitate de antisolvent, și
10 filtrarea sau centrifugarea ulterioară a Letermovirului obținut.

14. Procedeu conform variantei de realizare 13 ce cuprinde în plus o etapă finală de uscare după etapa b2).

15 **15.** Procedeu conform variantei de realizare 13 sau 14 ce cuprinde în plus etapa de prelucrare a Letermovirului obținut în etapa b1) sau b2) prin granulare umedă.

20 **16.** Procedeu conform variantei de realizare 13 sau 14 ce cuprinde în plus etapa de prelucrare a Letermovirului obținut în etapa b1) sau b2) prin granulare uscată.

17. Procedeu conform uneia din variantele de realizare 13 - 16, unde precipitarea în etapa b2) nu este efectuată folosind alcoolii sau folosind THF sau MEK.

25 **18.** Formă preparativă farmaceutică solidă cuprinzând Letermovir în stare amorfă, unde forma preparativă farmaceutică solidă menționată este administrabilă oral.

30 **19.** Formă preparativă farmaceutică solidă conform variantei de realizare 18, cuprinzând Letermovir în stare amorfă după cum este descris în oricare din variantele de realizare 1 - 12.

20. Formă preparativă farmaceutică solidă conform variantei de realizare 18, cuprinzând Letermovir obținut din metoda descrisă în oricare din variantele de realizare 13 - 17.

35 **21.** Formă preparativă farmaceutică solidă conform variantei de realizare 20, unde Letermovirul este izolat conform etapei b1) din varianta de realizare 13 și este prelucrat conform variantei de realizare 15.

40 **22.** Formă preparativă farmaceutică solidă conform variantei de realizare 20, unde Letermovirul este izolat conform etapei b2) din varianta de realizare 13 și este prelucrat conform variantei de realizare 16.

45 **23.** Formă preparativă farmaceutică solidă conform uneia din variantele de realizare 18 - 20, care este eficientă pentru a obține o biodisponibilitate absolută de $70\% \pm 30\%$ a Letermovirului atunci când se administrează pe cale orală în forma preparativă menționată cuprinzând cel puțin 5 mg de Letermovir în stare amorfă.

50 **24.** Formă preparativă farmaceutică solidă conform variantei de realizare 23, care este eficientă pentru a obține o biodisponibilitate absolută de $70\% \pm 30\%$ a Letermovirului atunci când se administrează pe cale orală în forma preparativă menționată cuprinzând ≥ 240 mg de Letermovir în stare amorfă.

55 **25.** Formă preparativă farmaceutică solidă conform variantei de realizare 23 sau 24, care cuprinde în plus povidonă, croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru și stearat de magneziu.

26. Formă preparativă farmaceutică solidă conform variantei de realizare 25, unde Letermovirul menționat în stare amorfă este cuprins într-o cantitate de 30,0%...50,0% (g/g), povidona menționată este cuprinsă într-o cantitate de 2,0%...10,0% (g/g), croscarmeloza sodică menționată este cuprinsă într-o cantitate de 2,0%...10,0% (g/g), celuloza microcristalină

5 **27.** Formă preparativă farmaceutică solidă conform variantelor de realizare 25 sau 26, cuprinzând croscarmeloză sodică în calitate de agent de dezintegrare într-o cantitate de cel puțin 4,0% (g/g).

15 **29.** Formă preparativă farmaceutică solidă conform uneia din variantele de realizare 18 - 28, unde o soluție de arginină, în special o soluție de L-arginină nu este cuprinsă în forma preparativă farmaceutică menționată.

20

31. Formă preparativă farmaceutică solidă conform uneia din variantele de realizare 18 - 30, caracterizată prin aceea că Letermovirul în stare amorfă prezintă o dizolvare > 50% în decurs de 30 minute, preferabil > 60% în decurs de 30 minute, mai preferabil > 70% în decurs de 30 minute, chiar mai preferabil > 80% în decurs de 30 minute, cel mai preferat > 90% în decurs de 25 30 minute.

30 Condițiile de operare CLIP:
Coloana: Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm, 10 μ m

Faza mobilă: Soluție tampon pH 4.0/Acetonitril; 55/45 v/v.

40 (3) soluție tampon pH 6.8 sau lichid intestinal simulat conform Farm. amer. fără enzime.

Condițiile de operare CLIP:

Lungimea undei de detectare: 235 nm

Temperatura coloanei:	40°C
Volumul de injectare:	15 µl
Debitul:	1,0 ml/min
Timpul de execuție:	30 min.

34. Formă preparativă farmaceutică solidă conform uneia din variantele de realizare 18 - 33 pentru utilizarea într-un procedeu pentru profilaxia sau procedeu de tratament al bolilor asociate cu grupa *Herpesviridae*, preferabil asociate cu citomegalovirus (CMV), chiar mai preferabil asociată cu citomegalovirusul uman (CMVU).

35. Formă preparativă farmaceutică solidă conform exemplului de realizare 34 pentru utilizarea într-un procedeu de profilaxie sau procedeu de tratament al bolilor selectate din grupa ce cuprinde infecțiile cu CMVU la un subiect, în special infecțiile cu CMVU la un subiect ce suferă de SIDA, pneumonită cauzată de CMVU, encefalită cauzată de CMVU, precum și infecția gastrointestinală și sistemică cauzată de CMVU, infecțiile cu CMVU la nou-născuți și copii, infecția acută cu CMVU la femeile însărcinate, infecția cu CMVU la pacienții cu cancer imunodeprimați, și pacienții cu cancer pozitivi la CMVU pentru a aborda progresia tumorilor mediate de CMVU.

Intr-un alt aspect al invenției Letermovirul în stare amorfă este stabil pe termen lung în ceea ce privește menținerea stării amorse fără prelucrare sub formă de dispersie solidă sau extrudare a substanței topite timp de cel puțin 36 de luni de păstrare la temperatura camerei 25°C și umiditatea 60%.

În conformitate cu invenția "solvenții volatili" sunt selectați din grupul ce constă din metanol, etanol, acetonitril, diclorometan și MTBE.

În conformitate cu invenția "anti-solventul" este apa.
În conformitate cu invenția, "solventul organic" este selectat din grupul ce constă din acetonitril, și acetona.

Definiții

Termenul "amorf" în contextul prezentei invenții pentru Letermovir solid semnifică caracteristica că nu este prezentă o ordine îndepărtată a unităților moleculare învecinate, în timp ce omologii lor cristalini au o ordine îndepărtată bine definită. Astfel, Letermovirul amorf are două caracteristici; a) proprietățile mecanice, termice, electrice, și chimice ale Letermovirului sunt independente de direcția măsurării în substanță (izotropie), și b) odată cu creșterea temperaturii, Letermovirul se înmoaie și atinge starea lichidă doar treptat, acest lucru înseamnă că nu există punct de topire definit în starea amorfă.

În consecință, Letermovirul este în stare amorfă, atunci când nu prezintă un conținut cristalin/semnal detectabil, atribuit Letermovirului testat, atunci când este analizat printr-o metodă cristalografică adecvată.

Prin urmare, în descriere expresiile "amorf, formă amorfă, stare amorfă" în contextul prezentei invenții semnifică un material care nu prezintă un indiciu de cristalinitate în limita de detectare de 2% prin utilizarea metodelor XRPD standard și astfel nu prezintă un conținut cristalin/semnal detectabil atunci când este analizat printr-o metodă cristalografică adecvată. De obicei, se utilizează difracția pe pulbere cu raze X (XRPD) pentru a determina conținutul cristalin al materialului în conformitate cu invenția. Trei metode exemplificative de analiză sunt descrise mai jos, dar fără a se limita la:

a) Proba se prepară pe un suport rotativ, cu o suprafață efectivă de 1,9 mm (în diametru). Modelele de difracție pe pulbere au fost înregistrate cu ajutorul unui difractometru pe pulbere Bruker D8 Advance echipat cu detector LynxEye PSD și filtru Ni β folosind radiația CuKα operată la 40 kV și 30 mA. Măsurarea a fost efectuată folosind o mărime a pasului de 0,06° cu un timp a pasului de 0,5 s.

b) S-a utilizat un difractometru pe pulbere Siemens D5000 echipat cu monocromator de grafit secundar folosind radiația $\text{CuK}\alpha$ operată la 40 kV și 30 mA.

Suprafața efectivă constituie 6×10 mm. Măsurarea a fost realizată folosind o mărime a pasului de $0,02^\circ$ cu un timp a pasului de 2 s.

5

c) Un tub cu raze X Seifert DX-Cu8*0,4-S echipat cu un Monocromator 616.2 Germaniu (111) și un aparat Imaging Plate Guinier Camera G670 de la compania Huber folosind radiația $\text{CuK}\alpha$ operată la 40 kV și 30 mA într-un interval de scanare de $0^\circ < 2\Theta < 100^\circ$ și o lățime a pasului de $\delta(2\Theta) = 0,005^\circ$.

10

"Izotropia" proprietăților este, de asemenea, o caracteristică a stării policristaline. Aceasta, totuși, se caracterizează printr-o temperatură de fuziune strict definită, iar acest fapt justifică separarea ei de starea amorfă a Letermovirului. Deosebirea structurală dintre starea amorfă și cea de cristal poate fi ușor observată pe diagramele de raze X obținute de ex. prin metodele XRPD descrise mai sus. Razele X monocromatice împrăștiate pe cristale formează un tablou de difracție care constă din vârfuri distincte nu reprezintă o caracteristică a stării amorse.

15

Așa cum s-a menționat mai sus, caracteristicile Letermovirului amorf rezultă din absența ordinii îndepărtate. În schimb, o astfel de ordine îndepărtată este prezentă în cristale, care prezintă periodicitate strictă în toate direcțiile unuia și aceluiași element structural, de ex. atom, grupare atomică, moleculă, etc., prin sute și mii de perioade. În același timp, Letermovirul în stare amorfă posedă o ordine apropiată.

20

În contextul prezentei invenții "ordine apropiată" semnifică regularitate în poziția particulelor învecinate de Letermovir, adică ordinea observată la distanțe comparabile cu dimensiunile moleculare când este măsurată prin gradientul câmpului electric pe un nucleu sondă de Letermovir. Odată cu distanța această concordanță se diminuează, și dispare după 0,5-1 nanometri. Ordinea apropiată este, de asemenea, caracteristică pentru lichide, dar în cazul lichidelor există un schimb intens de poziții între particulele învecinate; cu toate acestea, acest schimb este intarziat de creșterea vâscozității Letermovirului. Vâscozitatea Letermovirului în conformitate cu invenția poate fi determinată prin viscozimetre și/sau reometre cunoscute unui specialist în domeniu.

25

Expresiile "amfion, proprietăți amfionice, și amfion" în contextul prezentei invenții pentru Letermovir în calitate de IFA înseamnă că o moleculă de Letermovir este o moleculă neutră având o sarcină electrică pozitivă și negativă în diferite locații ale aceleiași molecule. În consecință, Letermovirul în calitate de IFA are o sarcină, care se schimbă odată cu pH, când este măsurată într-un câmp electric. Astfel, Letermovirul migrează într-un câmp electric și direcția de migrare depinde de sarcina netă pe care o au moleculele. Sarcina netă este influențată de valoarea pH-ului. Letermovirul are o valoare fixă a punctului izoelectric (pI) fiind valoarea pH-lui la care numărul de cationi este egal cu cel de anioni. În acest punct (pI = 5.55) sarcina electrică netă a Letermovirului este întotdeauna zero.

30

35

40

Termenii "dizolvare, proprietăți de dizolvare" semnifică procesul sau caracteristica prin care un solid, lichid sau gaz formează o soluție într-un solvent. Pentru dizolvarea substanțelor solide, procesul de dizolvare poate fi explicat ca descompunerea structurii cristaline în ioni individuali, atomi sau molecule și transportarea acestora în solvent. Peste totenergia liberă trebuie să fie negativă pentru ca dizolvarea netă să aibă loc.

45

În descriere expresia "dizolvare suficientă" în contextul Letermovirului amorf în conformitate cu invenția se referă la dizolvarea $> 50\%$ în 30 minute, preferabil dizolvarea $> 60\%$ în 30 de minute, mai preferabil dizolvarea $> 70\%$ în 30 de minute, chiar mai preferabil dizolvarea $> 75\%$ în 30 de minute, chiar mai preferabil dizolvarea $> 80\%$ în 30 de minute, chiar mai preferabil dizolvarea $> 85\%$ în 30 de minute, cel mai preferat dizolvarea $> 90\%$ în 30 de minute atunci când se testează dizolvarea cu ajutorul metodei 2.9.3 Farm. Eur., Aparatul 2, cu o viteză a paletei de 50 rpm la $37.0^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ în mediu de 1000 ml 0,1 N HCl / 0,2% lauril sulfat de sodiu și măsurându-se prin CLIP cu faza inversă la intervalul de timp 15, 30, și 45 minute după cum urmează:

50

55

Condițiile de operare CLIP:

Coloana:

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

Lungimea unde de detectare: 256 nm

Timpul aproximativ de execuție: 4 min

Timpul aproximativ de retenție:	1,3 min
Temperatura coloanei:	40°C
Volumul de injectare:	20 µl
Debitul:	1,5 ml/min
Faza mobilă:	Soluție tampon pH 4.0/Acetonitril; 55/45 v/v.

Dimpotrivă, "solubilitate" reprezintă proprietatea unui solid, lichid, sau a unei substanțe chimice gazoase numită solvat de a se dizolva într-un solid, lichid, sau solvent gazos pentru a forma o soluție omogenă de solvat în solvent. Solubilitatea unei substanțe depinde în mod fundamental de solventul utilizat, precum și de temperatură și presiune. Gradul de solubilitate a unei substanțe într-un solvent specific este măsurat ca concentrația saturației, când adăugarea unei cantități mai mari de solvat nu mărește concentrația soluției. Solubilitatea nu trebuie confundată cu capacitatea de a dizolva sau lichefia o substanță, deoarece soluția ar putea apărea nu numai din cauza dizolvării, ci și din cauza unei reacții chimice. Solubilitatea nu depinde, de asemenea, de dimensiunea particulelor sau alți factori cinetici; datorită timpului suficient, chiar și particulele mari se vor dizolva în cele din urmă.

Termenul "biodisponibilitate" semnifică, în general, o subcategorie de absorbție și este fracțiunea unei doze administrate de Letermovir care atinge circulația sistemică, una dintre principalele proprietăți farmacocinetice a medicamentelor. Prin definiție, atunci când un medicament este administrat intravenos, biodisponibilitatea acestuia este de 100%. Cu toate acestea, atunci când un medicament este administrat prin alte căi (cum ar fi pe cale orală), biodisponibilitatea acestuia se micșorează, în general, (din cauza absorbției incomplete și metabolismului la primul pasaj) sau poate varia de la o persoană la alta. Biodisponibilitatea este unul dintre instrumentele esențiale în farmacocinetică, deoarece biodisponibilitatea trebuie să fie luată în considerare la calculul dozelor pentru căile de administrare neintravenoase.

În contextul Letermovirului amorf în calitate de IFA conform prezentei invenții, expresia "biodisponibilitate suficientă" înseamnă că Letermovirul amorf în formele preparative farmaceutice solide conform invenției prezintă o biodisponibilitate absolută (F) de 30...95%, preferabil 50...95%, mai preferabil 60...95%, atunci când se administrează în forme de dozare orală. Cu alte cuvinte, expresia înseamnă, de asemenea, că formele preparative farmaceutice solide, stabile chimic, administrabile oral de Letermovir sau sărurile acceptabile farmaceutic, solvații sau hidrații acestuia se caracterizează prin biodisponibilitatea absolută (F) a Letermovirului amorf în calitate de IFA în forma preparativă de granulare de > 30%, preferabil > 40%, mai preferabil > 50%, chiar mai preferabil > 70%, chiar mai preferat > 80%, și cel mai preferat > 90%.

Expresia "eliberare imediată sau formă preparativă a comprimatului IR" în contextul prezentei invenții se referă, în general, la comprimate și capsule care eliberează Letermovir în calitate de IFA într-o perioadă scurtă de timp, în mod tipic mai puțin de 30 de minute. Mai exact, expresia menționată denotă caracteristicile că nu mai puțin de 85% de cantitatea de medicament Letermovir se dizolvă în decurs de 30 de minute folosind Aparatul I Farm. amer. la 100 rpm sau Aparatul II Farm. amer. la 50 rpm într-un volum de 900 ml sau mai puțin din fiecare dintre următoarele medii:

- (1) medii acide, cum ar fi sucul gastric simulat conform Farm. amer. fără enzime;
- (2) soluție tampon pH 4.5; și
- (3) soluție tampon pH 6.8 sau lichid intestinal simulat conform Farm. amer. fără enzime.

În alt mod, produsul Letermovir este considerat ca având o "dizolvare lentă".

Prin urmare, termenul "formă preparativă de comprimat cu eliberare extinsă- sau susținută" în contextul prezentei invenții semnifică comprimate și capsule care eliberează Letermovir în calitate de IFA cu o viteză de eliberare susținută și controlată într-o perioadă de timp. De regulă, comprimatele și capsulele cu eliberare extinsă eliberează ingredientul lor în perioade de 8 ore, 12 ore, 16 ore și 24 de ore când sunt testate cu ajutorul Aparatului I Farm. amer. la 100 rpm sau Aparatului II Farm. amer., așa cum s-a descris anterior.

