

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 024 623**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2019 PCT/US2019/061065**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020 WO20102270**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2019 E 19817472 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2025 EP 3880251**

54 Título: **Formulaciones de agentes terapéuticos contra la gripe**

30 Prioridad:

13.11.2018 US 201862760121 P

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

04.06.2025

73 Titular/es:

**COCRYSTAL PHARMA, INC. (100.00%)
19805 North Creek Parkway
Bothell, WA 98011, US**

72 Inventor/es:

**ZHAO, TIANJING;
MAO, LIANG;
JACOBSON, IRINA, C. y
LEE, SAM, SK**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 024 623 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de agentes terapéuticos contra la gripe

5 ANTECEDENTES

La gripe se propaga por todo el mundo en epidemias estacionales, provocando la muerte de cientos de miles de personas anualmente y de millones en años de pandemia. Por ejemplo, en el siglo XX se produjeron tres pandemias de gripe que provocaron la muerte de decenas de millones de personas y cada una de estas pandemias estuvo provocada por la aparición de una nueva cepa del virus en seres humanos. Por lo general, estas nuevas cepas son el resultado de la propagación de un virus de la gripe existente de otras especies animales a los seres humanos.

La gripe se transmite principalmente de persona a persona a través de grandes gotitas rellenas de virus que se generan cuando las personas infectadas tosen o estornudan; estas gotitas grandes se pueden asentar en las superficies mucosas de los tractos respiratorios superiores de los individuos susceptibles que están cerca (por ejemplo, dentro de alrededor de 6 pies) de las personas infectadas. La transmisión también puede producirse a través del contacto directo o indirecto con secreciones respiratorias, como al tocar superficies contaminadas con el virus de la gripe y luego tocarse los ojos, la nariz o la boca. Los adultos pueden transmitir la gripe a otros desde el 1 día antes de tener síntomas hasta aproximadamente 5 días después de que comienzan los síntomas. Los niños pequeños y las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden ser infecciosos durante 10 días o más después de la aparición de los síntomas.

Los virus de la gripe son virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros: virus de la Influenza A, virus de la Influenza B, virus de la Influenza C, Isavirus y Thogotovirus.

El género del virus de la Influenza A es responsable de las epidemias de la gripe pandémica y de la gripe estacional. Tiene una especie, el virus de la gripe A y las aves acuáticas silvestres son los huéspedes naturales de una gran variedad de gripes A. Ocasionalmente, los virus se transmiten a otras especies y pueden provocar brotes devastadores en aves domésticas o dar lugar a pandemias de gripe humana. Los virus tipo A son los patógenos humanos más virulentos entre los tres tipos de gripe y provocan la enfermedad más grave. El virus de la gripe A se puede subdividir en diferentes serotipos en función de la respuesta del anticuerpo a estos virus. Los serotipos que se han confirmado en seres humanos, ordenados por el número de muertes por pandemias humanas conocidas, son: H1N1 (que provocó la gripe española en 1918), H2N2 (que provocó la gripe asiática en 1957), H3N2 (que provocó la gripe de Hong Kong en 1968), H5N1 (una amenaza de pandemia en la temporada de gripe 2007-08), H7N7 (que es una amenaza pandémica potencial, H1N2 (endémico en seres humanos y cerdos), H9N2, H7N2, H7N3 y H10N7.

El género del virus de la Influenza B es responsable de la gripe estacional y tiene una especie, el virus de la gripe B. La gripe B infecta casi exclusivamente a los seres humanos y es menos común que la gripe A. El único otro animal que se sabe que es susceptible a la infección por gripe B es la foca. Este tipo de gripe muta a una velocidad 2-3 veces más lenta que el tipo A y, en consecuencia, es menos diversa genéticamente, con un solo serotipo de gripe B. Como resultado de esta falta de diversidad antigénica, generalmente se adquiere un grado de inmunidad a la gripe B a una edad temprana. Sin embargo, la gripe B muta lo suficiente como para que no sea posible una inmunidad duradera. Esta velocidad reducida de cambio antigénico, combinada con su rango limitado de huéspedes (que inhiben el desplazamiento antigénico entre especies), asegura que no se produzcan pandemias de gripe B.

El género virus de la Influenza C tiene una especie, el virus de la gripe C, que infecta a seres humanos y cerdos y puede provocar enfermedades graves y epidemias locales. Sin embargo, la gripe C es menos común que los otros tipos y habitualmente parece provocar una enfermedad leve en los niños.

Los virus de la gripe son muy similares en estructura en todos los serotipos y géneros. El genoma del virus de la gripe consiste en ocho ARN monocatenarios empaquetados en estructuras similares a varillas de tamaño variable, lo que se conoce como el complejo de ribonucleoproteína (RNP). Cada RNP contiene un ARN viral único, múltiples copias de la nucleoproteína de andamiaje y una polimerasa viral heterotrimérica que consiste en las subunidades PA, PB1 y PB2, que cataliza la transcripción y replicación del genoma viral. Estudios bioquímicos y estructurales recientes del complejo de polimerasa de la gripe proporcionan una idea de la comprensión mecánica del secuestro de la caperuza y la síntesis de ARN por la polimerasa de la gripe. Brevemente, el dominio de unión a caperuza PB2 secuestra primero los pre-mARN huéspedes al unirse a su caperuza 5'. PA, la subunidad endonucleasa, escinde después los nucleótidos de pre-mARN 10-13 secuestrados en sentido descendente de la caperuza. La subunidad PB2 posteriormente gira alrededor de 70° para dirigir el cebador con caperuza al sitio activo de la polimerasa PB1. La subunidad PB1 interactúa directamente con las subunidades PB2 y PA. Estas subunidades contienen dominios altamente conservados entre diferentes cepas de la gripe y han llamado la atención como una potencial diana farmacológica antigripal. Además del complejo de polimerasa, el genoma de la gripe codifica sus propias neuraminidasa (NA), hemaglutinina (HA), nucleoproteína (NP), proteínas de matriz, M1 y M2 y proteínas no estructurales, NS1 y NS2. NA es la diana para los fármacos antivirales oseltamivir (Tamiflu®) y zanamivir (Relenza®). Estos fármacos son análogos del ácido siálico que inhiben la actividad enzimática de NA, lo que ralentiza la liberación

del virus de la progenie de las células infectadas.