O "formă de dozare a produsului IR, comprimatului/capsulei IR" se caracterizează ca fiind dizolvată rapid, dacă nu mai puțin de 85% din cantitatea medicamentului etichetat se dizolvă în

decurs de 30 de minute folosind Aparatul I Farm. amer. la 100 rpm sau aparatul II Farm. amer. la 50 rpm într-un volum de 900 ml sau mai puțin din fiecare dintre următoarele medii:

- (1) medii acide, cum ar fi suclic gastric simulat conform Farm. amer. fără enzime;
- (2) soluție tampon pH 4.5; și
- (3) soluție tampon pH 6.8 sau lichid intestinal simulat conform Farm. amer. fără enzime.

Altfel, produsul medicamentos este considerat ca având o dizolvare lentă.

- 10 Termenul "activitate farmaceutică" a Letermovirului semnifică activitatea antivirală împotriva izolatelor CMVU ale persoanei respective, fiind în intervalul de $CE_{50} \pm SD$ de 0,0005 până la $0,005 \pm 0,0001$ până la 0,001.

- 15 Termenul "stabil chimic" în contextul prezentei invenții semnifică rezistența la o puritate de cel puțin 97,0%, preferabil peste 97,0%, cel mai preferabil peste 98,0%, cel mai preferat peste 99,0% de Letermovir în calitate de IFA în formele preparative farmaceutice solide prevăzute. În mod alternativ, expresia "stabil chimic" poate fi caracterizată și prin faptul că cantitatea maximă de degradare în condiții de păstrare obișnuite (5°C - 40°C, 40 - 80% umiditate relativă), impuritățile degradate din IFA constituie mai puțin de 3,0% fracția masică a masei totale inițiale a IFA a acestuia, atunci când forma preparativă menționată este măsurată la un anumit moment de timp printr-o metodă adecvată CLIP ca de exemplu:

- 20 Analiza CLIP în fază inversă cu gradient, utilizată pentru a determina identificarea produsului medicamentos și a produselor de degradare

Condițiile de operare:

Coloana:	Intertsil ODS III 5 μm sau echivalent
Solvent:	Acetonitril/0,1 N HCl; 3 + 7 (v/v)
Eluent A:	Apă, pH 2.40; B: Acetonitril
Lungimea unde de detectare:	235 nm
Temperatura coloanei:	40°C
Volumul de injectare:	15 μl
Debitul:	1,0 ml/min
Timpul de execuție:	30 min.

- 25 Termenul "stabil fizic" în contextul prezentei invenții reflectă conținut cristalin/semnal nedetectabil atribuit IFA, atunci când este analizat printr-o metodă cristalografică adecvată și în plus nici o schimbare semnificativă în distribuția granulometrică și suprafața specifică.

Termenii "pur / purificat" în legătură cu Letermovir în calitate de IFA caracterizează IFA în sensul că nu este contaminat cu

- 30 a) impurități de la degradare sau produse secundare de la reactivi sau etapele de prelucrare de sinteză,
b) solvenți reziduali sau apă ce depășește un anumit interval, adică solvenți reziduali conform orientărilor actuale și <2% apă reziduală în conformitate cu prezenta invenție.

- 35 Totodată, termenii menționați denotă că nu e prezent niciun conținut rezidual de MTBE. În plus, termenii menționați denotă că conținutul de oxid de mesitil nu depășește 800 ppm când este determinat prin

analiza CLIP în fază inversă cu gradient, utilizată pentru a determina identificarea produsului medicamentos și a produselor de degradare

- 40 Condițiile de operare:

Coloana:	Intertsil ODS III 5 μm sau echivalent
Solvent:	Acetonitril/0,1 N HCl; 3 + 7 (v/v)
Eluent A:	Apă, pH 2.40; B: Acetonitril
Lungimea unde de detectare:	235 nm
Temperatura coloanei:	40°C
Volumul de injectare:	15 μl
Debitul:	1,0 ml/min
Timpul de execuție:	30 min.

În acest context, expresia "conținut de impurități acceptabil farmaceutic" în ceea ce privește Letermovirul amorf izolat al invenției înseamnă că Letermovirul amorf astfel obținut se

caracterizează printr-un conținut de oxid de mesitol ≤ 31 ppm, preferabil ≤ 27 ppm, chiar mai preferabil ≤ 23 ppm, cel mai preferat ≤ 10 ppm, atunci când este determinat prin cromatografia gazoasă statică "headspace" după cum se descrie detaliat în varianta de realizare specifică de mai sus cu numărul 12

5 și/sau

un conținut de 3-metoxianilină < 20 ppm, preferabil < 15 ppm, mai preferabil < 10 ppm, chiar mai preferabil < 5 ppm, cel mai preferat $< 1,5$ ppm, în cazul determinării prin cromatografia gazoasă cu următoarele condiții de operare:

Instrumentul		Cromatograf cu gaz, de ex. Agilent 6890
Coloana	DB-1	60 m lungime, 0,25 mm diametrul intern, 1 μ m grosimea peliculei
Gaz purtător, debit		Azot, 1,7 ml/min, flux constant
Raportul de fracționare		1:5
Temperatura în injector		150°C
Programul temperaturii în cuptor		
Temperatura de pornire		70°C
Timpul de așteptare:		5 min
1. Viteza de încălzire		8 K/min
1. Temperatura finală		120°C
Timpul de așteptare		22 min
2. Viteza de încălzire		25 K/min
2. Temperatura finală		300°C
Timpul de așteptare:		2 min
Timpul de analiză		42,45 min
Volumul de injectare		5 μ l
DIF:		
Temperatura		300°C
Gaze de ardere		Hidrogen: 40 ml/min; Aer: 450 ml/min
Gaz auxiliar (N ₂)		25 ml/min
10 Ciclu de purjare		
Gaz purtător, debit		Azot: 2,5 ml/min, flux constant
Raportul de fracționare		1:5
Temperatura în injector		300°C
Programul temperaturii în cuptor		
Temperatura de pornire		300°C
Timpul de așteptare:		15 min
Timpul de analiză		15 min
Volumul de injectare		5 μ l
15	și/sau că nu este prezent un conținut rezidual de MTBE și/sau că $< 2\%$ de apă reziduală este prezentă și/sau că sub 5000 ppm de acetonă reziduală este prezentă și/sau că sub 410 ppm de acetonitril rezidual este prezent, atunci când se determină prin metodele respective după cum s-a menționat mai sus.	
20	Termenul "metastabil" în contextul Letermovirului amorf semnifică o stare chimică de captare temporară a energiei sau o etapă intermediară oarecum stabilă a unui sistem, energia căruia poate fi pierdută în cantități diferite.	
	Termenul "puritate chirală" în contextul Letermovirului amorf semnifică $> 99\%$ de Letermovir prezent într-o formă enantiomerică a sistemului R/S, atunci când este determinată prin Analiza CLIP chirală:	
	Condițiile de operare:	
	Coloana:	Chiralpak AD-H, 5 μ m; 250 x 4,6 mm
	Faza mobilă:	Se amestecă 900 ml de n-heptan cu 100 ml de 2-propanol și cu 10 ml de dietil amină
	Izocratic:	50 min

Lungimea unde de detectare:	detectarea UV 260 nm, BW +/- 4 nm
Temperatura coloanei:	45°C
Volumul de injecare:	20 µl
Debitul:	1,0 ml/min

Expresia "limite acceptabile de solvenți reziduali" semnifică cantitatea de solvenți reziduali în conformitate cu orientările ICH.

5 Termenul "solvenți reziduali" în ceea ce privește produsele farmaceutice sunt definite aici ca substanțe chimice volatile organice care sunt utilizate sau produse în fabricarea substanțelor medicamentoase sau excipienților, sau în prepararea produselor medicamentoase, ca în cazul substanțelor medicamentoase din cazul prezent bazate pe Letermovir.

10 Solvenții nu sunt îndepărtați complet prin tehnici practice de fabricare. Selectarea corespunzătoare a solvenților pentru sinteza substanței medicamentoase pe baza limitelor acceptabile din punct de vedere toxicologic este crucială pentru preparatele farmaceutice galenice. Dat fiind că nu există niciun beneficiu terapeutic din solvenții reziduali, toți solvenții reziduali trebuie îndepărtați în măsura posibilă pentru a satisface specificațiile produsului, bunele practici de
15 fabricație, sau alte cerințe bazate pe calitate. Produsele medicamentoase nu ar trebui să conțină niveluri mai mari de solvenți reziduali decât pot fi susținute de datele de siguranță.

În conformitate cu invenția, termenul "cea mai mare concentrație a dozei" semnifică preferabil 240 mg - 480 mg de Letermovir.

20 În conformitate cu invenția, termenul "cea mai mare concentrație a dozei" semnifică 240 mg - 360 mg de Letermovir.

25 Expresia "stabil pe termen lung" în contextul prezentei invenții semnifică > 99% puritate de Letermovir pentru păstrarea timp de cel puțin 24 luni la 25°C și 60% umiditate relativă, când se măsoară cu CLIP.

Expresiile "proprietăți fizico-chimice adecvate, proprietăți fizico-chimice" în contextul Letermovirului amorf în conformitate cu prezenta invenție se referă la caracteristicile

- 30 • Comportament electrostatic, distribuție granulometrică și suprafața specifică fiind adecvată pentru procesele de tabletare
- Higroscopicitate limitată pentru a permite prelucrarea în condiții de producere care nu necesită echipament de umiditate controlată
- 35 • Stabilitate chimică în condițiile de păstrare și prelucrare de 25°C și 60% umiditate relativă
- Nu există tendință de cristalizare necontrolată atunci când se determină prin analiza XRPD adecvată.

40 Mai exact, expresiile "proprietăți fizico-chimice adecvate, proprietăți fizico-chimice" includ o suprafață specifică de Letermovir amorf izolat de cel puțin 1 m²/g atunci când Letermovirul izolat conform prezentei invenții este supus unei analize a suprafeței specifice BET descrise mai sus și/sau o valoare medie a distribuției granulometrice (D50 sau d (0,5)) de cel mult 10 µm, preferabil de cel mult 9 µm, când Letermovirul izolat conform prezentei invenții este supus unei analize a distribuției granulometrice așa cum s-a descris mai sus.

45 Expresia "adecvat pentru utilizare în forme solide de dozare orală" în contextul Letermovirului amorf din prezenta invenție înseamnă că Letermovirul amorf izolat are o valoare medie a distribuției granulometrice (DG) de cel mult 10 µm, preferabil de cel mult 9 µm și/sau o suprafață specifică de cel puțin 1 m²/g, preferabil de cel puțin 2 m²/g. Expresia menționată înseamnă, de asemenea, că Letermovirul amorf astfel obținut prin procedeele de izolare conform invenției se caracterizează prin conținuturi de impurități acceptabile farmaceutic, ceea ce înseamnă că Letermovirul amorf astfel obținut se mai caracterizează printr-un conținut de oxid de mesitol <= 31 ppm, preferabil <= 27 ppm, chiar mai preferabil <= 23 ppm, cel mai preferat <= 10 ppm și/sau un conținut de 3-metoxianilină < 20 ppm, preferabil < 15 ppm, mai preferabil < 10 ppm,
50
55 chiar mai preferabil < 5 ppm, cel mai preferat < 1,5 ppm și/sau că nu e prezent un conținut rezidual

de MTBE și/sau că < 2% apă reziduală este prezentă și/sau că sub 5000 ppm acetonă reziduală este prezentă și/sau că sub 410 ppm de acetonitril rezidual este prezent, atunci când impuritățile menționate sunt determinate prin metode respective, după cum s-a descris mai sus.

- 5 In plus, expresia "adekvat pentru utilizare în forme solide de dozare orală" înseamnă, de asemenea, că Letermovirul amorf astfel obținut prin procedee de izolare conform invenției prezintă caracteristici de dizolvare suficientă, semnificând că o dizolvare >50% de Letermovir amorf în 30 de minute, preferabil o dizolvare > 60% în 30 de minute, mai preferabil o dizolvare >70% în 30 de minute, chiar mai preferabil o dizolvare >75% în 30 de minute, chiar mai preferabil o dizolvare > 80% în 30 de minute, chiar mai preferabil o dizolvare >85% în 30 de minute, cel mai preferat o dizolvare >90% de Letermovir amorf în 30 de minute este prezentă atunci când se testează dizolvarea cu ajutorul metodei Farm. Eur. 2.9.3, Aparatul 2, cu o viteză a paletei de 50 rpm la 37.0°C ± 0,5°C în mediu de 1000 ml 0,1 N HCl / 0,2% lauril sulfat de sodiu și măsurându-se prin CLIP cu fază inversă la intervalul de timp 15, 30, și 45 minute după cum urmează:

- 15 Condițiile de operare CLIP:

Coloana:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm, 10 μm
Lungimea unde de detectare:	256 nm
Timpul aproximativ de execuție:	4 min
Timpul aproximativ de retenție:	1,3 min
Temperatura coloanei:	40°C
Volumul de injectare:	20 μl
Debitul:	1,5 ml/min
Faza mobilă:	Soluție tampon pH 4.0/Acetonitril; 55/45 v/v.

- 20 In contextul de mai sus expresia "adekvat pentru utilizare în calitate de preparate farmaceutice administrate pe cale orală" în ceea ce privește Letermovirul amorf caracterizat mai sus care poate fi obținut conform invenției prezente înseamnă că Letermovirul menționat în calitate de IFA este gata pentru a fi preparat direct în formele preparative galenice conform invenției, și astfel pentru a fi administrabil direct în forme solide de dozare orală care sunt utile în metodele de tratament al bolilor virale, în special infecțiile cu citomegalovirusul uman (în continuare CMVU).

- 25 Termenul "clasă farmaceutică" în contextul prezentei invenții înseamnă puritatea și stabilitatea Letermovirului amorf cerută de standardele internaționale actuale în conformitate cu ICH, FDA, și EMEA.

- 30 Termenul "orientarea(ile) ICH" în cadrul domeniului de aplicare a invenției se referă la Conferința internațională privind armonizarea impurităților: Orientarea privind solvenții reziduali Q3C(R5). Obiectivul acestei orientări este de a recomanda cantitățile acceptabile de solvenți reziduali în produsele farmaceutice pentru siguranța pacientului. Orientarea recomandă utilizarea solvenților mai puțin toxici și descrie nivelurile considerate a fi acceptabile toxicologic pentru unii solvenți reziduali. Orientarea se aplică tuturor formelor de dozare și căilor de administrare. Niveluri mai mari de solvenți reziduali pot fi acceptabile în anumite cazuri, cum ar fi pe termen scurt (30 de zile sau mai puțin) sau pentru aplicarea locală.

- 35 "Comprimarea directă" este termenul utilizat pentru a defini procesul prin care amestecurile de pulbere de substanța medicamentoasă și excipienți sunt comprimate direct cu ajutorul unei mașini de tabletare. Nu are loc nici un tratament mecanic al pulberii în afară de procesul de amestecare. Avantajul cel mai evident al comprimării directe este simplitatea sa și economia ulterioară.

- 40 În conformitate cu invenția, "uscarea", sau "etapa de uscarea" poate fi efectuată prin uscarea cu ajutorul unui uscător conic, unui uscător cu tambur sau oricărei alte tehnici adecvate cunoscute specialistului în domeniu.

- 45 Expresia "dimensiunea particulei" care trebuie să fie determinată semnifică, în conformitate cu invenția, diametrul unei particule echivalente, care se crede că este sferică și că are același model de dispersie a luminii ca particula care trebuie să fie determinată. Conform invenției dimensiunea particulei este determinată prin difractometria cu laser. În particular, pentru determinarea dimensiunii particulelor se utilizează un Mastersizer 2000 fabricat de compania Malvern Instruments în conformitate cu invenția.

- 50

Conform invenției, "valoarea D50" sau "valoarea d(0,5)" a distribuției granulometrice descrie dimensiunea particulelor, la care 50% din volumul particulelor au o dimensiune mai mică a particulelor decât dimensiunea particulelor care corespunde valorii D50 (d(0,5)). Acest lucru înseamnă, de asemenea, că 50% din volumul particulelor au o dimensiune mai mare decât valoarea D50 (d(0,5)). Prin urmare, valoarea D90 (d(0,9)) a distribuției granulometrice este definită ca dimensiunea particulelor la care 90% din volumul particulelor au o dimensiune mai mică a particulelor decât dimensiunea particulelor care corespunde valorii D90 (d(0,9)). În mod similar, valoarea D10 (d(0,1)) a distribuției granulometrice este definită, unde 10% din volumul particulelor au o dimensiune mai mică a particulelor decât dimensiunea particulelor care corespunde valorii D10 (d(0,1)).

În conformitate cu invenția "excipienții" utilizați în formele preparative farmaceutice solide au funcția prezentată în tabelul 1 de mai jos:

15 **Tabelul 1: Excipientul / Funcția**

Excipientul	Funcția
celuloză microcristalină	agent de umplere/liant
dioxid de siliciu coloidal anhidru	agent de alunecare
polivinilpirolidon	polimer/liant
croscarmeloză sodică	agent de dezintegrare
stearat de magneziu	lubrifiant
polietilenglicol	plastifiant
hipromeloză	agent de formare a peliculei
oxid de titan	pigment colorant
oxid de fier galben	pigment colorant
apă purificată	agent de prelucrare

Abrevieri

Următoarele abrevieri sunt utilizate în descriere:

- 20 "IFA" semnifică ingredient farmaceutic activ
 "MTBE" semnifică metil *tert*-butil eter, cunoscut, de asemenea, ca eter metil terțiar butilic, este un compus organic cu formula moleculară (CH₃)₃COCH₃. MTBE este un lichid volatil, inflamabil și incolor care nu este ușor solubil în apă.
 "DMF" semnifică dimetilformamidă.
 "DMSO" semnifică dimetilsulfoxid.
 25 "NMP" semnifică N-metil-2-pirolidonă.
 "MEK" semnifică metiletilcetonă.
 "THF" semnifică tetrahidrofuran.
 "XRPD" semnifică difracția pe pulbere a razelor X.
 "CMV" semnifică citomegalovirus.
 30 "Farm.Eur." semnifică Farmacopeea Europeană, care reprezintă o farmacopee, ce cuprinde o gamă largă de substanțe active și excipienți utilizați la prepararea produselor farmaceutice în Europa. Monografiile oferă standarde de calitate pentru toate medicamentele de bază utilizate în Europa. Toate medicamentele vandute în cele 36 de state membre ale Farmacopeii Europene trebuie să corespundă acestor standarde de calitate, astfel încât consumatorii să aibă o garanție pentru produsele obținute din farmacii și de la alți furnizori legali.
 35 "Metoda 2.9.3 conform Farm.Eur." se referă la un test de dizolvare a formelor de dozare solide. Testul se utilizează pentru a determina viteza de dizolvare a ingredientelor active ale formelor de dozare solide (de exemplu, comprimate, capsule și supozitoare).
 "Metoda 2.5.12 conform Farm.Eur." se referă la determinarea semimicro a apei conform 40 01/2005:20512 din Farmacopeea europeană 5.0. Testul se utilizează pentru a determina conținutul de apă al Letermovirului în calitate de IFA în stare amorfă.
 "IPC" semnifică control în timpul procesului de producție.
 "SCDT" semnifică (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succinic acid-metil{(4S)-8-fluor-2-[4-(3-metoxifenil) piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-3,4-dihidrochinazolin-4-il]acetat (1:1).
 45 "DG" semnifică distribuția granulometrică
 "SS" semnifică suprafața specifică

“BET” semnifică metoda Brunauer-Emmett-Teller în ceea ce privește analiza suprafeței specifice

Exemple

5 1) Formă preparativă a Letermovirului amorf cu L-Arginină

Au fost efectuate studii de elaborare a formei preparative inițiale pentru formele de dozare orală ale Letermovirului amorf cu L-arginină. Scopul L-Argininei în forma preparativă de Letermovir amorf este de a spori proprietățile de dizolvare și astfel biodisponibilitatea substanței medicamentoase.

10

Câteva loturi de studiu au fost preparate cu forma preparativă de granulare a L-argininei după cum se arată în tabelul 2.

Tabelul 2: Formă preparativă din testele de dizolvare cu L-arginină

Lotul	1	2	3	4	5
Mărimea lotului (doze)	100	100	200	333	333
Ingredientul	Forma preparativă [mg/doză]				
Letermovir	120	120	120	120	120
L-Arginină	80	80	40	80	80
Hipromeloză (Methocel E5 Premium LV)	-	-	-	112,5	225
Apă	1500	750	750	750	1500
Total (substanțe solide)	200	200	160	312,5	425

15 Mai întâi, s-au efectuat studii de dizolvare pentru a investiga un procedeu de preparare adecvat și o formă preparativă pentru soluția de granulare cu Letermovir. În următoarele teste, au fost explorate setările procedurii pentru o granulare cu forfecare înaltă. Dat fiind că aceasta a dus la obținerea loturilor de comprimate cu perioade de dezintegrare lungă și profiluri cu eliberare lentă, investigația a fost schimbată spre un procedeu de granulare în pat fluidizat. A devenit
20 evident că, în mod surprinzător și neașteptat, acest lucru nu a dus la o îmbunătățire a proprietăților de dizolvare a formei preparative.

1 a) Rezultatele

25 Comportamentul de dizolvare a Letermovirului în testele 1 - 3 cu L-arginină nu a fost ideal din cauza capacității de umectare slabe a substanței medicamentoase. Letermovir plutea pe suprafața soluției.

În plus, soluția a format spumă într-o măsură mică și a căpătat o culoare gălbuie.

30 Perioadele de dizolvare la un pH 1,0 + 0,2% SDS pentru aceste trei teste au fost următoarele:

- 1) 22 minute
- 2) 37 minute
- 3) > 2 ore, respectiv (dizolvarea completă după 2 zile).

35 Vâscozitatea soluțiilor din testele 1 - 3 a crescut după dizolvarea completă. Nu au existat probleme de umectabilitate în timpul dizolvării Letermovirului în soluțiile de L-arginină / hipromeloză în testele 4 și 5. Datorită vâscozității mai mari a soluției, Letermovirul a fost amestecat în soluție fără a pluti la suprafață. Din cauza formării de spumă și captării aerului în soluție nu a fost posibil de a evalua durata de dizolvare a substanței medicamentoase în aceste
40 teste. Atunci când soluțiile au fost lăsate să stea 12 ore, s-a observat că acestea s-au limpezit (au căpătat o culoare gălbuie deschisă).

1 b) Concluzie

Primele trei teste de dizolvare au demonstrat că Letermovirul are proprietăți de umectabilitate slabe în apă. În plus, timpul de dizolvare a Letermovirului în apă depinde de cantitatea de L-arginină și (după cum era de așteptat) de concentrația acesteia în apă.

Prin creșterea vâscozității apoase cu hipomeloză, s-au soluționat problemele de umectabilitate ale Letermovirului. Substanța medicamentoasă nu s-a menținut la suprafața soluției și s-a amestecat imediat în soluție. Cu toate acestea, din cauza formării de spumă și captării aerului în soluția rezultată, timpul de dizolvare a Letermovirului amorf nu a putut fi evaluat.

Testele ulterioare au arătat că concentrația de Letermovir amorf în soluție poate fi mărită de la 16% (120 mg/doză Letermovir în 750 mg/doză apă) până la 24% (120 mg/doză Letermovir în 500 mg/doză apă). În plus, cantitățile de L-arginină și hipomeloză/hidroxipropil celuloză în forma preparativă pot fi reduse. Nu s-a observat o diferență semnificativă în comportamentul de solubilitate a Letermovirului în soluțiile de hipomeloză și hidroxipropil celuloză. Ambele soluții au fost utilizate în experimentele de granulare ulterioare.

Procesul de granulare a fost problematic. Dat fiind că cantitatea de lichid de granulare a fost relativ înaltă pentru a dizolva tot Letermovirul, granulara a fost împărțită în trei etape, pentru a evita riscul de supraumectare a substratului. Ca rezultat al granularii repetate și uscării durității granulelor rezultate după uscare a fost foarte mare, aceasta a împiedicat măcinarea granulelor. Comprimatele manuale a comprimatelor rezultate a dus la obținerea comprimatelor cu duritate adecvată. Cu toate acestea, comprimatele nu s-au dezintegrat în decurs 30 de minute, iar dizolvarea comprimatelor cu pH 1,0 + 0,2% SDS a fost prea lentă.

Pentru a reduce cantitatea soluției de granulare necesară, s-a utilizat etanol și acetonă în calitate de co-solvenți pentru fluidul de granulare. Cu toate acestea, utilizarea acetonei nu a conferit un avantaj semnificativ în prelucrare în comparație cu apa. Încercările de a elimina multiplele etape de uscare și granulare prin creșterea dioxidului de siliciu coloidal anhidru în forma preparativă au fost, de asemenea, fără succes.

S-a folosit un procedeu de granulare in pat fluidizat pentru a elimina etapele multiple de granulare și uscare necesare pentru granulara cu forfecare înaltă a Letermovirului. Granulara a fost realizată fără probleme majore și a fost sub control. Loturile rezultate din teste conțineau cantități diferite de agenți de dezintegrare, însă toate cele trei loturi au avut perioade de dezintegrare (în apă) în intervalul de 12 - 15 minute. Aceste perioade de dezintegrare au fost mai scurte decât perioadele de dezintegrare ale loturilor din teste preparate cu granulare cu forfecare înaltă și dizolvarea a fost mai lentă comparativ cu loturile din teste granulate cu forfecare înaltă.

1 c) Concluzia generală pentru formele preparative de Letermovir amorf cu L-arginină

Elaborarea la scară de laborator a unei forme preparative pentru Letermovir cu L-arginină nu a avut ca rezultat un procedeu și produs cu proprietățile dorite. Dizolvarea loturilor din teste preparate a fost prea lentă pentru un produs medicamentos cu eliberare imediată. Încercările ulterioare de a îmbunătăți dizolvarea prin prelucrare folosind granulara cu forfecare înaltă și prin granulare in pat fluidizat nu au avut succes. L-arginina nu s-a dovedit să aibă un efect pozitiv asupra proprietăților de dizolvare ale Letermovirului. Prin urmare, nu se așteaptă că introducerea L-argininei în formele preparative solide să aibă efecte pozitive asupra biodisponibilității Letermovirului.

2) Solubilitatea Letermovirului

Inventatorii au efectuat un studiu de solubilitate a Letermovirului amorf pentru a investiga starea sa biofarmaceutică prin măsuri standardizate. Inventatorii s-au ghidat de liniile directe ale Sistemului de clasificare biofarmaceutică stabilit (BCS).

Sistemul BCS permite în mare măsură prezicerea etapei de limitare a vitezei în procesul de absorbție intestinală, după administrarea pe cale orală (cf. 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).

Limita solubilității conform BCS se bazează pe cea mai mare concentrație a dozei de produs IR. Cu ajutorul abordării BCS se determină solubilitatea de echilibru a Letemovirului amorf în condiții de pH fiziologic. Profilul pH-solubilitate a Letemovirului amorf a fost determinat la $37 \pm 1^\circ\text{C}$ în medii apoase cu un pH cuprins între 1-7,5. Un număr suficient de condiții pH au fost evaluate pentru a defini cu exactitate profilul pH-solubilitate a Letemovirului amorf. Numărul de condiții pH pentru determinarea solubilității s-a bazat pe caracteristicile de ionizare ale Letemovirului. Au fost realizate minimum trei determinări duplicate a solubilității în fiecare condiție de pH.

În detaliu:

Cea mai mare doză de Letemovir este în mod exemplificativ 240 mg. Când se dizolvă în 250 ml aceasta este egală cu o concentrație de 0,96 mg/ml. Solubilitatea Letemovirului a fost determinată la $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ în soluții tampon standard după agitarea timp de 24 de ore conform FDA – Ghid pentru industrie, Derogarea biodisponibilității in vivo și studii de bioechivalență pentru formele de dozare orală solide cu eliberare imediată bazate pe un sistem de clasificare biofarmaceutică.

Tabelul 3: Solubilitatea Letemovirului în intervalul pH-ului de 1 - 7,5.

pH	Solubilitatea Letemovirului (mg/ml)
1	> 0,9
2,9 ($\text{pK}_{\text{a}1}-1$)	0,8
3,9 ($\text{pK}_{\text{a}1}$)	0,4
4,9 ($\text{pK}_{\text{a}1}+1$)	0,4
7,5	> 1,0

Datele privind solubilitatea Letemovirului sunt prezentate în Tabelul 3 care confirmă că Letemovirul nu poate fi considerat o substanță medicamentoasă extrem de solubilă. Așa cum se arată în Tabelul 3, solubilitatea Letemovirului în intervalul pH-ului de 1 - 7,5 a variat de la 0,4 până la > 1 mg/ml. Aceste date reflectă provocările la care trebuie să se facă față pentru furnizarea Letemovirului amorf în calitate de IFA într-o formă preparativă de comprimate IR administrabilă oral.

3) Izolarea Letemovirului amorf

Pentru tabletarea ulterioară a formelor preparative administrabile oral de Letemovir amorf, în primul rând IFA trebuia să fie izolat în formă amorfă solidă dintr-o soluție organică. În plus, IFA trebuie să fie uscat fără a dăuna proprietăților sale fizice și chimice, fapt ce duce la un conținut de solvent rezidual conform orientărilor actuale ICH.

3 a) Izolarea prin uscare cu role

Un uscător cu role cu vid (GMF Gouda, Type VT2/4.75) a fost utilizat pentru a obține Letemovir amorf de categorie farmaceutică. Uscătorul cu role a avut următoarele specificații:

Diametrul rolelor: 0,2 m

Lungimea rolelor: 0,475 m

Suprafața de încălzire: 0,6 m²

Temperatura: 40 – 65°C, preferabil 60°C

Presiunea: 200 mbar

În detaliu:

Acetonă conținând 30% Letemovir a fost injectată în mărime de aproximativ 1,2 kg/h printr-o fantă reglabilă (cea mai bună executare la 0,15 mm). Din 9,8 kg de soluție de acetonă inițială pot fi obținute 2,35 kg de Letemovir amorf solid. Conținutul de acetonă reziduală a fost între 1,7 și 3%; cu toate acestea, după o etapă de uscare ulterioară, de ex. într-un uscător cu vid sau uscător conic, acetona rămasă poate fi redusă până la < 0,5%.

Suprafața specifică a acestui produs a fost <1 m²/g și a oferit o calitate suficientă a comprimatelor numai prin aplicarea procedurii de granulare umedă.

În următoarea formă preparativă exemplificativă a invenției, Letermovirul amorf izolat prin uscare cu role și prelucrat ulterior prin granulare umedă a prezentat o dizolvare suficientă în conformitate cu invenția, adică > 50% în decurs de 30 de minute.

5

Tabelul 4: Formă preparativă exemplificativă pentru Letermovir amorf uscat cu role

Material – Granulat (umed)	mg/doză
Letermovir (uscat cu role)	30,00
celuloză microcristalină	28,00
dioxid de siliciu coloidal anhidru	0,500
povidonă 25	2,500
apă purificată	25,00
<i>Suma materialului granulat</i>	61,00
Material – Amestec Final	mg/doză
Material granulat umed	61,00
celuloză microcristalină	8,50
dioxid de siliciu coloidal anhidru	1,00
Stearat de magneziu	0,75
<i>Suma amestecului final</i>	75,00

3 b) Izolarea prin precipitare

Se agită un amestec de (2S,3S)-2,3-bis [(4-metilbenzoil)oxi]acid succininc -{ (4S)-8-fluor-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-3,4-dihidrochinazolin-4-il} acid acetic ester metilic (1:1-sare) (30,8 kg), hidrocarbonat de sodiu (16,4 kg) și apă (315 l) cu MTBE (160 l). Se separă fazele obținute și faza organică se tratează cu 35 l de soluție de hidrocarbonat de sodiu de 7%. Se separă fazele obținute din nou și faza organică se tratează cu 125 l de soluție de hidroxid de sodiu de 4%. Amestecul se încălzește în condiții de reflux. Se distilează solutul pentru a-l usca. Conținutul rezidual al reactorului se agită timp de încă 5 ore la 55 - 60°C. La amestec se adaugă sub agitare MTBE (160 l) și apă (65 l) la 22°C. Se separă fazele obținute din nou și faza organică se extrage cu ajutorul unei soluții apoase de clorură de sodiu de 6% (30 l). Se combină fazele apoase și se agită cu apă (25 l) și MTBE (160 l). Se ajustează pH-ul până la 6,5 cu ajutorul acidului clorhidric 1N. Se separă faza organică, se distilează ușor solutul pentru a se usca, iar reziduul se dizolvă în acetonă (aproximativ 75 l). Se face schimbarea solventului spre acetonă prin intermediul a 6 etape de distilare a câte 130 l fiecare. Produsul este ulterior precipitat prin adăugarea solventului rezidual (aproximativ 60 l) în condiții de agitare (61 rpm) într-un exces de apă (492 l) la temperatura camerei. Urmată de centrifugare, produsul izolat se usucă într-un uscător cu vid prevăzut cu o rolă de mărunțire în formă de spirală la 40 - 80°C. Prin această procedură se obține un randament de 16,5 kg de (S)-{8-fluor-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxi-5-trifluormetilfenil)-3,4-dihidrochinazolin-4-il} acid acetic în calitate de compus amorf care corespunde cu 96,4% în teorie.

RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 7,53 (d, ²J = 8,4, 1H), 7,41 (brs, 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 (brs, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,50-3,38 (m, 4H), 2,96-2,75 (m, 5H), 2,45-2,40 (m, 1H) ppm; MS (API-ES-neg.): m/z = 571 [(M-H), 100 %];

Selectarea condițiilor de distilare corespunzătoare înainte de izolarea reală poate reduce la minim un potențial conținut de MTBE rezidual și oxid de mesitil. Pentru a preveni auto-condensarea acetonei în oxid de mesitil, temperatura în timpul schimbului de solvent trebuie să fie menținută la un nivel cât mai mic posibil prin aplicarea vidului (200 mbar) în etapele de distilare.

În special, uscarea completă a Letermovirului umezit cu acetonă în vid duce la atingerea valorilor < 0,5%, conform clasei farmaceutice (orientările ICH) și conținutului de apă reziduală < 2%. Letermovir în calitate de IFA rămâne într-o formă amorfă având o suprafață specifică de 1,2 - 2 m²/g.

Aceste proprietăți permit utilizarea directă a formei preparative pentru comprimate folosind granulara uscată prin compactarea cu role.