La gripe produce costos directos debido a la pérdida de productividad y el tratamiento médico asociado, así como los costos indirectos de las medidas preventivas. En los Estados Unidos, la gripe es responsable de un costo total de más de USD 10 mil millones por año, mientras que se estima que una futura pandemia podría provocar cientos de miles de millones de dólares en costos directos e indirectos. Los costos preventivos también son altos. Los gobiernos de todo el mundo han gastado miles de millones de dólares estadounidenses preparando y planificando una posible pandemia de gripe aviar H5N1, con costos asociados con la adquisición de fármacos y vacunas, así como el desarrollo de simulacros de desastre y estrategias para mejorar los controles fronterizos.

Las opciones de tratamiento actuales para la gripe incluyen vacunación y quimioprofilaxis con medicamentos antivirales. A menudo se recomienda la vacunación contra la gripe con una vacuna antigripal para grupos de alto riesgo, tales como niños y personas mayores o para personas con asma, diabetes o cardiopatía. Sin embargo, es posible vacunarse y aun así contraer la gripe. La vacuna se reformula cada temporada para algunas cepas específicas de la gripe, pero posiblemente no puede incluir todas las cepas que infectan activamente a las personas en el mundo durante esa temporada. Los fabricantes tardan alrededor de seis meses en formular y producir las millones de dosis necesarias para hacer frente a las epidemias estacionales; ocasionalmente, una cepa nueva o pasada por alto se vuelve prominente durante ese tiempo e infecta a las personas aunque se hayan vacunado (como por la gripe Fujian H3N2 en la temporada de gripe 2003-2004). También es posible infectarse justo antes de la vacunación y enfermar con la cepa que se supone que previene la vacuna, ya que la vacuna tarda alrededor de dos semanas en volverse eficaz.

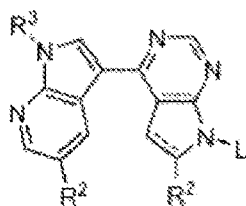
Además, la eficacia de estas vacunas antigripales es variable. Debido a la alta velocidad de mutación del virus, una vacuna antigripal en particular generalmente confiere protección durante no más de unos pocos años. Una vacuna formulada para un año puede ser ineficaz al año siguiente, ya que el virus de la gripe cambia rápidamente con el tiempo y las diferentes cepas se vuelven dominantes.

Debido a la ausencia de enzimas de corrección de errores del ARN, la ARN polimerasa dependiente de ARN del vARN de la gripe comete un error de inserción de un solo nucleótido aproximadamente cada 10 mil nucleótidos, que es la longitud aproximada del vARN de la gripe. Por lo tanto, casi todos los virus de la gripe recién elaborados son una deriva antigénica mutante. La separación del genoma en ocho segmentos separados de vARN permite el mezclado o la reordenación de los vARN si más de una línea viral ha infectado una sola célula. El rápido cambio resultante en la genética viral produce desplazamientos antigénicos y permite que el virus infecte nuevas especies huésped y supere rápidamente la inmunidad protectora.

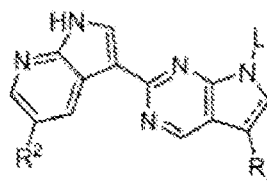
Para tratar la gripe también pueden usarse los fármacos antivirales y los inhibidores de NA son particularmente eficaces, pero los virus pueden desarrollar resistencia a los fármacos antivirales de NA aprobados. Además, se documentó la aparición de virus de la gripe A pandémica resistentes a múltiples fármacos. La gripe A pandémica resistente a los fármacos se convierte en una amenaza importante para la salud pública. Además de los virus de la gripe A resistentes a los fármacos, los inhibidores de NA están aprobados para el tratamiento de la infección gripal temprana (en el plazo de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas de la gripe).

Por tanto, existe la necesidad de formulaciones de agentes antivirales contra el virus de la gripe que puedan administrarse por vía pulmonar.

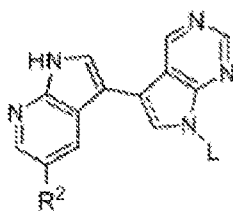
El documento WO 2018/200425 A1 divulga métodos para inhibir la replicación de los virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, para reducir la cantidad de virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, y para tratar la gripe en un paciente, que comprende administrar a dicha muestra biológica o a dicho paciente una cantidad segura y eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una composición farmacéutica comprende una cantidad segura y eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.



Formula I,



Formula II,



Formula III

5

10 **SUMARIO**

En la presente se proporcionan formulaciones del Compuesto 1 y un relleno de acuerdo con la reivindicación 1. La formulación comprende (a) Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y (b) un relleno. En varios casos, la formulación consiste esencialmente en (a) Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y (b) un relleno. En varios casos, la formulación es una formulación en polvo para administración por inhalación que comprende (a) Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y (b) un relleno que consiste esencialmente en lactosa monohidrato, en donde la formulación tiene una distribución de tamaño de partícula caracterizada por un diámetro medio volumétrico (VMD) de 1 a 2 μm , con un D_{10} de 0.5 μm a 0.7 μm , un D_{50} de 1 μm a 1.4 μm , y un D_{90} de 2.5 μm a 2.8 μm . En algunos casos, el VMD es de 1.5 μm , con un D_{10} de 0.6 μm , un D_{50} de 1.3 μm y un D_{90} de 2.8 μm .