3 c) Influența solvenților organici asupra precipitării Letermovirului

45

S-a investigat influența solvenților organici asupra precipitării Letermovirului.

Toate rezultatele descrise în prezenta se bazează pe experimente de laborator relevante.

Schimbul de solvenți și procedura de precipitare a fost simulată folosind Letermovir amorf în calitate de IFA disponibil pe larg și cinci solvenți diferiți în curs de investigare.

5

Alegerea specifică a solvenților organici pentru acest studiu s-a bazat pe următoarele cerințe:

10 A fost aplicată o selecție specifică a solvenților structural neînrușiți pentru a oferi o imagine mai amplă. Solvenții trebuiau să fie miscibili cu apa pentru a se încadra ușor în procesul de precipitare. Au fost investigați doar solvenți relevanți procedurii, adică cei cu toxicitate acceptabilă, volatilitate înaltă și costuri reduse. Astfel, solvenții cu punct de fierbere înalt, cum ar fi DMF, DMSO, NMP, etc., sau cei extrem de toxici, cum ar fi glim (1,2dimetoxietan) au fost excluși pentru acest studiu.

15

Solvenții respectivi ce urmau să fie investigați au fost metanol, etanol, tetrahidrofuran (THF), metiletilcetonă (MEK; 2-butanonă), și acetonitril (ACN).

20 O probă de Letermovir (concentrația dozei 5g) a fost dizolvată în MTBE (26,5 ml). Fiecare solvent a fost distilat la 1 atm la 60°C. S-a adăugat solvent (13,5 ml) și s-a distilat la presiune redusă (200 mbar) la o temperatură maximă de 40°C. Apoi solventul a fost umplut din nou (21,5 ml) și distilarea a fost repetată. Etapa menționată a fost efectuată de cinci ori, după care s-au adăugat încă 10 ml de solvent. La temperatura ambiantă această soluție s-a adăugat prin agitare timp de 30 min în apă (160 ml, prin osmoză inversă), după care produsul a fost precipitat.

25 Suspensia s-a agitat timp de încă o oră, solidul a fost izolat prin filtrare, spălat de două ori cu apă (5 ml fiecare, prin osmoză inversă), și s-a uscat într-un cuptor cu vid la 45°C timp de 24 ore.

30 S-a prelevat o primă probă intermediară după această perioadă de timp și s-a continuat uscarea timp de încă 63 ore pentru a investiga influențele pe termen lung. Apoi materialul a fost testat a doua oară.

Pentru analiză s-a determinat puritatea CLIP și conținutul de solvent rezidual (CSR) prin

Puritatea CLIP în fază inversă cu gradient:

Aparat:	Sistemul CLIP cu detectare UV
Coloana:	Prodigy ODS III, 3 μm; 150 x 3,0 mm
Faza mobilă A:	Se adaugă 0,7 ml de acid ortofosforic de 85% la 1,36 g de fosfat de potasiu monobazic și se dizolvă cu apă până la 1000,0 ml
Faza mobilă B:	Acetonitril
Debitul:	0,5 ml/min
Gradientul:	0 min 20% B 40 min 45% B 50 min 80% B 65 min 80% B 70 min 20% B 75 min 20% B
Detectarea:	detectarea UV 210 nm, lățimea benzii 4 nm
Temperatura:	55°C
Volumul de injectare:	3 μl
Temperatura dispozitivului de autoprelevare a probelor:	5°C
Durata analizei:	75 min

35

și cromatografia gazoasă statică "headspace":

Aparat	Cromatograf cu gaz, de ex. Agilent 6890
Coloana	DB-WAXetr: 30 m lungime, 0,32 mm diametrul interior, 1 µm grosimea peliculei
Gaz purtător, debit	Azot, 0,9 ml/min (flux constant) 120 kPa presiunea flaconului la dispozitivul de eşantionare „headspace”
Temperatura în injector	250°C
Viteza de scindare a fluxului	4,5 ml/min
Detector/temperatura	DIF/250°C
Gaze de ardere:	
Hidrogen	40 ml/min
Aer	450 ml/min
Gaz auxiliar (N ₂)	25 ml/min
Programul temperaturii în cuptor:	
Temperatura de pornire	40°C
Timpul de aşteptare:	8 min
Viteza de încălzire	20 K/min
Temperatura finală	70°C
Timpul de aşteptare:	3 min
Viteza de răcire	20 K/min
Temperatura finală	50°C
Timpul de aşteptare:	3 min
Viteza de încălzire	15 K/min
Temperatura finală	220°C
Timpul de aşteptare:	3 min
Perioada de analiză	30,8 min
Echipament	Aparat de prelevare automată a probelor headspace, de ex. G1888
Temperatura probelor	100°C
Temperatura acului	220°C
Temperatura de transfer	230°C
Perioada ciclului cromatografiei gazoase	40 min
Timpul de echilibrare	30 min
Timpul de echilibrare înainte de I-ul ciclu	1 min
Numărul de extracții	1
Agitarea în timpul echilibrării	1 (lentă)
Timpul supapelor	Timpul de presurizare 0,25 min Timpul de umplere a buclelor 0,20 min Timpul de echilibrare a buclelor 0,05 min Timpul de injectare 0,50 min
Volumul injectărilor	1 ml

Rezultatele din 3 c)

- În urma acestui proces de izolare toți solventii cu excepția MEK (a se vedea mai jos) au fost supuși, în esență, unei precipitări, filtrări, spălări similare.

În ceea ce privește puritatea chirală în toate cazurile nu s-a observat nicio diferență cu privire la materia primă. Prin urmare, acest studiu s-a axat pe puritatea și proprietățile solventilor reziduali. Rezultatele studiilor fizice sunt prezentate în Tabelul 5 de mai jos.

10 **Tabelul 5: Testele fizice ale Letermovirului precipitat în ceea ce privește puritatea CLIP și conținutul solventului rezidual (CSR)**

Nr. intra-re	Solvent	Randa-mentul Letermovirului	Purita-tea CLIP 1 ¹⁾	CSR 1 ²⁾	Purita-tea CLIP 2 ¹⁾	CSR 2 ²⁾	observații
1	(Acetonă)	--- ³⁾	99,76%	(123)	-	-	Materia primă
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	Precipitat vascos
6	ACN	91%	99,91% -	34	99,93% -	4	
7	Acetonă	92%	99,88 -	3516	99,87 -	1247	Exp. de referință

¹⁾ Prima valoare din celulă reprezintă puritatea Letermovirului în CLIP; impuritățile cu procente mai mari sau egale cu 0,10% sunt indicate sub valoarea Letermovirului.

²⁾ Cantitatea conținutului de solvent rezidual (CSR) în ppm. Limitele în ppm: metanol: 3,000; etanol: 5,000; THF: 720; MEK: 5,000; ACN: 410; Acetonă: 5,000 conform orientărilor ICH.

³⁾ Randamentul acestui lot de producție este omis deoarece procedeul pornește de la (2S,3S)-2,3-bis[(4-metilbenzoi)oxi]succinicacid-metil{(4S)-8-fluor-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-3,4-dihidrochinazolin-4-il}acetat (1:1) (SCDT).

10 Mai detaliat:

3 d) Metanol in calitate de solvent organic

În principiu metanolul poate fi utilizat pentru etapa de precipitare, însă din experimentele independente a devenit evident faptul că re-esterificarea poate avea loc în condiții de stres (temperatură înaltă) cu alcooli mai inferiori, cum ar fi metanolul sau etanolul.

15

3 e) Etanol in calitate de solvent organic

Etanolul a oferit un produs secundar, care a fost diminuat în mod surprinzător în timpul uscării, însă nu în întregime. Dat fiind că natura acestui produs secundar este necunoscută, motivul pentru această "reversibilitate" presupusă nu este discutat aici.

20

Ca și în cazul metanolului prezența etanolului în produsul final a fost nesemnificativă cu doar 7 și, respectiv, 3 ppm după uscarea prelungită.

3 f) THF in calitate de solvent organic

25 THF, de asemenea, a oferit o impuritate necunoscută de circa 0,35%, care s-a dovedit stabilă în conținut în condiții de uscare.

Pe lângă toate acestea, THF rezidual s-a dovedit a fi foarte greu de eliminat: cantitatea a depășit limita de 720 ppm cel puțin de 30 de ori, lăsând o cantitate reziduală mai mare de 20,000 ppm

30

3 g) MEK in calitate de solvent organic

MEK pe de altă parte a oferit o puritate CLIP foarte acceptabilă, dar s-a dovedit a nu fi potrivit pentru procedeu: precipitatul este lipicios, ceea ce ar putea face dificilă filtrarea la scară tehnică. În ceea ce privește analiza solventului rezidual, MEK este practic la fel de neaplicabil ca

35 THF: un nivel al solventului rezidual semnificativ mai mare de 10,000 ppm (după uscare extensivă)

depășește limita de 5,000 ppm, cel puțin de două ori. Acest solvent THF trebuie să fie considerat neadecvat.

3 h) Acetonitril in calitate de solvent organic

40 Acetonitrilul nu a ridicat nicio problemă. Deși toxicitatea sa și astfel limitele stricte (410 ppm) ar putea da naștere la îngrijorări cu privire solvenții reziduali, cantitățile determinate au fost cu mult sub 410 ppm deja după o zi de uscare și chiar s-au strecurat prin limita de cuantificare de 5 ppm după o perioadă suplimentară de 63 de ore (cantitatea: 4 ppm).

45 Toate aceste date au fost în favoarea acetonitrilului, însă din experimentele independente a devenit evident faptul că sub influența unor baze și temperaturii ridicate poate fi observată o anumită racemizare în acest solvent.

3 i) Acetonă în calitate de solvent organic

Ca o concluzie surprinzătoare, acetona solubilă în apă, cu toate acestea, a oferit cele mai bune rezultate în ce privește proprietățile de izolare pentru Letermovir. Acetona nu a afectat deloc calitatea Letermovirului și poate fi eliminată prin uscare cu mult sub pragul de 0,5% conform orientărilor ICH, rezultând un produs, care poate fi utilizat direct pentru forma preparativă orală și intravenoasă (apă pentru injectare s-a folosit pentru etapa de precipitare, pentru a oferi Letermovir în calitate de IFA pentru formele preparative intravenoase).

În ceea ce privește rezultatele sus-menționate, utilizarea acetonei oferă mai multe avantaje:

- volatilitate înaltă, astfel rezonabil de ușor pentru eliminare;
- toxicitate redusă, astfel sunt prezente nivele acceptabile de solvent rezidual;
- non-reactivă față de Letermovir în calitate de IFA și prin urmare,
- practic nu sunt prezente produse secundare.

3 j) Rezumatul și concluzia

În condiții de laborator, dintre solvenții testați etanolul, THF și MEK s-au dovedit a fi nepotriviți fie din motive de calitate sau de prelucrare. Deși metanolul și acetonitrilul au prezentat rezultate pozitive în ceea ce privește puritatea CLIP, aceștia nu sunt recomandați: posibile reacții secundare sunt re-esterificarea și, respectiv, racemizarea.

Deși acetonitrilul ar fi un bun înlocuitor, totuși acetona este din aspecte toxicologice și economice preferată ca solvent organic pentru precipitarea Letermovirului în calitate de IFA în conformitate cu prezenta invenție.

4) Forme preparative galenice / metode de tabletare

Inventatorii au constatat că următoarele forme preparative galenice și metode de prelucrare sunt adecvate pentru prepararea Letermovirului amorf în forme preparative cu eliberare imediată.

Excipienții, care au fost utilizați și funcția lor este descrisă în tabelul 6:

Tabelul 6: Excipient / Funcția pentru formele preparative galenice

Excipientul	Funcția
celuloză microcristalină	agent de umplere/liant
dioxid de siliciu coloidal anhidru	agent de alunecare
povidonă 25	polimer/liant
croscarmeloză sodică	agent de dezintegrare
Stearat de magneziu	lubrifiant
etanol	agent de prelucrare
acetonă	agent de prelucrare
apă purificată	agent de prelucrare

Pentru a testa forma preparativă cu eliberare imediată se efectuează o testare de dizolvare cu ajutorul Farm. Eur. 2.9.3, Aparatul 2, cu o viteză a paletei de 50 rpm. Rezultatele metodei de dizolvare propusă sunt rezumate mai jos. Se utilizează o metodă CLIP cu fază inversă pentru analiza probelor.

Condițiile de operare a aparatului de dizolvare:

Echipament:	Farm. Eur. 2.9.3, Aparatul 2 (Paletă)
Dimensiunea probei:	6 comprimate
Temperatura:	37,0 °C ± 0,5°C
Viteza rotației:	50 rpm
Mediul:	0,1 N HCl / 0,2% lauril sulfat de sodiu
Volumul mediului:	1000 ml
Volumul de prelevare a probelor	1 ml
Timpul de prelevare a probelor:	15, 30 și 45 minute.

Condițiile de operare CLIP:

Coloana:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm, 10 μ m
Lungimea unde de detectare:	256 nm
Timpul aproximativ de execuție:	4 min
Timpul aproximativ de retenție:	1,3 min
Temperatura coloanei:	40°C
Volumul de injectare:	20 μ l
Debitul:	1,5 ml/min
Faza mobilă:	Soluție tampon pH 4.0/Acetonitril; 55/45 v/v.

Analiza și substanțele înrudite

- 5 Metoda analizei CLIP în fază inversă cu gradient este utilizată pentru a determina identificarea produsului medicamentos, analiza și produsele de degradare.

Condițiile de operare:

Coloana:	Intertsil ODS III 5 μ m sau echivalent
Solvent:	Acetonitril/0,1 N HCl; 3 + 7 (v/v)
Eluent A:	Apă, pH 2.40; B: Acetonitril
Lungimea unde de detectare:	235 nm
Temperatura coloanei:	40°C
Volumul de injectare:	15 μ l
Debitul:	1,0 ml/min
Timpul de execuție:	30 min.

4 a) Granulațiile umede de Letermovir amorf uscat cu role și precipitat

- 10 Granulația umedă cu forfecare mare cu apă purificată ca agent de prelucrare a dus la formarea unui material granulat bun, unde materialul a fost complet legat, moale și voluminos. Granulația umedă cu forfecare mare a fost posibilă atât cu IFA uscat cu role și precipitat, atunci când a fost utilizată apă ca agent de prelucrare. Forma preparativă cantitativă a granulațiilor umede cu forfecare mare de Letermovir amorf uscat cu role și precipitat este prezentată în Tabelul 7.

15

Tabelul 7: Formă preparativă pentru granulațiile umede cu forfecare mare de Letermovir amorf uscat cu role și precipitat

Material – Granulat (umed)	mg/doză
Letermovir (uscat cu role sau precipitat)	30,00
celuloză microcristalină	28,00
dioxid de siliciu coloidal anhidru	0,50
povidonă 25	2,50
apă purificată	25,00
Suma materialului granulat	61,00
Material – Amestec Final	mg/doză
Material granulat umed	61,00
celuloză microcristalină	10,00
croscarmeloză sodică	2,25
dioxid de siliciu coloidal anhidru	1,00
Stearat de magneziu	0,75
Suma amestecului final	75,00

- 20 Granulele ce cuprindeau Letermovir (40311P18) precipitat s-au dovedit a fi vizual mai robuste decat granulele ce includ Letermovir uscat cu role (40311P17). Granulele ce cuprindeau Letermovir uscat cu role curgeau mai liber decat granulele ce cuprindeau Letermovir precipitat. Această diferență aparentă în curgerea pulberii a dus la o variație mari mare observată în forța de comprimare măsurată în timpul fabricării comprimatelor, atunci când se comprimau granulele ce conțineau Letermovir precipitat. Această diferență în variabilitatea forței de comprimare a dus la
- 25 obținerea comprimatelor care conțin granule de Letermovir uscat cu role având o greutate și grosime mai uniformă a comprimatului (tabelul 8 și tabelul 9).

Tabelul 8: Rezultatele IPC ale Letermovirului uscat cu role (40311P17) comparativ cu Letermovirul precipitat (40311P18)

Parametri fizici	Valoarea nominală	Valoarea reală	
		40311P17	40311P18
Masa medie [mg]	75±3% (73 – 77)	75	81
Masa min [mg],	68	71	69
Masa max. [mg]	82	78	91
Diametrul [mm]	5,4-5,6	5,5	5,5
Înălțimea [mm]	a se stabili	3,0-3,1	2,9-3,3
Duritatea [N]	a se stabili	100	117
Fragilitatea [%]	≤ 1,0	0,2	0,2
Dezintegrarea în H ₂ O [min]	≤ 30	10'30 13'15	- 20'00 – 23'30

- 5 Comprimatele care conțineau Letermovir uscat cu role (40311P17) au prezentat o dizolvare mai rapidă (Tabelul 9).

Tabelul 9: Rezultatele dizolvării Letermovirului uscat cu role (40311P17) comparativ cu Letermovirul precipitat (40311P18)

Timpul [min]	40311P17		40311P18	
	O Dizolvarea [%]	DSR [%]	Dizolvarea [%]	DSR [%]
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

- 10 *notă: valori unice 68%, 87%, 88%, 88%, 79%, 82%

Concluzie la 4a)

- 15 A fost posibilă o granulație a ambelor tipuri de Letermovir izolat cu o soluție de apă purificată/povidonă în calitate de agent de prelucrare. Comprimatele fabricate din materialul granulat de Letermovir uscat cu role au avut o grosime și greutate mai uniformă decât comprimatele fabricate din materialul granulat de Letermovir precipitat atunci când erau prelucrate prin granulație umedă cu forfecare mare. În plus, comprimatele care conțineau Letermovir uscat cu role au avut o dizolvare cu până la 30 de minute mai rapidă comparativ cu comprimatele care conțineau Letermovir precipitat.