En varias realizaciones, el relleno comprende lactosa, o más específicamente, comprende lactosa monohidrato. En algunos casos, el relleno está micronizado. El relleno puede tener un diámetro medio volumétrico (VMD) de 0.5 μm a 10 μm . En algunos casos, el relleno tiene un VMD de 1.5 a 5 μm .

El Compuesto 1 o una sal de este está micronizado. El Compuesto 1 está cristalizado (en forma de cristal) y, está presente como un cristal micronizado. La forma cristalina del Compuesto 1 es la Forma B y tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que presenta valores 2θ de 5.6, 6.8, 8.4, 10.1, 10.6, 11.3, 15.1, 15.8, 18.0, 18.5, 19.1, 20.4, y 20.9, $\pm 0.2^\circ$. En varios casos, el Compuesto 1 (por ejemplo, como la Forma B) tiene un punto de fusión de 280 $^\circ\text{C}$ a 283 $^\circ\text{C}$. En varios casos, el Compuesto 1 puede tener la Forma A o la Forma C.

El Compuesto 1 o una sal de este puede tener un diámetro medio volumétrico (VMD) de 0.5 μm a 10 μm . En algunos casos, el VMD del Compuesto 1 es de 1.5 a 5 μm . Las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden tener una relación en peso del Compuesto 1 o una sal de este al relleno de 1:3 a 1:5. En algunos casos, la relación de peso es de 1:4.

Las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden adaptarse como una formulación para inhalación. Se contemplan como formulaciones para administrar el Compuesto 1 o una sal de este a un sujeto mediante inhalación. Las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden, tras la administración por inhalación, proporcionar una concentración de fármaco en el pulmón que es al menos 50 veces mayor que la concentración de fármaco en plasma 1 hora después de la inhalación. En varios casos, la concentración del fármaco en los pulmones es al menos 100 veces mayor que la concentración del fármaco en el plasma 1 hora después de la inhalación. En varios casos, la concentración de fármaco en el pulmón es al menos 50 veces mayor que la concentración de fármaco en plasma 24 horas después de la inhalación. En varios casos, la concentración del fármaco en los pulmones es al menos 100 veces mayor que la concentración del fármaco en el plasma 24 hora después de la inhalación. En varios casos, la concentración de fármaco en los pulmones es al menos 50 veces mayor que la concentración de fármaco en plasma 48 horas después de la inhalación. En varios casos, la concentración del fármaco en los pulmones es al menos 100 veces mayor que la concentración del fármaco en el plasma 48 horas después de la inhalación.

También se proporcionan en este documento métodos para su uso en métodos para tratar o prevenir la infección o la replicación del virus de la gripe en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una formulación como se divulga en el presente documento.

También se proporcionan métodos para preparar una formulación de acuerdo con la reivindicación 11 mediante (a) micronización de la Forma B del Compuesto 1 o una sal de este para formar partículas de la Forma B del Compuesto 1; opcionalmente micronizando el relleno para formar partículas del relleno; y (c) mezclando del Compuesto 1 micronizado o una sal de este y el relleno opcionalmente micronizado para formar la formulación. En varios casos, la micronización del Compuesto 1 o una sal de este o del relleno se realiza mediante molienda manual o molienda de chorro.

En varios casos, el método puede comprender además cristalizar el Compuesto 1 o una sal de este antes de la micronización. En algunos casos, la cristalización comprende mezclar el Compuesto 1 o una sal de este y etanol a una temperatura de al menos 50 $^\circ\text{C}$, enfriar a temperatura ambiente para permitir la cristalización del Compuesto 1 o una sal de este y recoger los cristales mediante filtración y opcionalmente secar los cristales antes de la micronización. La temperatura del mezclado puede ser de 75 $^\circ\text{C}$. En algunos casos, el mezclado se produce durante 4 a 10 horas.

65

También se proporcionan en el presente documento formas cristalinas del Compuesto 1 de acuerdo con la reivindicación 13. El Compuesto 1 es como la Forma B, y el cristal presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene valores 2θ de 5.6, 6.8, 8.4, 10.1, 10.6, 11.3, 15.1, 15.8, 18.0, 18.5, 19.1, 20.4, y 20.9, $\pm 0.2^\circ$. En algunos casos, la Forma B tiene un XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En varios casos, la Forma B tiene un punto de fusión de 280 °C a 283 °C.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra un patrón XRPD (difracción de rayos X en polvo) del Compuesto 1 cristalino como la Forma B.

La Figura 2 muestra un termograma de DSC (calorimetría diferencial de barrido) del Compuesto 1 cristalino como la Forma B.

La Figura 3 muestra un patrón XRPD del Compuesto 1 cristalino como la Forma C (espectro medio).

La Figura 4 muestra una comparación de los patrones de XRPD del Compuesto 1 cristalino, según se forma mediante el método de suspensión, para (de arriba a abajo) la Forma C, la Forma C, la Forma B, la Forma B y la Forma A.

La Figura 5 muestra una comparación de los patrones de XRPD del Compuesto 1 cristalino, según se forma mediante el método antidisolvente, para (de arriba a abajo) la Forma C, la Forma E y la Forma A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se divulgan composiciones de un compuesto antigripal y usos de estas composiciones para inhibir la actividad del virus de la gripe. En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere de manera general al uso de las composiciones descritas en la presente para inhibir la replicación de los virus de la gripe en una muestra biológica o en un paciente, para reducir la cantidad de virus de la gripe (reducir la cantidad de virus) en una muestra biológica o en un paciente y para tratar o prevenir la gripe en un paciente. Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden ser para administración pulmonar al sujeto, paciente o huésped, por ejemplo, mediante inhalación.

Las composiciones divulgadas en el presente documento son útiles como terapia contra una infección por el virus de la gripe. Por lo tanto, en algunos aspectos, se proporciona el uso de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de una composición como se divulga en la presente para el tratamiento o la prevención de la infección o replicación del virus de la gripe en un paciente humano. Por ejemplo, el virus de la gripe puede ser un virus de la gripe estacional/pandémico o pandémico resistente a los fármacos.

En varios casos, se proporciona una composición para su uso en un método para inhibir la actividad de endonucleasa de la polimerasa de la gripe en un virus de la gripe A o B, que comprende poner en contacto el virus con una composición como se divulga en la presente. En algunos casos, se proporciona una composición para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por gripe A o gripe B en un huésped, que comprende administrar al huésped una cantidad terapéutica de una composición como se divulga en la presente. En varios casos, se proporciona una composición para su uso en un método para reducir la actividad de endonucleasa de la polimerasa de la gripe en un virus de la gripe A o B en un huésped, que comprende administrar al huésped una cantidad terapéutica de una composición como se divulga en la presente. En algunos casos, se proporciona una composición para su uso en un método para reducir la replicación del virus de la gripe en un huésped, que comprende administrar al huésped una cantidad terapéutica de una composición como se divulga en la presente.

Compuesto 1

Las composiciones divulgadas en este documento comprenden, entre otras cosas, ácido 3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico, alternativamente denominado en el presente documento como "Compuesto 1". Se cree que la fracción activa del Compuesto 1 es un inhibidor del dominio PB2 que se une a CAP.

El Compuesto 1 puede existir en forma libre o, dado el caso, en forma de sal. Aquellas sales que son aceptables desde el punto de vista farmacéutico son de particular interés ya que son útiles en la administración de los compuestos que son componentes de las combinaciones descritas con fines médicos. Las sales que no son aceptables desde el punto de vista farmacéutico son útiles en procesos de fabricación, con fines de aislamiento y purificación y, en algunos casos, para usar en la separación de formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en la presente o productos intermedios de estos.

Como se usa en la presente, la expresión "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a sales de un compuesto que, dentro del alcance de un criterio médico razonable, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin efectos secundarios excesivos, tales como toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionales con una relación de beneficio/riesgo razonable.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos descritos en la presente incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos.

Cuando el compuesto descrito en la presente contiene un grupo básico o un bioisómero suficientemente básico, se pueden preparar sales de adición de ácido 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislando la sal así formada. En la práctica, las sales de adición de ácido podrían ser de una forma más conveniente para su uso y el uso de las cantidades de sal para el uso de la forma básica libre.

Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, embonato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Cuando el compuesto descrito en la presente contiene un grupo carboxilo o un bioisómero suficientemente ácido, se pueden preparar sales de adición de base 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal así formada. En la práctica, el uso de la sal de adición de base podría ser más conveniente y el uso de la forma de sal es inherentemente equivalente al uso de la forma de ácido libre. Las sales derivadas a partir de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, litio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta divulgación también contempla la cuaternización de cualquiera de los grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos divulgados en la presente. Mediante tal cuaternización pueden obtenerse productos dispersables o hidrosolubles o oleosolubles.

Las sales de adición básicas incluyen sales de metales y aminas aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las sales de metal adecuadas incluyen sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Habitualmente se prefieren las sales de sodio y potasio. Sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico adicionales incluyen, cuando corresponda, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante el uso de contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases metálicas las cuales incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc y similares. Las sales de adición de bases de aminas adecuadas se preparan a partir de aminas que se usan frecuentemente en la química medicinal debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroxiometil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, dicitlohexilamina y similares.

Se pueden emplear otros ácidos y bases, aunque no sean en sí mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener los compuestos descritos en la presente y sus sales de adición de ácido o base aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los componentes de las combinaciones pueden presentarse en forma de solvato. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto (que incluye una sal de este) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son las que se utilizan habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para un receptor, por ejemplo, agua, etanol, dimetilsulfóxido, acetona y otros disolventes orgánicos habituales. El término "hidrato" se refiere a un complejo molecular que comprende un compuesto y agua.

El Compuesto 1, o la sal o solvato de este, se microniza para su uso en las composiciones divulgadas en el presente documento. Micronizado se refiere a una forma sólida que tiene partículas de menos de 15 μm . En varios casos, el Compuesto 1, o la sal o solvato de este, puede estar presente como partículas de 0.5 μm a 10 μm , p. ej., 1 μm a 10 μm , 2 μm a 10 μm , 3 μm a 10 μm , 4 μm a 10 μm , 5 μm a 10 μm , 6 μm a 10 μm , 1 μm a 7 μm , 2 μm a 7 μm , 3 μm a 7 μm , 2 μm a 6 μm , 2 μm a 5 μm , 3 μm a 7 μm , o 3 μm a 6 μm .

El Compuesto 1, o la sal o solvato de este, puede micronizarse usando cualquier técnica conocida. En algunos casos, la micronización se realiza mediante molienda de chorro o molienda manual.