4 b) Letermovir uscat cu role

- 20 Inventatorii au testat, de asemenea, doar Letermovirul uscat cu role. Cantitatea de agent de dezintegrare croscarmeloză sodică a fost mărită de la 3% până la 5% pentru a stimula dezintegrarea comprimatului și reduce variabilitatea dizolvării. Cantitatea de celuloză microcristalină a fost diminuată în mod corespunzător pentru a menține greutatea comprimatului. Forma preparativă cantitativă este prezentată în Tabelul 10.

Tabelul 10: Exemplu de formă preparativă de Letermovir uscat cu role cu o cantitate mărită de croscarmeloză sodică

Material – Granulat (umed)	mg/doză
Letermovir (uscat cu role)	30,00
celuloză microcristalină	28,00
dioxid de siliciu coloidal anhidru	0,50
povidonă 25	2,50
apă purificată	25,00
Suma materialului granulat	61,00
Material – Amestec Final	mg/doză
Material granulat umed	61,00
celuloză microcristalină	8,50
croscarmeloză sodică	3,75

dioxid de siliciu coloidal anhidru	1,00
Stearat de magneziu	0,75
Suma amestecului final	75,00

Rezultatele la 4 b):

Granularea și tablearea s-au efectuat fără probleme și datele IPC (In Process Control - control în timpul procesului de producție) sunt prezentate în tabelele 11 și 12.

5

Tabelul 11: Datele IPC pentru Letermovirul uscat cu role ca granulație umedă într-o formă preparativă cu cantitate mărită de croscarmeloză sodică

Parametri fizici	Valoarea nominală	Valoarea reală
Masa medie [mg]	75±3% (73 – 77)	74
Masa min [mg],	68	71
Masa max. [mg]	82	81
Diametrul [mm]	5,4-5,6	5,5
Înălțimea [mm]	a se stabili	3,0-3,1
Duritatea [N]	a se stabili	87
Fragilitatea [%]	≤ 1,0	0,1
Dezintegrarea în H ₂ O [min]	≤ 30	14'00 - 16'20

10

Tabelul 12: Date privind dizolvarea pentru Letermovir uscat cu role ca granulație umedă într-o formă preparativă cu cantitate mărită de croscarmeloză sodică

Timpul [min]	O Dizolvarea [%]	DSR [%]
15	72	10,7
30	99	1,3
45	99	1,3
60	100	1,4

Concluzie:

15

Toate rezultatele IPC și rezultatele de dizolvare au fost conform descrierii prezentate în Tabelul 21. Devierea standard de aprox. 1,3% după 30 min, 45 min și 60 min a fost acceptabilă farmaceutic.

5) Granulații umede de Letermovir amorf uscat cu role și precipitat

20

În paralel cu studiile de granulație umedă și studiile de granulație uscată au fost efectuate folosind o presă rotativă Kilian pentru a comprima Letermovirul izolat în comprimate, urmată de măcinarea comprimatelor cu ajutorul unei mori conice folosind forma preparativă prezentată în Tabelul 13.

25

Tabelul 13: Exemplu de formă preparativă de Letermovir granulat uscat

Material – Granulat (uscat)	mg/doză
Letermovir (uscat cu role)	30,00
celuloză microcristalină	18,00
dioxid de siliciu coloidal anhidru	0,50
povidonă 25	2,50
Stearat de magneziu	0,30
Suma materialului granulat	51,30
Material – Amestec Final	mg/doză
material granulat uscat	51,30
celuloză microcristalină	20,00
croscarmeloză sodică	2,25
dioxid de siliciu coloidal anhidru	1,00
Stearat de magneziu	0,45
Suma amestecului final	75,00

Rezultatele la 5):

Granularea uscată, măcinarea materialului granulat uscat și prepararea amestecului final a fost posibilă la scară mică. Toate rezultatele IPC au fost conform descrierii și sunt prezentate în Tabelul 14.

5 **Tabelul 14: Datele IPC pentru granularea uscată exemplificativă a Letermovirului**

Parametri fizici	Valoarea nominală	Valoarea reală
Masa medie [mg]	75±3% (73 – 77)	75
Masa min [mg],	68	69
Masa max. [mg]	82	83
Diametrul [mm]	5,4-5,6	5,5
Înălțimea [mm]	a se stabili	3,0-3,1
Duritatea [N]	a se stabili	92
Fragilitatea [%]	≤ 1,0	0,2
Dezintegrarea în H ₂ O [min]	≤ 30	9'40 - 17'20

Însă datele privind dizolvarea au fost sub 80% la 30 de min precum se prezintă în Tabelul 15:

10 **Tabelul 15: Datele privind dizolvarea pentru granularea uscată exemplificativă a Letermovirului**

Timpul [min]	O Dizolvarea [%]	DSR [%]
15	35	43,3
30	73	16,1
45	103	3,4
60	106	4,3

Concluzie:

15 Fabricarea cu utilizarea granularii uscate a fost posibilă cu această formă preparativă la scară mică. Rezultatul dizolvării a fost mai jos de specificația țintă. În plus deviația standard a intervalului de timp de 15 minute a fost foarte mare, ceea ce sugerează că viteza de dizolvare poate fi limitată prin dezintegrarea inițială a comprimatului. Pentru a promova dezintegrarea comprimatelor și cantitatea de croscarmeloză sodică a fost mărită de la 3% până la 5%, iar cantitatea de celuloză microcristalină a fost scăzută în mod corespunzător pentru a menține greutatea comprimatului. Mărirea cantității de agent de dezintegrare croscarmeloză sodică a dus, de asemenea, la dizolvarea mai rapidă a miezurilor așa cum deja s-a arătat mai sus pentru 20 granulațiile umede. Rezultatele sunt conform specificației. Dizolvarea a fost ulterior îmbunătățită atunci când agenții de dezintegrare au fost incluși în materialul granulat uscat.

25 **6) Granularea uscată - IFA uscat cu role comparativ cu IFA precipitat**

Au fost efectuate studii pentru a evalua dacă granularea uscată a fost posibilă atât cu Letermovirul uscat cu role și cel precipitat. Forma preparativă cantitativă este prezentată în Tabelul 16.

30 **Tabelul 16: Forma preparativă a granularii uscate a Letermovirului uscat cu role și precipitat**

Material – Granulat (uscat)	mg/doză
Letermovir (uscat cu role; precipitat)	30,00
celuloză microcristalină	16,50
dioxid de siliciu coloidal anhidru	0,50
povidonă 25	2,50
croscarmeloză sodică	1,50
Stearat de magneziu	0,30
Suma materialului granulat	51,30
Material – Amestec Final	mg/doză
material granulat uscat	51,30
celuloză microcristalină	20,00
croscarmeloză sodică	2,25
dioxid de siliciu coloidal anhidru	1,00

Stearat de magneziu	0,45
Suma amestecului final	75,00

Granularea uscată, strivirea granulelor uscate și prepararea amestecurilor finale a fost efectuată fără probleme folosind atât Letermovirul uscat cu role (40311P15) și cel precipitat (40311P16). Granulele ce conțineau Letermovir precipitat curgeau mai ușor decât granulele ce conțineau Letermovir uscat cu role. Această diferență în curgerea pulberii a fost reflectată în devierea mari mare în forța de comprimare observată în timpul fabricării comprimatelor, atunci când se comprimau granulele ce conțineau Letermovir precipitat. Aceasta a dus la obținerea comprimatelor care conțineau granulele de Letermovir precipitat având o greutate și o grosime mai uniformă a comprimatului. Pentru mai multe detalii a se vedea datele IPC corespunzătoare în Tabelul 17.

Tabelul 17: Datele IPC privind forma preparativă a granulării uscate a Letermovirului uscat cu role (40311P15) și precipitat (40311P16)

Parametrii fizici	Valoarea nominală	Valoarea reală	
		40311P15	40311P16
Masa medie [mg]	75±3% (73 – 77)	80	74
Masa min [mg],	68	75	69
Masa max. [mg]	82	87	78
Diametrul [mm]	5,4-5,6	5,5	5,5
Înălțimea [mm]	a se stabili	3,0-3,3	2,9-3,0
Duritatea [N]	a se stabili	93	92
Fragilitatea [%]	≤ 1,0	0,1	0,2
Dezintegrarea în H ₂ O [min]	≤ 30	9'00 - 13'00	10'00 - 13'20

Rezultatele corespunzătoare privind dizolvarea sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18: Rezultatele privind dizolvarea; forma preparativă a granulării uscate a Letermovirului uscat cu role (40311P15) și precipitat (40311P16)

Timpul [min]	40311P15		40311P16	
	O Dizolvarea [%]	DSR* [%]	Dizolvarea [%]	DSR [%]
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

* DSR – deviația standard relativă

Concluzia generală

Studiile de elaborare inițiale s-au început prin investigarea prelucrării folosind granularea umedă și granularea uscată. Încercările inițiale de a efectua granularea umedă cu forfecare mare folosind solvenți organici nu au avut succes. Cu toate acestea, prin utilizarea apei ca agent de prelucrare, granularea a fost îmbunătățită.

Fabricarea prin utilizarea granulării uscate este preferabilă granulării umede, deoarece procesul de granulare uscată nu este limitat de mărimea lotului și ar fi de așteptat să fie mai ușor de a spori reproductibilitatea. Viteza de dizolvare poate fi mărită prin promovarea dezintegrării comprimatului prin creșterea cantității de agent de dezintegrare în forma preparativă. Cele mai mari efecte au fost demonstrate prin adăugarea agenților de dezintegrare intragranulari.

Au fost efectuate studii cu două tipuri de Letermovir amorf, care au fost fabricate utilizând două procese diferite, și anume Letermovir uscat cu role și Letermovir precipitat.

În timpul mai multor studii s-a constatat că IFA uscat cu role a fost mai util pentru tehnologia de granulare umedă și IFA precipitat a fost mai util pentru tehnologia de granulare uscată. Cu ambele tehnologii au fost fabricate 30 mg de comprimate cu parametri fizici acceptabili conform specificării și o dizolvare adecvată.

În plus, a fost fabricat cu succes un studiu cu tehnologia de granulare uscată cu cea mai mare concentrație a dozei în serii omoloage. Datele fizice și dizolvarea au fost acceptabile pentru toate concentrațiile dozei.

5) 7) **Forme preparative exemplificative pentru patru concentrații de doză conform invenției pentru IFA precipitat**

Tabelul 19: Forme preparative exemplificative pentru concentrațiile de doză ale Letermovirului de 30 mg, 60 mg, 120 mg, și 240 mg

Materialul	Concentrația 30 mg [mg/doză]	Concentrația 60 mg [mg/doză]	Concentrația 120 mg [mg/doză]	Concentrația 240 mg [mg/doză]
Material granulat uscat	--	--	--	--
Letermovir	30,000	60,000	120,000	240,000
Celuloză, microcristalină	16,500	33,000	66,000	132,00
Dioxid de siliciu coloidal anhidru	0,500	1,000	2,000	4,000
Povidonă 25	2,500	5,000	10,000	20,000
Croscarmeloză sodică	1,500	3,000	6,000	12,00
Stearat de magneziu	0,300	0,600	1,200	2,400
Suma materialului granulat	51,300	102,600	205,200	410,400
Amestec final/comprimat	--	--	--	--
Material granulat	51,300	102,600	205,200	410,400
Celuloză, microcristalină	20,000	40,000	80,000	100,000
Croscarmeloză sodică	2,250	4,500	9,000	18,000
Dioxid de siliciu coloidal anhidru	1,000	2,000	4,000	8,000
Stearat de magneziu	0,450	0,900	1,800	3,600
Totalul amestecului final/comprimat	75,000	150,000	30,000	600,00
Comprimat acoperit cu peliculă	--	--	--	--
Macrogl 6000	0,460	0,900	1,800	3,600
Hipromeloză	1,380	2,700	5,400	10,800
Apă purificată*	14,310	28,000	56,000	112,000
Dioxid de titan	0,370	0,720	1,440	2,880
Oxid de fier galben	0,090	0,180	0,360	0,720
Apă purificată*	6,389	12,500	25,000	50,000
Comprimat acoperit cu peliculă	77,30	154,500	309,000	618,000

8) **Compactor cu role pentru granulara uscată a Letermovirului precipitat**

Ulterior, procesul de granulare uscată a fost transferat într-un compactor cu role. Compactarea cu role este un proces mult mai ajustabil pentru granulara uscată decât comprimarea comprimatelor prin măcinare care a fost folosită pentru loturile de fezabilitate inițiale. Fluiditatea pulberii a fost, de asemenea, îmbunătățită prin utilizarea compactorului cu role Gerteis Minipactor® în comparație cu granulara uscată, folosind mașina de tabletare (aglomerare) și măcinarea. Forma preparativă a fost optimizată ulterior prin folosirea celulozei microcristaline mai grosiere. Formele preparative "inițiale" și "optimizate" sunt prezentate în Tabelul 20 de mai jos.

10 **Tabelul 20: Formele preparative optimizate de Letermovir precipitat sub formă de granulație uscată pentru compactarea cu role**

Componenta	Formă preparativă de tip „inițială”	Formă preparativă de tip „optimizată”	mg/doză
Letermovir	precipitat	precipitat	30,00
Celuloză microcristalină	Emcocel 50M	Emcocel 50M	16,50
Dioxid de siliciu coloidal anhidru	Cab o Sil Fumed Silica grade M-5P	Cab o Sil Fumed Silica grade M-5P	0,50
Povidonă	Polivinilpirolidon	Polivinilpirolidon	2,50
Croscarmeloză sodică	Ac-Di Sol	Ac-Di Sol	1,50
Stearat de magneziu	MF-2_V vegetable	MF-2_V vegetable	0,30
Material granulat uscat	--	--	51,30
Celuloză microcristalină	Emcocel 50M	Avicel PH200	20,00
Croscarmeloză sodică	Ac-Di Sol	Ac-Di Sol	2,25
Dioxid de siliciu coloidal anhidru	Cab o Sil Fumed Silica grade M-5P	Cab o Sil Fumed Silica grade M-5P	1,00
Stearat de magneziu	MF-2_V vegetable	MF-2_V vegetable	0,45
Miezul	--	--	75,00

Rezultatele la 8):

15 Aplicarea pe scară largă a procesului de granulații uscate până la o mărime a lotului de 12 kg a fost atinsă ulterior fără influență negativă asupra caracteristicilor de comprimare. Uniformitatea conținutului probelor prelevate la începutul, mijlocul și sfârșitul procesului de tabletare a comprimatelor cu concentrația dozei de 60 mg și a unei probe reprezentative a comprimatului cu concentrația dozei de 240 mg a demonstrat o bună omogenitate a Letermovirului în amestecul comprimatului. Rezultatele dizolvării tuturor concentrațiilor comprimatelor au fost acceptabile.

9) **Specificația propusă privind termenul de valabilitate a Letermovirului amorf în forma preparativă de comprimat**

Tabelul 21 **Specificațiile propuse și metodele de testare pentru comprimatele de Letermovir**

Testul	Specificația	Metoda de testare
Aspectul	Comprimate rotunde, de culoare galbenă/ocru fără marcaje ale comprimatelor	Vizuală
Identificarea	Timpul de retenție (CLIP) a Letermovirului trebuie să corespundă probei de referință.	Metoda CLIP in fază inversă
Identificarea	Spectrele comparabile cu materialul de referință	FT-IR
Analiza potenței	90,0-110,0%	Metoda CLIP in fază inversă
Impurități nespecificate individuale	Max. 0,2%	
Impurități specificate	Max. 0,2%	
Produsele impurităților totale	Max. 3,0%	
Dizolvarea	Q = 80% in 30 de minute	Metoda 2.9.3 conform Farm. Eur. Farm. amer. <711>
Uniformitatea unităților de dozare	Corespunde	Farm. Eur. 2.9.40>
Conținutul de apă	Rezultatele raportului	Farm. Eur. 2.5.12
Enumerarea microbiană		
Suma totală aerobică microbiană:	Max. 1000 cfu/g	Farm. amer. <61> Farm. amer. <62> Farm. Eur. 2.6.12, 2.6.13
Drojdiile și mucegaiurile combinate totale:	Max. 100 cfu/g	
Absența Escherichia coli	Max. 100 cfu/g	

Max. = maximum

5

10) Stabilitatea pe termen lung

Studiile cu privire la stabilitatea pe termen lung au fost realizate cu testarea culorii, dizolvării, produselor de degradare și analiza la intervale regulate pentru a confirma stabilitatea comprimatelor de Letermovir amorf precipitat.

10

Metodele analitice utilizate în aceste studii sunt prezentate în tabelul 21. În plus, dezintegrarea, conținutul de apă și duritatea/sarcina de rupere s-au efectuat în calitate de teste informative.

15

Probele dintr-un lot de fiecare concentrație a dozei de comprimate de Letermovir precipitat, ambalate în flacoane HDPE de 45 ml cu sistem de închidere cu protecție pentru copii au fost depozitate la 25°C / 60% umiditate relativă și la 40°C / 75% umiditate relativă. Au fost raportate datele privind stabilitatea după depozitare timp de 36 luni.