5 El Compuesto 1 está presente en las composiciones divulgadas como una forma cristalina.

Forma B: la forma cristalina se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido como se establece en los Ejemplos, que tiene picos en aproximadamente 5.6, 6.8, 8.4, 10.1, 10.6, 11.3, 15.1, 15.8, 18.0, 18.5, 19.1, 20.4 y 20.9, $\pm 0.2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α , denominada "Forma B". En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1, en el que "sustancialmente" significa que los picos indicados pueden variar en aproximadamente $\pm 0.2^\circ$. Es sabido en el campo de XRPD que, mientras que las alturas relativas de los picos en los espectros dependen de varios factores, como la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, las posiciones de los picos son relativamente insensibles a los detalles experimentales.

15 En algunos casos, el Compuesto 1 cristalino puede caracterizarse por un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC), por ejemplo, como se muestra sustancialmente en la Figura 2. En algunos casos, el Compuesto 1 cristalino tiene una temperatura de fusión de 280 °C a 283 °C, o aproximadamente 282 °C.

20 Forma A: (que queda fuera del alcance de la invención reivindicada) la forma cristalina puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido como se establece en los Ejemplos, que tiene picos 2θ sustancialmente como se muestra en la Figura 4, denominada "Forma A". Por "sustancialmente" se entiende que los picos indicados pueden variar en aproximadamente $\pm 0.2^\circ$. Es sabido en el campo de XRPD que, mientras que las alturas relativas de los picos en los espectros dependen de varios factores, como la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, las posiciones de los picos son relativamente insensibles a los detalles experimentales.

25 Forma C: (que queda fuera del alcance de la invención reivindicada) la forma cristalina puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo, obtenido como se establece en los Ejemplos, que tiene picos 2θ sustancialmente como se muestra en la Figura 3 (espectro medio), denominada "Forma C". Por "sustancialmente" se entiende que los picos indicados pueden variar en aproximadamente $\pm 0.2^\circ$. Es sabido en el campo de XRPD que, mientras que las alturas relativas de los picos en los espectros dependen de varios factores, como la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, las posiciones de los picos son relativamente insensibles a los detalles experimentales.

30 El Compuesto 1 también puede estar presente como Forma D o Forma E, como se analiza en la sección de Ejemplos a continuación. Las formas D y E quedan fuera del alcance de la invención reivindicada.

Relleno

40 Las composiciones divulgadas en este documento comprenden un relleno. Los rellenos pueden incluir celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, lactosa (incluido lactosa monohidrato), trehalosa, sacarosa, manosa, manitol, sorbitol, carbonato cálcico, almidones y estearatos de magnesio o zinc. En algunos casos, el relleno es uno o más de lactosa, glucosa y glicolato de almidón de sodio. En algunos casos, el relleno comprende lactosa, por ejemplo, lactosa monohidrato. En algunos casos, el relleno es lactosa monohidrato cristalino, como Inhalac®, por ejemplo, Inhalac® 400.

45 El relleno se puede micronizar para su uso en las composiciones divulgadas en el presente documento. Micronizado se refiere a una forma sólida que tiene partículas de menos de 15 μm . En varios casos, el relleno puede estar presente como partículas de 0.5 μm a 10 μm , p. ej., 1 μm a 10 μm , 2 μm a 10 μm , 3 μm a 10 μm , 4 μm a 10 μm , 5 μm a 10 μm , 6 μm a 10 μm , 1 μm a 7 μm , 2 μm a 7 μm , 3 μm a 7 μm , 2 μm a 6 μm , 2 μm a 5 μm , 3 μm a 7 μm , o 3 μm a 6 μm .

50 El relleno se puede micronizar utilizando cualquier técnica conocida. En algunos casos, la micronización se realiza mediante molienda de chorro o molienda manual.

55 En varios casos, las composiciones divulgadas en el presente documento comprenden el Compuesto 1 y el relleno en una relación en peso de 1:3 a 1:5. En varios casos, la relación en peso es de aproximadamente 1:4.

Dispositivos y administración pulmonar

60 En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente están adaptadas para administrarse a las vías respiratorias bajas (por ejemplo, los pulmones) directamente a través de las vías respiratorias por inhalación. Las composiciones para la administración por inhalación pueden ser un polvo inhalable y pueden administrarse usando dispositivos inhaladores de polvo. Tales dispositivos son bien conocidos.

65

Las composiciones inhalables se pueden envasar para la administración de dosis unitarias o de dosis múltiples. Por ejemplo, las composiciones se pueden envasar para la administración de dosis múltiples de una manera análoga a la descrita en la GB 2242134, las patentes estadounidenses núm. 6 632 666, 5 860 419, 5 873 360 y 5 590 645 (todas ilustran el dispositivo "Diskus") o GB2178965, GB2129691, GB2169265, las patentes estadounidenses núm. 4 778 054, 4 811 731 y 5 035 237 (que ilustran el dispositivo "Diskhaler") o EP 69715 (dispositivo "Turbuhaler") o GB 2064336 y la patente estadounidense núm. 4 353 656 (dispositivo "Rotahaler"). Pueden almacenarse múltiples dosis en un depósito o en múltiples dosis empaquetadas individualmente almacenadas, por ejemplo, en blísteres o cápsulas. Algunos ejemplos de dispositivos adecuados incluyen, entre otros, el TURBUHALER (Astra Zeneca), CLICKHALER (Innovata Biomed), EASYHALER (Orion), ACCUHALER, DISKUS, DISKHALER, ROTAHALER (GlaxoSmithKline), HANDIHALER, INHALATOR, AEROHALER (Boehringer Ingelheim), AEROLIZER (Schering Plough), y NOVOLIZER (ASTA Medica).

Tras la administración, por ejemplo, por inhalación, las composiciones divulgadas en el presente documento muestran altos niveles de exposición al fármaco en los pulmones, en comparación con la exposición en plasma. Estos altos niveles de exposición al fármaco son beneficiosos por varias razones. En primer lugar, la administración pulmonar proporciona una administración rápida del agente terapéutico hasta el punto de la infección. En segundo lugar, mantener el agente terapéutico en los pulmones mientras se minimiza la exposición al plasma permite reducir los eventos adversos sistémicos, ya que un agente terapéutico mínimo se aleja del punto de infección. En tercer lugar, concentrar la exposición en los pulmones permite maximizar el beneficio terapéutico en el punto de la infección (por ejemplo, los pulmones).

En algunos casos, la administración por inhalación de una composición como se divulga en el presente documento proporciona una exposición en los pulmones al Compuesto 1 que es 50 veces mayor que la exposición en plasma después de 1 hora. En varios casos, la exposición después de 1 hora es 60 veces mayor en los pulmones que en el plasma, o 70 veces mayor, o 80 veces mayor, o 90 veces mayor, o 100 veces mayor, o 125 veces mayor, o 150 veces mayor.

En algunos casos, la administración por inhalación de una composición como se divulga en el presente documento proporciona una exposición en los pulmones al Compuesto 1 que es 50 veces mayor que la exposición en plasma después de 24 horas. En varios casos, la exposición después de 24 horas es 60 veces mayor en los pulmones que en el plasma, o 70 veces mayor, o 80 veces mayor, o 90 veces mayor, o 100 veces mayor, o 125 veces mayor, o 150 veces mayor.

En algunos casos, la administración por inhalación de una composición como se divulga en el presente documento proporciona una exposición en los pulmones al Compuesto 1 que es 50 veces mayor que la exposición en plasma después de 48 horas. En varios casos, la exposición después de 48 horas es 60 veces mayor en los pulmones que en el plasma, o 70 veces mayor, o 80 veces mayor, o 90 veces mayor, o 100 veces mayor, o 125 veces mayor, o 150 veces mayor.

En varios casos, incluso después de 4 días después de la administración por inhalación, la exposición del Compuesto 1 en el pulmón es al menos 100 veces mayor que en el plasma.

Métodos de uso

Las composiciones descritas en la presente se pueden usar para reducir la cantidad de virus en una muestra biológica (por ejemplo, un cultivo celular infectado) o en seres humanos (por ejemplo, cantidad de virus en el pulmón de un paciente).

Como se usan en la presente, las expresiones "afección mediada por el virus de la gripe", "infección gripal" o "gripe" se usan de manera indistinta para referirse a la enfermedad provocada por una infección con un virus de la gripe.

La gripe es una enfermedad infecciosa que afecta a las aves y a los mamíferos provocada por los virus de la gripe. Los virus de la gripe son virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros: virus de la Influenza A, virus de la Influenza B, virus de la Influenza C, Isavirus y Thogotovirus. El género del virus de la gripe A tiene una especie, el virus de la gripe A, que se puede subdividir en diferentes serotipos en función de la respuesta del anticuerpo a estos virus: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3, H7N9 y H10N7. El género del virus de la gripe B tiene una especie, el virus de la gripe B. La gripe B infecta casi exclusivamente a los seres humanos y es menos común que la gripe A. El género virus de la gripe C tiene una especie, el virus de la gripe C, que infecta a seres humanos y cerdos y puede provocar enfermedades graves y epidemias locales. Sin embargo, el virus de la gripe C es menos común que los otros tipos y generalmente parece provocar una enfermedad leve en los niños.

En algunas realizaciones, la gripe o los virus de la gripe están asociados con el virus de la gripe A o B. En algunas formulaciones, la gripe o los virus de la gripe están asociados con el virus de la gripe A. En algunas realizaciones específicas, el virus de la gripe A es H1N1, H2N2, H3N2 H7N9 o H5N1. En algunas formulaciones, las

combinaciones divulgadas son eficaces para inhibir el crecimiento o la replicación de un virus de la gripe estacional/pandémico resistente a los fármacos o pandémico.

En los seres humanos, los síntomas habituales de la gripe son escalofríos, fiebre, faringitis, dolores musculares, dolor de cabeza intenso, tos, debilidad y malestar general. En casos más graves, la gripe provoca neumonía, que puede ser mortal, particularmente en niños pequeños y personas mayores. Aunque a menudo se confunde con el resfriado común, la gripe es una enfermedad mucho más grave y es provocada por un tipo diferente de virus. La gripe puede producir náuseas y vómitos, especialmente en niños, pero estos síntomas son más característicos de la gastroenteritis no relacionada, que a veces se denomina "gastroenteritis vírica" o "gastroenteritis vírica de corta duración".

Los síntomas de la gripe pueden comenzar repentinamente uno o dos días después de la infección. Por lo general, los primeros síntomas son escalofríos o sensación de frío, pero al comienzo de la infección también es habitual la fiebre, con temperaturas corporales que oscilan entre 38-39 °C (aproximadamente 100-103 °F). Muchas personas están tan enfermas que están encamadas durante varios días, con dolores y molestias en todo el cuerpo, que son peores en la espalda y las piernas. Los síntomas de la gripe pueden incluir: dolores corporales, especialmente en las articulaciones y la garganta, frío extremo y fiebre, cansancio, dolor de cabeza, ojos llorosos irritados, ojos enrojecidos, dolor en la piel (especialmente en la cara), boca, garganta y nariz y dolor abdominal (en niños con gripe B). Los síntomas de la gripe no son específicos y se superponen con muchos patógenos ("enfermedad similar a la gripe"). Por lo general, se necesitan datos de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

Los términos "enfermedad", "trastorno" y "afección" pueden usarse indistintamente en la presente para referirse a una afección médica o patológica mediada por el virus de la gripe.