20

Studii suplimentare de degradare forțată au fost efectuate. Un lot pentru fiecare concentrație a dozei de Letermovir a fost depozitat la 60°C timp de 3 luni. Pentru a evalua stabilitatea hidrolitică, un lot cu concentrația dozei de 20 mg a fost depozitat cu depozitare deschisă la 40°C /

75% umiditate relativă timp de 3 luni.

Concluzia cu privire la studiul de stabilitate

Pe durata studiului (36 de luni), toți parametrii testați (adică aspectul, dizolvarea, produsele de degradare și analiza) au corespuns specificațiilor privind termenul de valabilitate. Letermovir este stabil în condiții de depozitare pe termen lung (25°C / 60% umiditate relativă și în condiții de depozitare accelerată (40°C / 75% umiditate relativă); nu au fost observate modificări semnificative. Doar o ușoară creștere (de max. 0,2%), în produsele de degradare a fost detectată. Cel mai mare produs de degradare unic a rămas sub 0,5%. Date reprezentative privind stabilitatea sunt prezentate în Tabelele din Fig. 8: a); b); c).

Dat fiind că datele disponibile după studiile de stabilitate timp de 36 de luni (date în timp real la 25°C / 60% UR) corespund în totalitate cu specificațiile termenului de valabilitate, și având în vedere că nu a fost înregistrată o creștere semnificativă a produselor de degradare, nu au existat dovezi a cristalizării în perioada de depozitare sau nu a avut loc orice altă modificare negativă a calității, o perioadă de valabilitate de 36 de luni a fost atribuită pentru ambele concentrații de doză testate.

11) Biodisponibilitatea absolută a Letermovirului în stare amorfă

Obiective farmacocinetice în Cohorta 1 a unui studiu clinic:

Evaluarea biodisponibilității absolute după administrarea orală a 30 mg de Letermovir în stare amorfă comparativ cu o administrare intravenoasă timp de 30 minute de 30 mg de Letermovir în 150 ml de soluție salină de 0,9%.

Schema

Cohorta 1 a studiului a fost efectuată într-un studiu încrucișat, deschis, randomizat (la secvența de tratament), cu un singur centru (2 cicluri) la 12 subiecți sănătoși de sex feminin. Subiecților li s-a administrat o doză intravenoasă unică de 30 mg de Letermovir prin perfuzie cu durată de 30 de minute într-un ciclu ("referință") și o doză orală unică de 30 mg de Letermovir în stare amorfă în alt ciclu ("test"). În ambele cicluri subiecții au fost spitalizați din ziua -1 până în ziua a 4-a (72 ore după administrarea dozei în ziua 1). Perioada de eliminare între cicluri (adică dozare) a fost de, cel puțin, o săptămână. A fost evaluată doza de 30 mg în Cohorta 1 (vezi figurile 7a și 7b).

Metode

Concentrațiile plasmatice ale Letermovirului au fost determinate folosind o limită inferioară de cuantificare (LLOQ) de 1,00 ng/ml. Parametrii farmacocinetici $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , F , AUC_{0-last} , t_{max} , λ_z , $t_{1/2z}$, CL/F , CL , V_d/F , V_d , MRT , $AUC_{0-\infty}/D$, C_{max}/D , AUC_{0-last}/D pentru Cohorta 1 au fost calculați în WinNonlin folosind perioadele reale de prelevare a probelor. Datele statistice descriptive au fost calculate pentru concentrațiile plasmatice și pentru parametrii farmacocinetici derivați. Datele statistice au inclus dimensiunea probei (n), media, devierea standard (DS), procentajul coeficientului de variație (% CV), media geometrică, media, valoarea minimă și maximă. În Cohorta 1, biodisponibilitatea absolută a Letermovirului a fost analizată din punct de vedere statistic, prin compararea valorilor AUC_{0-last} și $AUC_{0-\infty}$ transformate algoritmic pentru Letermovir oral în stare amorfă (testat) și Letermovir intravenos (de referință), prin utilizarea modelării cu efecte liniare mixte. Doar observațiile perechi au fost incluse în analiza statistică.

Rezultatele farmacocinetice:

A se vedea figurile 7a și 7b.

Concluzii:

După o doză unică orală și intravenoasă de 30 mg de Letermovir (30 min perfuzie), bazată pe analiza statistică a AUC_{0-last} , biodisponibilitatea absolută a Letermovirului a fost de 76%.

12) Analiza suprafeței specifice BET

Analiza suprafeței specifice BET a fost efectuată pe diverse loturi de Letermovir amorf precipitat. Același lucru s-a realizat pe un lot de Letermovir (denumit BXR3GBL) produs conform Exemplului 11 din WO 2006/133822. Rezultatele analizei sunt prezentate mai jos în Tabelul 22.

Tabelul 22 Analiza suprafeței specifice BET

Numărul lotului sau denumirea de identificare a Letermovirului	Suprafața specifică (SS), m ² /g; valoarea medie BET
Letermovir precipitat (Numărul studiului)	
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 amorf – Exemplul 11 din WO 2006/133822	Valoarea medie BET
<u>Lotul BXR3GBL</u>	<u>0,64</u>

5 Din tabelul 22 se poate de conchis că lotul BXR3GBL, preparat conform stadiului tehnicii WO 2006/133822 are o suprafață specifică prin valoarea BET de 0,64 m²/g în medie, în timp ce Letermovirul amorf precipitat conform invenției are o suprafață specifică prin valoarea BET cuprinsă în medie de la 1,03 m²/g (numărul studiului 40483515) până la 2,25 m²/g (numărul studiului 40479198).

10

Metoda BET specială se caracterizează prin următorul parametru:

Principiul: Adsorbția azotului la 77 K; metoda conform Brunauer, Emmett and Teller (BET)

15

Metoda: metoda volumetrică (metoda II) conform Farm. amer. <846>

Instrumentul: Tristar 3000 / VacPrep 061 (Micromeritics)

Masa probei: aproximativ 1,5 – 2,5 g

Prepararea probei: degazare timp de 2 ore la 40°C sub vid (vid final < 2,7 Pa)

Intervalul de presiune p/p₀: 0,05 – 0,15 (3 puncte de date).

20

13) Analiza distribuției granulometrice prin difracție cu laser (Mastersizer 2000)

25

Analiza distribuției granulometrice prin difracție cu laser a fost efectuată pe două loturi de Letermovir amorf precipitat conform invenției și pe un lot de Letermovir amorf (denumit BXR3GBL) produs conform Exemplului 11 din WO 2006/133822 prin utilizarea tehnicii de difracție cu laser a Mastersizer 2000 (Malvern Instruments). Rezultatele analizei sunt prezentate în Figura 9 (a-c) sub formă de trei diagrame ale distribuției granulometrice și partea numerică a rezultatelor este prezentată mai jos în tabelul 23:

30

Tabelul 23 Analiza distribuției granulometrice prin difracție cu laser (Mastersizer 2000) însoțită de o măsurare suplimentară BET pentru suprafața specifică

Numărul lotului sau denumirea de identificare a Letermovirului	Valoarea medie a dimensiunii particulelor d(0,5), μm	Suprafața specifică (SS), m^2/g
Letermovir precipitat		
1300750	9,383	2,1
1300735	8,880	2,18
Letermovir – Exemplul 11 din WO 2006/133822		
Lotul BXR3GBL	21,607	1,55

- 5 Din tabelul 23 se poate de conchis că lotul BXR3GBL din stadiul anterior, preparat printr-un procedeu conform Exemplului 11 din WO 2006/133822 prezintă o valoare medie a dimensiunii particulelor semnificativ mai mare decât Letermovirul amorf precipitat conform invenției. Acest lucru indică faptul că distribuția granulometrică a BXR3GBL este semnificativ mai mare decât cea a Letermovirului amorf precipitat în conformitate cu invenția.

- 10 Metoda specială a analizei DG se caracterizează prin următorul parametru:

Dispozitiv: Mastersizer 2000 cu dispersie uscată
 Modul: Fraunhofer; cantitatea cântărită: 0,3 – 0,4 g
 Timpul de măsurare: 20 secunde timpul inițial: 6 secunde
 Limitele de obturare: 0,5 până la 6%
 Tavă pentru probe: microvolum; sită mică cu bile
 Viteza de alimentare: 45 – 55%
 Presiune dispersivă: 2,5 bari

- 20 S-au efectuat patru analize independente și s-a făcut media rezultatelor.

14) Determinarea purității prin cromatografia gazoasă

- 25 Patru loturi de Letermovir amorf precipitat au fost supuse determinării purității prin cromatografie în fază gazoasă și același lucru a fost realizat cu un lot de Letermovir amorf (denumit BXR3GBL) produs conform Exemplului 11 din WO 2006/133822. Rezultatele analizei sunt prezentate mai jos în Tabelul 24:

Tabelul 24 Determinarea purității prin cromatografia în fază gazoasă

Impurități	Numărul lotului sau denumirea de identificare a Letermovirului				
	Letermovir precipitat				Letermovir – conform Exemplului 11 din WO 2006/133822
	1300698	1300712	1300735	1300750	BXR3GBL
2-Metoxi-5-(trifluormetil)-anilină	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm
3-Metoxianilină	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	10 ppm
Bis-(2-cloretil)-amină	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm	< 1,5 ppm
Oxid de mesitil	9 ppm	23 ppm	31 ppm	27 ppm	240 ppm
2-Metoxi-5-(trifluormetil)-izocianat	-	-	-	-	35 ppm

- 30 Din tabelul 24 se poate de conchis că lotul din stadiul tehnicii BXR3GBL, care a fost preparat conform Exemplului 11 din WO 2006/133822 prezintă conținuturi semnificativ mărite de impurități toxice comparativ cu Letermovirul amorf precipitat obținut prin metodele prezentei invenții.

Descrierea figurilor

Fig. 1: Experimentele privind precipitarea. Nr. de intrare 1 - 3; îndepărtarea MTBE prin distilare cu metanol, etanol, și acetonitril; Letermovir precipitat prin adăugarea în apă. Nr. de intrare 4: îndepărtarea MTBE prin distilare cu acetonă; Letermovir precipitat prin adăugarea în apă. Nr. de intrare 5-6; precipitare inversată: adăugarea apei în acetonă și, respectiv, soluția de acetonitril. Nr. de intrare 7-11; simularea uscătorului cu tambur a Letermovirului uscat cu role folosind metanol, etanol, acetonitril, DCM, și MTBE în calitate de solvenți volatili. ¹⁾ indică că randamentul este diminuat prin pierderile de material pe pereții de sticlă.

10

Fig. 2: Este prezentată difractograma XRPD cu nr. de intrare 11 din Fig. 1. Proba cu nr. de intrare 11 a fost izolată prin simularea cu uscător cu tambur a Letermovirului uscat cu role folosind MTBE în calitate de solvent volatil. Graficul este tipic pentru un solid amorf ca Letermovirul. Toate celelalte difractograme (nr. de intrare 1 - 10) sunt, în esență, identice în ceea ce privește cea cu nr. de intrare 11. Evident, toate tehnicile de izolare au condus la un material amorf (a se vedea, de asemenea, coloana "Morfologia prin XRPD" din Fig. 1).

15

Fig. 3: Cromatograma CLIP a Letermovirului izolat.

20

Fig. 4: Spectrele Raman ale Letermovirului amorf. Măsurările spectroscopiei Raman au fost efectuate în conformitate cu Farm. Eur. Ed. VI, folosind spectrometrul de tip Bruker RFS 100/S Raman, puterea laserului de excitație 400 mW, rezoluția 2 cm⁻¹, numărul de scanare = 128, raza de detectare 3300 - 0 cm⁻¹, deschidere 5,0 mm, flacoane de plăci de sticlă cu 96 de godeuri, și tratamentul spectrului de corectare a bazei liniare, normalizare. Fig. 4 prezintă o comparație între Letermovir solid (1) și Letermovir solubilizat (2) în contrast cu DMSO (3). În acord cu rezultatele XRPD din Fig. 2, Letermovirul solid a fost confirmat, de asemenea, ca fiind amorf prin spectroscopia Raman.

25

Fig. 5: Solubilitatea Letermovirului amorf în apă.

30

Fig. 6: Profilul de solubilitate PH a Letermovirului.

Fig. 7a și 7b: Rezultatele farmacocinetice. S-a testat biodisponibilitatea absolută a Letermovirului în doză subterapeutică de 30 mg.

35

Fig. 8: a) Au fost testate proprietățile de stabilitate a comprimatelor de Letermovir de 240 mg; b). Au fost testate proprietățile de stabilitate a comprimatelor de Letermovir de 60 mg; c) Au fost testate proprietățile de stabilitate a comprimatelor de Letermovir de 120 mg.

40

Fig. 9: a) Diagrama distribuției granulometrice pentru un lot de Letermovir precipitat în conformitate cu prezenta invenție (1300750) prezentând secțiuni diferite cu o diferență de timp de aproximativ 2 - 3 minute; b). Diagrama distribuției granulometrice pentru un alt lot de Letermovir precipitat în conformitate cu prezenta invenție (1300735) prezentând secțiuni diferite cu o diferență de timp sub 2 min; c) Diagrama distribuției granulometrice pentru un lot de Letermovir (denumit BXR3GBL) produs conform Exemplului 11 din WO 2006/133822 A1 prezentand secțiuni diferite cu o diferență de timp de aproximativ 2 minute.

45

Fig. 10: Datele de stabilitate pentru lotul 10101001 de Letermovir amorf precipitat conform invenției la 25°C/60% umiditate relativă (condiții pe termen lung).

50

Fig. 11: Datele de stabilitate pentru lotul 09041001 de Letermovir amorf precipitat conform invenției la 25°C/60% umiditate relativă timp de 48 de luni.

Fig. 12: Schema reacțiilor pentru calea de sinteză preferată a Letermovirului. Asteriscul pe partea stângă de jos înainte de etapa 4) - înlocuirea solventului indică etapa în care are loc izolarea în conformitate cu invenția. Aici, cea mai preferată metodă de izolare este prezentată ilustrativ pentru înlocuirea solventului cu acetonă (4), urmată de precipitarea prin pulverizare în apă (5). Urmează izolarea prin centrifugare.

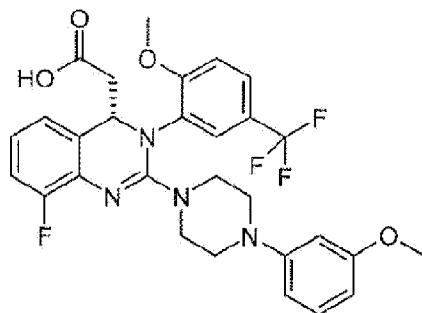
55

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 2007/191387 A1 2007.08.16
2. WO 2006/133822 A1 2006.12.21
3. WO 2013/127971 A1 2013.09.06

(57) Revendicări:

1. Letermovir conform formulei (I),



(I),

care este în stare amorfă, obținut printr-un procedeu de precipitare pentru izolarea Letermovirului amorf, **caracterizat prin aceea că** precipitarea Letermovirului amorf menționat se efectuează din solvenții miscibili cu apa, acetonă sau acetonitril, în exces de apă agitată, cu izolarea ulterioară prin filtrare sau centrifugare a Letermovirului obținut.

2. Letermovir, conform revendicării 1, unde procedeul menționat cuprinde o etapă ulterioară de uscare sub vid.

3. Letermovir, conform uneia din revendicările 1 și 2, unde Letermovirul menționat în stare amorfă nu este izolat prin precipitare folosind alcoolii, în special metanol, sau etanol, sau folosind THF sau MEK.

4. Letermovir, conform uneia din revendicările 1-3, unde Letermovirul obținut este prelucrat prin granulare uscată.

5. Formă preparativă farmaceutică solidă ce cuprinde Letermovir în stare amorfă, unde forma preparativă farmaceutică solidă menționată este administrabilă oral.

6. Formă preparativă farmaceutică solidă, conform revendicării 5, ce cuprinde Letermovir în stare amorfă, astfel cum este definit în oricare din revendicările 1 - 4.

7. Formă preparativă farmaceutică solidă, conform revendicărilor 5 sau 6, care cuprinde, în plus, povidonă, croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru și stearat de magneziu.

8. Formă preparativă farmaceutică solidă, conform revendicării 7, unde cantitatea de Letermovir menționat în stare amorfă este cuprinsă între 30,0% și 50,0% (g/g), cantitatea de povidonă menționată este cuprinsă între 2,0% și 10,0% (g/g), cantitatea de croscarmeloză sodică menționată este cuprinsă între 2,0% și 10,0% (g/g), cantitatea de celuloză microcristalină menționată este cuprinsă între 20,0% și 70,0% (g/g), cantitatea de dioxid de siliciu coloidal anhidru menționat este cuprinsă între 0,5% și 5,0% (g/g), și cantitatea de stearat de magneziu menționat este cuprinsă între 0,1% și 5,0% (g/g).

9. Formă preparativă farmaceutică solidă, conform revendicărilor 5-8, care este eficientă pentru obținerea unei biodisponibilități absolute de 70% ± 30% a Letermovirului, atunci când se administrează pe cale orală în forma preparativă menționată, cuprinzând cel puțin 5 mg de Letermovir în stare amorfă.