Como se usan en la presente, los términos "sujeto", "huésped" y "paciente" se usan de manera indistinta. Los términos "sujeto", "huésped" y "paciente" pueden referirse a un animal (por ejemplo, un ave tal como una gallina, codorniz o pavo, o un mamífero), específicamente un mamífero, tal como un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, conejillo de Indias, rata, gato, perro o ratón) o un primate (por ejemplo, un mono, un chimpancé o ser humano) y más específicamente un ser humano. En algunas formulaciones, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja) o una mascota (por ejemplo, un perro, gato, conejillo de Indias o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en la presente, el término "muestra biológica" incluye, entre otros, cultivos celulares o extractos de estos; material sometido a biopsia obtenido de un mamífero o extractos de este; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de estos.

Como se usa en la presente, la expresión "inhibición de la replicación de los virus de la gripe" incluye la reducción en la cantidad de replicación de los virus (por ejemplo, una reducción en al menos un 10 %) hasta e incluida la detención completa de la replicación de los virus (es decir, una reducción del 100 % en la cantidad de replicación de virus). En algunas realizaciones, la replicación de los virus de la gripe se inhibe en al menos el 50 %, al menos el 65 %, al menos el 75 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %.

La replicación del virus de la gripe se puede medir mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, se puede determinar la cantidad de virus de la gripe en una muestra biológica (por ejemplo, un cultivo celular infectado) o en seres humanos (por ejemplo, cantidad de virus en el pulmón de un paciente). Más específicamente, para ensayos celulares, en cada caso las células se cultivan in vitro, se agrega virus al cultivo en presencia o ausencia de un agente de prueba y después de un período adecuado se evalúa un criterio de valoración dependiente del virus. Para ensayos típicos, se pueden usar las células de riñón canino Madin-Darby (MDCK) y la cepa de gripe adaptada al cultivo histórico estándar, Puede usarse A/Puerto Rico/8/34. Un primer tipo de ensayo celular que se puede usar depende de la muerte de las células diana infectadas, un proceso llamado efecto citopático (CPE), donde la infección por virus provoca la disminución de los recursos celulares y la eventual lisis de la célula. En el primer tipo de ensayo celular, una fracción baja de células en los pocillos de una placa de microtitulación está infectada (por lo general de 1/10 a 1/1000), se permite que el virus se someta a varias rondas de replicación durante 48-72 horas y después se mide la cantidad de muerte celular mediante una disminución en el contenido de ATP celular en comparación con los controles no infectados. Un segundo tipo de ensayo celular que se puede emplear depende de la multiplicación de moléculas de ARN específicas del virus en las células infectadas, donde se miden directamente los niveles de ARN mediante el método de hibridación de ADN de cadena ramificada (bADN). En el segundo tipo de ensayo celular, inicialmente se infecta un bajo número de células en los pocillos de una placa de microtitulación, se permite que el virus se replique en las células infectadas y se propague a rondas adicionales de células, después las células se lisan y se mide el contenido de ARN viral. Este ensayo se detiene de manera temprana, generalmente después de 18-36 horas, mientras todas las células diana todavía son viables. El ARN viral se cuantifica mediante hibridación con sondas de oligonucleótidos específicas fijadas a los pocillos de una placa de ensayo y después la amplificación de la señal mediante hibridación con sondas adicionales ligadas a una enzima indicadora.

Como se usa en la presente, una "cantidad de virus" o "título" es una medición de concentración vírica. La

prueba de título puede emplear dilución en serie para obtener información cuantitativa aproximada de un procedimiento analítico que solo se evalúa inherentemente como positivo o negativo. El título corresponde al factor de dilución más alto que aún obtiene una lectura positiva; por ejemplo, las lecturas positivas en las primeras 8 diluciones de dos veces en serie se traducen en un título de 1:256. Un ejemplo específico es la cantidad de virus. Para determinar el título, se prepararán varias diluciones, tales como 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , . . . , 10^{-8} . La concentración vírica más baja que aún infecta las células es la cantidad de virus.

Como se usa en la presente, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren tanto a tratamientos terapéuticos como profilácticos. Por ejemplo, los tratamientos terapéuticos incluyen la reducción o la mejora de la progresión, la gravedad y/o la duración de las afecciones mediadas por el virus de la gripe o la mejora de uno o más síntomas (específicamente, uno o más síntomas perceptibles) de las afecciones mediadas por el virus de la gripe, que son el resultado de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto o composición que se describe en la presente). En realizaciones específicas, el tratamiento terapéutico incluye la mejora de al menos un parámetro físico medible de una afección mediada por el virus de la gripe. En otras realizaciones, el tratamiento terapéutico incluye la inhibición de la progresión de una afección mediada por el virus de la gripe, ya sea de manera física, por ejemplo, mediante la estabilización de un síntoma perceptible o de manera fisiológica mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico o ambas. En otras realizaciones, el tratamiento terapéutico incluye la reducción o estabilización de infecciones mediadas por el virus de la gripe. Los fármacos antivirales se pueden usar en el entorno comunitario para tratar a las personas que ya tienen gripe para reducir la gravedad de los síntomas y reducir la cantidad de días que están enfermos.