10. Formă preparativă farmaceutică solidă, conform uneia din revendicările 5-8, unde Letermovirul în stare amorfă prezintă o dizolvare > 50% în intervalul de 30 min, preferabil > 60% în intervalul de 30 min, mai preferabil > 70% în intervalul de 30 min, chiar mai preferabil > 80% în intervalul de 30 min, cel mai preferat > 90% în intervalul de 30 min,

atunci când se testează dizolvarea Letermovirului în stare amorfă folosind metoda 2.9.3 conform Farmacopeii Europene, Aparatul 2, cu o viteză a paletei de 50 rpm la $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ în mediu de 1000 ml 0,1 N HCl/0,2% lauril sulfat de sodiu și măsurând prin CLIP în fază inversă la intervalul de timp 30 min după cum urmează:

Condițiile de operare CLIP:

Coloana:	Waters Symmetry Nucleosil 100 C18, 40 mm x 4,0 mm, 10 μm
Lungimea unde de detectare:	256 nm
Timpul aproximativ de execuție:	4 min
Timpul aproximativ de retenție:	1,3 min
Temperatura coloanei:	40°C
Volumul de injectare:	20 μl
Debitul:	1,5 ml/min
Faza mobilă:	Soluție tampon pH 4.0/Acetonitril; 55/45 v/v.

11. Formă preparativă farmaceutică solidă, conform uneia din revendicările 5-10, unde forma preparativă farmaceutică solidă menționată este o formă preparativă cu eliberare imediată, **caracterizată prin aceea că** nu mai puțin de 85% din cantitatea de Letermovir în stare amorfă se dizolvă într-un interval de 30 min folosind Aparatul I conform Farmacopeii Americane la 100 rpm sau Aparatul II conform Farmacopeii Americane la 50 rpm într-un volum de 900 ml sau mai puțin din fiecare din următoarele medii:

(1) medii acide, cum ar fi suc gastric simulat conform Farmacopeii Americane fără enzime;

(2) soluție tampon pH 4.5; și

(3) soluție tampon pH 6.8 sau lichid intestinal simulat conform Farmacopeii Americane fără enzime.

12. Formă preparativă farmaceutică solidă, conform uneia din revendicările 5-11, unde Letermovirul menționat în stare amorfă prezintă o stabilitate chimică de cel puțin 36 de luni în timpul păstrării la temperatura camerei (25°C) și (60%) umiditate relativă, în cazul determinării prin CLIP în fază inversă cu gradient, după cum urmează:

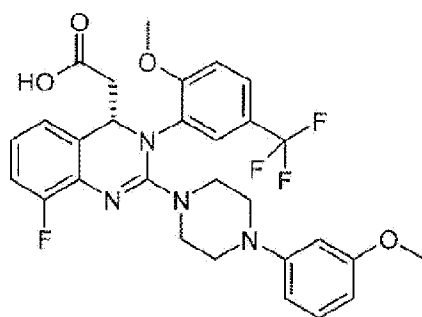
Condițiile de operare CLIP:

Coloana:	Intertsil ODS III 5 μm sau echivalent
Solvent:	Acetonitril/0,1 N HCl; 3 + 7 (v/v)
Eluent A:	Apă, pH 2.40; B: Acetonitril
Lungimea unde de detectare:	235 nm
Temperatura coloanei:	40°C
Volumul de injectare:	15 μl
Debitul:	1,0 ml/min
Timpul de execuție:	30 min.

13. Formă preparativă farmaceutică solidă, conform uneia din revendicările 5-12, pentru utilizarea într-o metodă de profilaxie sau tratament a bolilor asociate cu grupa *Herpesviridae*, preferabil asociate cu citomegalovirusul (CMV), chiar mai preferabil asociate cu citomegalovirusul uman (CMVU).

14. Formă preparativă farmaceutică solidă, conform revendicării 13, pentru utilizarea într-o metodă de profilaxie sau tratament a bolilor selectate din grupa ce include infecțiile cu CMVU la un subiect, în special infecțiile cu CMVU la un subiect ce suferă de SIDA, pneumonită cauzată de CMVU, encefalită cauzată de CMVU, precum și infecția gastrointestinală și sistemică cauzată de CMVU, infecțiile cu CMVU la nou-născuți și copii, infecția acută cu CMVU la femei gravide, infecția cu CMVU la pacienții cu cancer imunodeprimați, pacienții cu cancer pozitivi la CMVU pentru abordarea progresiei tumorilor mediate de CMVU.

15. Procedeu de precipitare pentru obținerea Letermovirului amorf cu formula (I):



(I),

care cuprinde furnizarea unei soluții organice de Letemovir în solvenți miscibili cu apa – acetonă sau acetonitril, și precipitarea soluției organice menționate în exces de apă agitată în calitate de antisolvent.

16. Procedeu, conform revendicării 15, care cuprinde izolarea Letemovirului amorf cu formula (I) prin filtrare sau centrifugare în vederea obținerii Letemovirului amorf.

Nr. intrare	Experiment	Randament izolat (%)	Rezidu izolat (%) ⁽¹⁾	Morfologia prin XRPD	Comentarii
1	Îndepărtarea MTBE prin distilare cu metanol. "Precipitare" prin adăugarea în apă.	90		amorf	Conform procedurii standard.
2	Îndepărtarea MTBE prin distilare cu etanol (fără apă; denaturat cu toluen). "Precipitare" prin adăugarea în apă.	91		amorf	Precipitare bună, comparabil cu acetona. Conform procedurii standard.
3	Îndepărtarea MTBE prin distilare cu acetoneitril.	91		amorf	Conform procedurii standard.
4	"Precipitare" prin adăugarea în apă. Îndepărtarea MTBE prin distilare cu acetona. Precipitarea produsului prin adăugarea în apă.	92		amorf	Precipitare bună, comparabil cu acetona. Procedura standard.
5	Precipitare inversată: adăugarea apei în soluția de acetona.	80		amorf	Material lipicios pe peretele vasului; a fost necesară răzuirea și agitarea ulterioară pentru obținerea unui material solid.
6	Precipitare inversată: adăugarea apei în soluție de acetoneitril.	73		amorf	Material lipicios pe peretele vasului; a fost necesară răzuirea și agitarea ulterioară pentru obținerea unui material solid.
7	"Simularea uscătorului cu tambur": utilizarea metanolului		64	amorf	60°C temperatura de baie; 300 --> 50 mbar, spumare finală; reziduul este răzuat de pe peretele de sticlă.
8	"Simularea uscătorului cu tambur": utilizarea etanolului (fără apă; denaturat cu toluen).		49	amorf	60°C temperatura de baie; 250 --> 20 mbar, spumare bruscă la 30 mbar; reziduul este răzuat de pe peretele de sticlă.
9	"Simularea uscătorului cu tambur": utilizarea acetoneitrilului.		49	amorf	60°C temperatura de baie; 200 --> 20 mbar, spumare finală; reziduul este răzuat de pe peretele de sticlă.
10	"Simularea uscătorului cu tambur": utilizarea DCM.		66	amorf	60°C temperatura de baie; 900 --> 50 mbar, spumare finală; reziduul este răzuat de pe peretele de sticlă.
11	"Simularea uscătorului cu tambur": utilizarea MTBE.		98	amorf	60°C temperatura de baie; 800 --> 50 mbar, spumare finală; reziduul este răzuat de pe peretele de sticlă.

Fig. 1

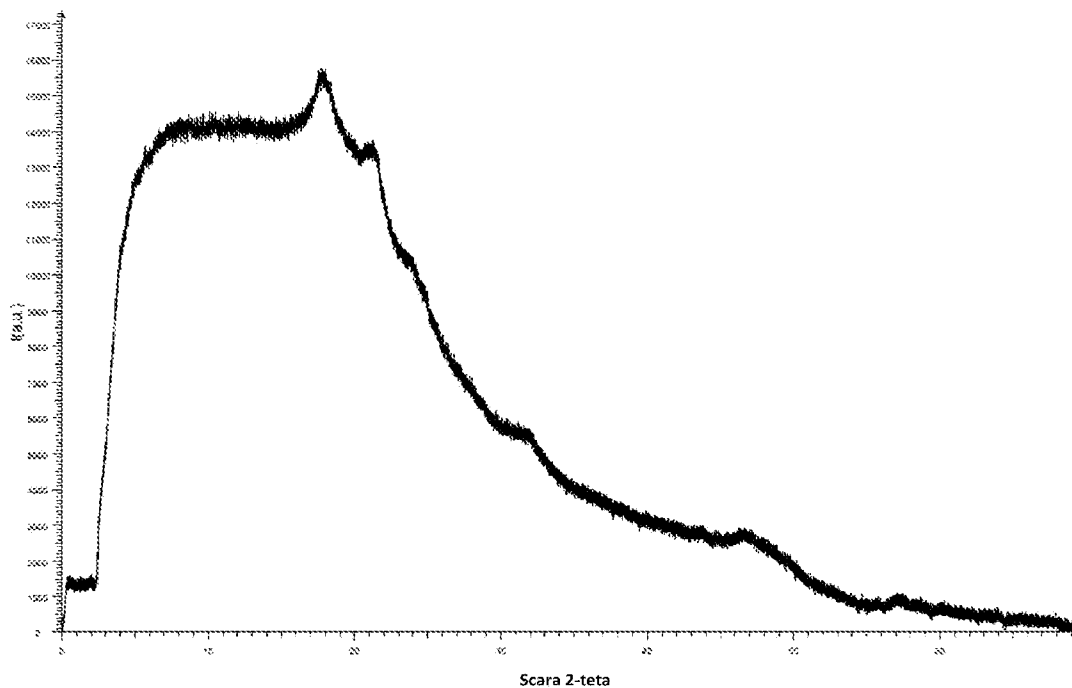


Fig. 2

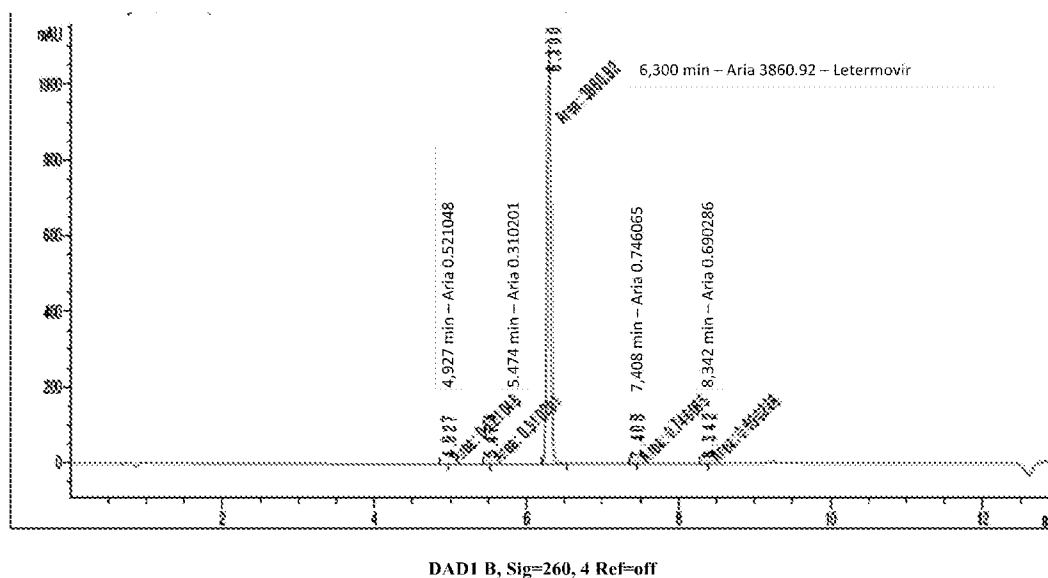


Fig. 3

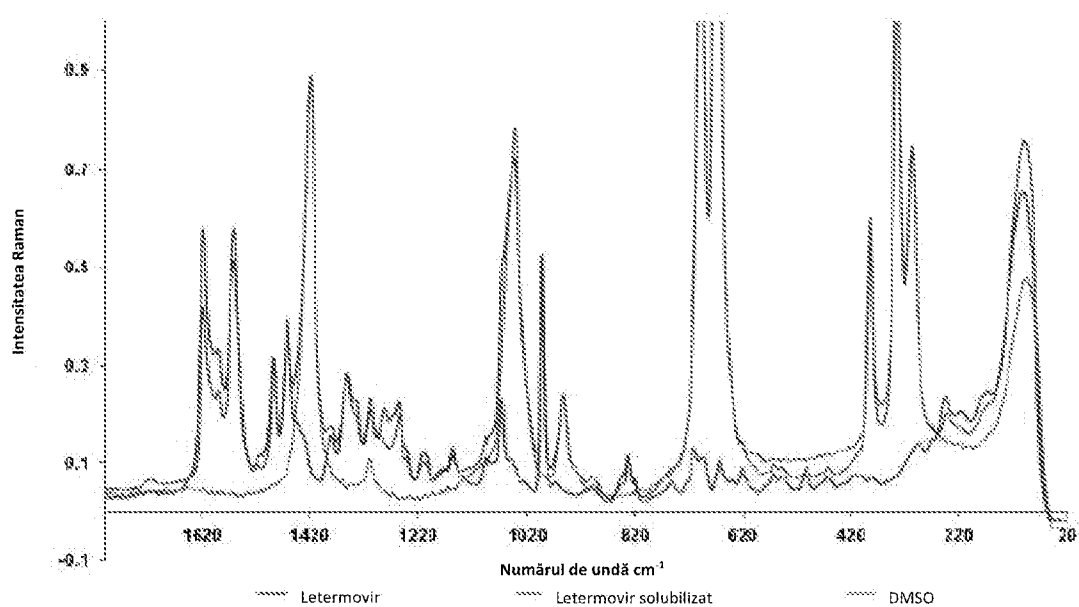


Fig. 4

Medii apoase	Letermovir (mg/ml)
Apă	0.4
5 % Albumină serică umană în apă	5.5

Fig. 5

Soluție tampon 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. 6

Farmacocinetica Letemovirului ($\pm$ DS medie, t_{max} : [intervalul mediu])	Cohorta 1: 30 mg Letemovir 30 min perfuzie iv	Cohorta 1: 30 mg Letemovir oral
n	12 ^a	12 ^b
C_{max}, ng/mL	1209 $\pm$ 235.3	363.5 $\pm$ 118.4
t_{max}, h	0.50 (0.50-0.50)	1.50 (1.00-3.00)
AUC_{0-t_{last}}, ng*h/mL	1980 $\pm$ 473.5	1544 $\pm$ 478.9
AUC_{0-∞}, ng*h/mL	2245 ^c $\pm$ 353.4 ^c	1802 ^d $\pm$ 298.8 ^d
λ_z, 1/h	0.05837 ^c $\pm$ 0.01335 ^c	0.04983 ^d $\pm$ 0.01593 ^d
t_{1/2λ_z}, 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 pentru AUC_{0- t_{last}} , λ_z , t_{1/2term}, CL, V_D și MRT

^b n=9 pentru AUC_{0- t_{last}} , ng*h/mL, λ_z , t_{1/2term}, CL/F, V_D/F și MRT

^c Determinarea exactă nu a fost posibilă la 4 subiecți

^d Determinarea exactă nu a fost posibilă la 6 subiecți

Fig. 7a)

Parametru	Valorile medii determinate prin metoda celor mai mici pătrate (LS)				p-valoarea		
	30 mg Letemovir, 30 min perfuzie iv	30 mg Letemovir, oral	Raportul dintre valorile LS, %	90% CI, % ^c	perioa -da	secvența	tratament
AUC _{0-t_{last}} , ng*h/mL ^a	1924	1459	75.82	68.40- 84.04	0.4707	0.4719	0.0006*
AUC _{0-∞} , ng*h/mL ^b	2158	1771	82.07	74.53- 90.37	0.2929	0.1322	0.0072*

^a n=12 pentru 30 min perfuzie iv și Letemovir oral

^b n=8 pentru 30 min perfuzie iv și Letemovir oral

^c 90% intervalele de încredere

* Diferență statistic semnificativă

Fig. 7b)

Produsul medicamentos:	Letermovir 240 mg USA/EU CAP	Lot nr.: 4100801T
Dozaj:	240 mg	Ambalaj:
Condițiile de păstrare:	25°C ± 2°C / 60% UR ± 5 % UR	Butelii de sticlă de culoare brună cu 30 CAP

Elementul de testare	Descrierea	T0	t3	t6	t9	t12	t18	t24	t36
Aspectul	comprimate rotunde, de culoare galbenă/ocru fără marcaje	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
Conținutul de apă [%]	pentru informare	2.60	2.17	2.08	1.86	3.97	1.98	2.17	2.62
Identitatea	timpul de retenție a AIC-001 trebuie să corespundă cu proba de referință	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
Analiza [mg/doză]	216.0-264.0	249.9	240.2	240.5	243.4	240.4	242.0	236.8	238.7
Impurități [%]									
necunoscut, individuale	≤ 0.6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
total	≤ 3.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
Exces enantiomeric [%]	pentru informare	neefectuat	neefectuat	neefectuat	neefectuat	neefectuat	neefectuat	99.8	99.8
Dizolvarea [%]									
15 min	pentru informare	84	88	89	90	89	91	85	86
30 min	≥ 80 (valoarea minimă – Nivelul 1), ≥ 75 (valoarea minimă – Nivelul 2), ≥ 60 (valoarea minimă – Nivelul 2)	87	93	93	94	95	93	92	90
45 min	pentru informare	89	94	93	97	96	94	93	nesolicitat
Puritatea microbiană									
bacterii	≤ 10 ³ ufc/g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
drojdii/ciuperci	≤ 10 ³ ufc/g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
Bacterii gram-negative tolerante la medii cu bila	≤ 10 ³ ufc/g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
E.coli	absent în 1 g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
Salmonella	absentă în 10 g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
Staphylococcus aureus	absent în 10 g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat

*CAP - comprimat acoperit cu peliculă

Fig. 8 a)

MD 4673 C1 2020.11.30

57

Produsul medicamentos:	Letermovir 60 mg USA/EU CAP*	Lot nr.: 4100601T
Dozaj:	60 mg	Ambalaj:
Condițiile de păstrare:	25°C ± 2°C / 60% UR ± 5 % UR	Butelii de sticlă de culoare brună cu 100 CAP

Elementul de testare	Descrierea	T0	t3	t6	t9	t12	t18	t24	t36
Aspectul	comprimate rotunde, de culoare galbenă/ocru fără marcaje	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
Conținutul de apă [%]	pentru informare	2.20	2.23	1.78	1.85	3.30	1.74	2.14	3.17
Identitatea	timpu de retenție a AIC-001 trebuie să corespundă cu proba de referință	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
Analiza [mg/doză]	54.0-66.0	60.3	60.4	61.3	62.2	61.6	61.9	60.0	59.3
Impurități [%]									
necunoscute, individuale	≤ 0.6	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
total	≤ 3.0	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
Exces enantiomeric [%]	pentru informare	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	99.8	99.8
Dizolvarea [%]	□								
15 min	pentru informare	58	55	51	55	56	62	57	49
30 min	≥ 80 (valoarea minimă – Nivelul 1), ≥ 75 (valoarea minimă – Nivelul 2), ≥ 60 (valoarea minimă – Nivelul 2)	93	95	95	96	96	98	95	95
45 min	pentru informare	96	98	97	99	99	97	96	nesolicitat
Puritatea microbiană									
bacterii	≤ 10 ³ ufc/g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
droidii/ciuperci	≤ 10 ³ ufc/g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
Bacterii gram-negative tolerante la medii cu bila	≤ 10 ³ ufc/g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
E.coli	absent în 1 g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
Salmonella	absentă în 10 g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
Staphylococcus aureus	absent în 10 g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat

*CAP - comprimat acoperit cu peliculă

Fig. 8 b)

Produsul medicamentos:	Letermovir 120 mg USA/EU CAP*	Lot nr.: 4100701T
Dozaj:	120 mg	Ambalaj:
Condițiile de păstrare:	25°C ± 2°C / 60% UR ± 5 % UR	Butelii de sticlă de culoare brună cu 60 CAP

Elementul de testare	Descrierea	T0	t3	t6	t9	t12	t18	t24	t36
Aspectul	Comprimate rotunde, de culoare galbenă/ocru fără marcaje	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
Conținutul de apă [%]	pentru informare	2.30	2.07	1.95	2.03	3.62	1.82	2.12	2.60
Identitatea	timpul de retenție a AIC - 001 trebuie să corespundă cu proba de referință	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde	corespunde
Analiza [mg/doză]	108.0-132.0	119.8	120.2	119.7	120.3	121.0	121.6	119.3	118.5
Impurități [%]	necunoscute, individuale	≤ 0.6	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Exces enantiomeric [%]	total	≤ 3.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Dizolvarea [%]	pentru informare	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	99.8	99.8
15 min	pentru informare	85	84	84	88	79	82	83	77
30 min	≥ 80 (valoarea minimă – Nivelul 1), ≥ 75 (valoarea minimă – Nivelul 2), ≥ 60 (valoarea minimă – Nivelul 2)	93	95	94	99	94	93	92	94
45 min	pentru informare	95	95	94	100	96	95	94	nesolicitat
Puritatea microbiană									
bacterii	≤ 10 ³ ufc/g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
drojii/ciuperci	≤ 10 ² ufc/g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
Bacterii gram-negative tolerante la medii cu bila	≤ 10 ³ ufc/g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
E.coli	absent în 1 g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
Salmonella	absentă în 10 g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat
Staphylococcus aureus	absent în 10 g	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat	nesolicitat

*CAP - comprimat acoperit cu peliculă

Fig. 8 c)

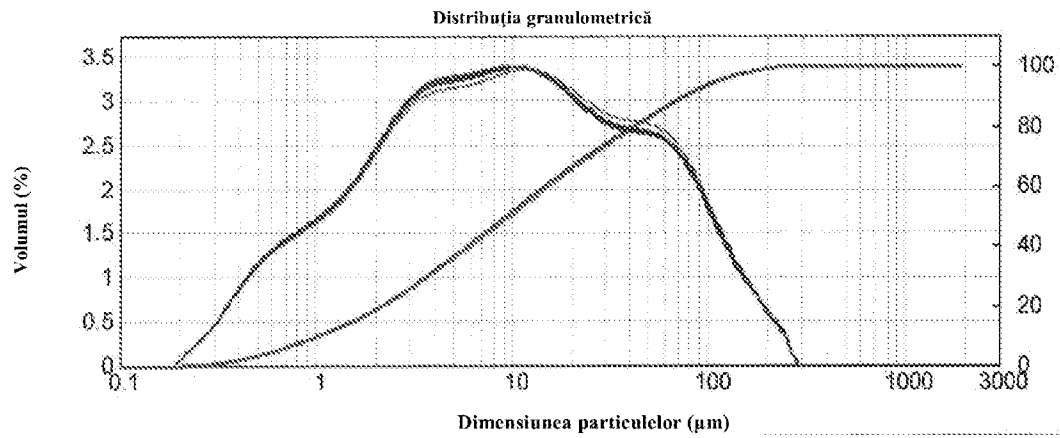


Fig. 9a)

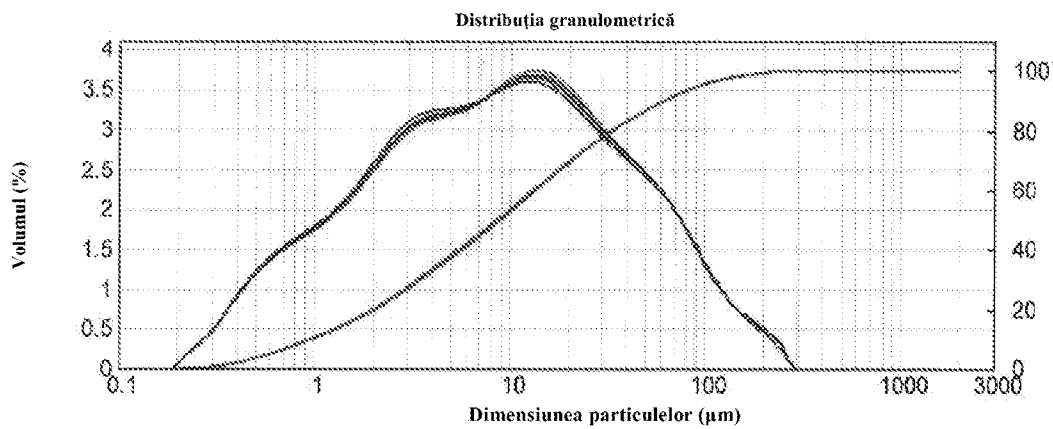


Fig. 9b)

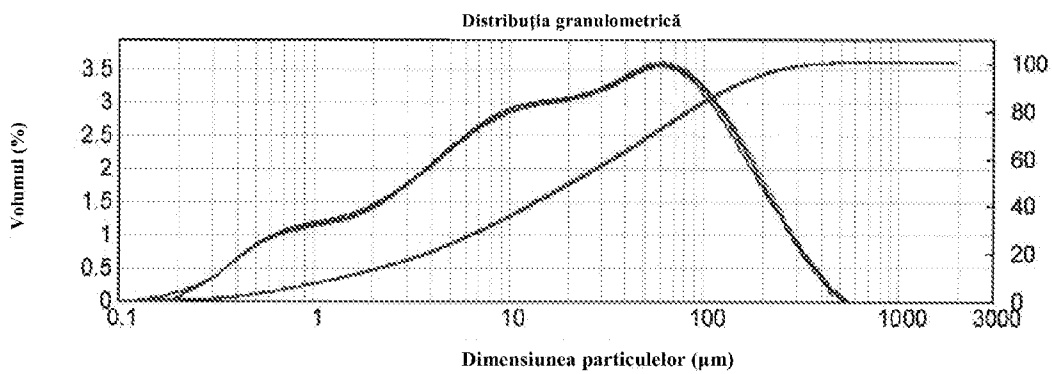


Fig. 9c)

Parametrii testului/Descrierea	inițial	12 luni	24 luni	36 luni	Evaluarea
Aspectul solid alb până la galben sau brun	solid alb	solid alb	solid practic alb	solid alb	neschimbat
Puritatea Substanțe înrudite CLIP *					
Di-p-toluoil acid tartaric $\leq 0.10\%$	0.01%	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.05\%$ ($< 0.01\%$)	neschimbat
Chinazolilpiperazină $\leq 0.10\%$	$< 0.01\%$	0.01%	0.01%	$< 0.05\%$ (0.01%)	neschimbat
Chinazolildipiperazină $\leq 0.10\%$	0.01%	0.01%	$< 0.02\%$	$< 0.05\%$ (0.02%)	neschimbat
fiecare impuritate nespecificată $\leq 0.10\%$	RRT %	RRT %	RRT %	RRT %	neschimbat
	$< 0.01\%$				
RRT – timpul relativ de retenție nivelul de raportare: 0.01% (unitate: 24 luni) / 0.05%		1.10 1.65	0.01 0.01	0.86 1.09 1.53 0.01 0.01	
Total $\leq 1.5\%$	0.02%	0.04%	0.06%	$< 0.05\%$	neschimbat
Puritatea Exces enantiomeric (CLIP) EE $\geq 98.8\%$	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	neschimbat
Puritatea Conținutul de apă	1.05%	0.78%	0.83%	0.77%	neschimbat
Puritatea Aspectul soluției $\leq BY_5$ sau Y_5 sau B_5	$< BY_5, < Y_5, < B_5$	următorul $> BY_7$, următorul $Y_7, < B_9$	următorul BY_7 , următorul Y_7 , între B_5 și B_9	$< BY_5$, următorul B_9	
Analiza CLIP 97.0% - 102.0%, calculat pentru substanța anhidră și fără solvent	99.5%	99.2%	98.6%	98.2%	neschimbat
Puritatea microbiologică	conformă	netestată	netestată	netestată	--

Fig. 10

Parametrii testului	inițial	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	18 luni	24 luni	36 luni	48 luni	Evaluarea
Aspectul solid alb până la galben sau brun	solid practic alb	solid alb	solid practic alb	solid practic alb	solid practic alb	solid alb	solid alb	solid alb	solid alb	neschimbat
Puritatea Substanțe înrudite CLIP *										
Di-p-toluil acid tartric $\leq 0.10\%$	0.04%	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	0.01%	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	
Chinazolilpiperazină $\leq 0.10\%$	0.02%	0.03%	0.03%	$< 0.01\%$	0.02%	0.02%	0.02%	0.03%	0.03%	
Chinazolildipiperazină $\leq 0.10\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	$< 0.01\%$	
fiecare impuritate nespecificată $\leq 0.10\%$										
rel. RT										
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%	$< 0.01\%$	0.02%	
Total	0.06%	0.09%	0.10%	0.08%	0.04%	0.06%	0.04%	0.10%	0.13%	fără schimbări semnificative
Exces enantiomeric (CLIP) EE $\geq 98.8\%$	99.9%	99.9%	99.9%	99.8%	99.8%	99.8%	99.8%	99.8%	99.8%	neschimbat
Conținutul de apă $\leq 2.0\%$	0.92%	0.63%	0.62%	0.51%	0.73%	0.36%	0.48%	0.59%	0.51%	reducere ușoară
Aspectul soluției $\leq BY_5$ sau Y_5 sau B_5	$< BY_5$ $< Y_5$ $< B_5$	$= BY_7$ $< Y_7$ $< B_7$	$< BY_7$ următorul Y_7 $= B_7$	$< BY_7$ următorul Y_7 $< B_7$	$< BY_7$ următorul Y_7 $= B_7$	$< BY_7$ următorul Y_7 $= B_7$	$< BY_7$ următorul Y_7 $= B_7$	$< BY_7$ următorul Y_7 $= B_7$	$< BY_7$ următorul Y_7 $= B_7$	neschimbat
Analiza CLIP 97.0% - 102.0% substanță fără apă și solvent	100.7%	100.8%	99.8%	101.2%	99.6%	99.8%	100.4%	98.4%	101.1%	neschimbat

*nivelul de raportare: 0.01%

Fig. 11

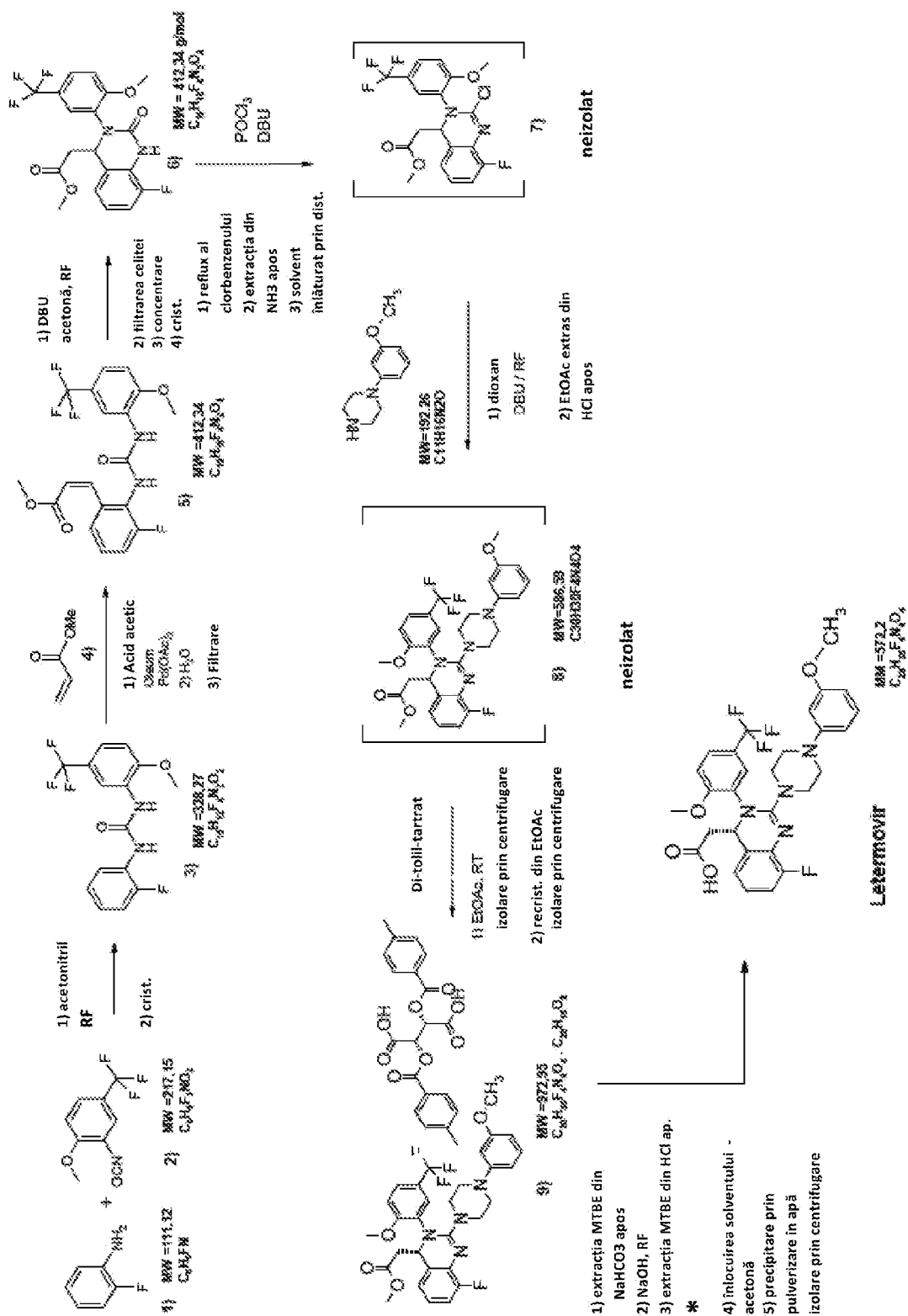


Fig. 12

RAPORT DE DOCUMENTARE LA CEL INTERNAȚIONAL

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2015 0126 2013.06.19; 2014.04.16 (22) Data depozit: 2014.06.19 (71) Solicitant: AICURIS ANTI-INFECTIVE CURES GMBH, DE (54) Titlul: Letermovir amorf și forme preparative farmaceutice solide ale acestuia pentru administrare orală (32) Data de prioritate recunoscută: Raport de documentare internațională: da		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: C07D 239/84 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01) A61P 31/22 (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): "Worldwide" (Espacenet): Alte BD –		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorie*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior	T – document publicat după data depozitului sau	

general	a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	
Examinator JOVMIR Tudor	