Como se usan en la presente, los términos "profilaxis", "profiláctico", "uso profiláctico" y "tratamiento profiláctico" se refieren a cualquier procedimiento médico o de salud pública cuyo fin es prevenir, en lugar de tratar o curar una enfermedad. Como se usan en la presente, los términos "prevenir", "prevención" y "que previene" se refieren a la reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una afección determinada, o la reducción o inhibición de la recidiva o dicha afección en un sujeto que no está enfermo, pero que ha estado o puede estar cerca de una persona con la enfermedad. El término "quimioprofilaxis" se refiere al uso de medicamentos, por ejemplo, fármacos de micromolécula, en lugar de vacunas para la prevención de un trastorno o enfermedad.

El uso profiláctico incluye el uso en situaciones en las que se ha detectado un brote, para evitar el contagio o la propagación de la infección en lugares donde muchas personas con alto riesgo de complicaciones graves de la gripe viven en contacto cercano entre sí (por ejemplo, en una sala de hospital, guardería, prisión, geriátrico, etc.). También incluye el uso entre poblaciones que requieren protección contra la gripe pero que no obtienen protección después de la vacunación (por ejemplo, debido a un sistema inmunitario débil), para quienes la vacuna no está disponible o quienes no pueden recibir la vacuna debido a efectos secundarios. También incluye el uso durante las dos semanas posteriores a la vacunación o durante cualquier período posterior a la vacunación, pero antes de que la vacuna sea eficaz. El uso profiláctico también puede incluir tratar a una persona que no tiene gripe o que no se considera en riesgo alto de complicaciones, para reducir las posibilidades de infectarse con la gripe y transmitirla a una persona de alto riesgo en contacto cercano con esta (por ejemplo, trabajadores de la salud, trabajadores de geriátricos, etc.).

Como se usa en la presente y coherente con el uso de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC de EE. UU.), un "brote" de gripe se define como un aumento repentino de la enfermedad respiratoria febril aguda (AFRI) que se produce dentro de un período de 48 a 72 horas, en un grupo de personas que están cerca entre sí (por ejemplo, en la misma área de una instalación de vivienda asistida, en el mismo hogar, etc.) sobre la velocidad de fondo normal o cuando cualquier sujeto en la población analizada da positivo por gripe.

En algunas realizaciones, las composiciones son útiles como medidas preventivas o profilácticas para un paciente, específicamente un ser humano, que tiene una predisposición a las complicaciones resultantes de la infección por un virus de la gripe. Las composiciones pueden ser útiles en métodos profilácticos en situaciones en las que se ha confirmado un caso inicial o un brote, para evitar la propagación de la infección en el resto de la comunidad o grupo de población.

Como se usa en la presente, una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En la presente divulgación, la respuesta biológica deseada es inhibir la replicación del virus de la gripe, reducir la cantidad de virus de la gripe o reducir o mejorar la gravedad, duración, progresión o aparición de una infección por el virus de la gripe, evitar el avance de una infección por el virus de la gripe, prevenir la recidiva, desarrollo, aparición o progresión de un síntoma asociado con una infección por el virus de la gripe, o potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de otro tratamiento utilizado contra las infecciones gripales. La cantidad exacta de compuesto administrado a un sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la infección y de las características del sujeto, tales como la salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El experto en la técnica podrá determinar las dosificaciones adecuadas según estos y otros factores. Por ejemplo, se puede administrar a un sujeto ácido 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico o una sal aceptable desde el punto de vista

farmacéutico o solvato de este en un rango de dosis de entre aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg de peso corporal/día para tratamiento terapéutico o profiláctico.

5 Como se usa en la presente, una "cantidad segura y eficaz" de un compuesto o composición descrito en la presente es una cantidad eficaz del compuesto o composición que no provoca efectos secundarios excesivos o perjudiciales en un paciente.

10 En general, los esquemas posológicos se pueden seleccionar de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la función renal y hepática del sujeto; y el compuesto particular o sal de este empleado, la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o de manera simultánea con el compuesto específico empleado y factores similares conocidos en la técnica médica. El experto en la técnica puede determinar y recetar fácilmente una cantidad segura y eficaz de los compuestos descritos en la presente requeridos para tratar, prevenir, inhibir (total o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad.

20 Las dosificaciones del Compuesto 1 pueden oscilar de alrededor de 0.01 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal/día, de alrededor de 0.01 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal/día, de alrededor de 0.1 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal/día o de alrededor de 1 a alrededor de 25 mg/kg de peso corporal/día. Se entiende que la cantidad total por día se puede administrar en una dosis única o se puede administrar en dosis múltiples, tal como dos veces al día (por ejemplo, cada 12 horas), tres veces al día (por ejemplo, cada 8 horas) o cuatro veces al día (por ejemplo, cada 6 horas).

25 Para el tratamiento terapéutico, el Compuesto 1 se puede administrar a un paciente en el plazo de, por ejemplo, las 48 horas (o en el plazo de las 40 horas o menos de 2 días o menos de 1.5 días o en el plazo de las 24 horas) desde el inicio de los síntomas (por ejemplo, congestión nasal, dolor de garganta, tos, dolores, cansancio, dolores de cabeza y escalofríos/sudoración). El tratamiento terapéutico puede tener cualquier duración adecuada, por ejemplo, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, etc. Para el tratamiento profiláctico durante un brote comunitario, el Compuesto 1 se puede administrar a un paciente en el plazo de, por ejemplo, los 2 días desde la aparición de los síntomas en el caso inicial y puede continuar durante cualquier duración adecuada, por ejemplo, durante 7 días, 10 días, 14 días, 20 días, 28 días, 35 días, 42 días, etc.

35 **EJEMPLOS**

Selección de polimorfos para el Compuesto 1 (método de suspensión): se agregaron aproximadamente 10 mg del Compuesto 1 en 200 µl de varios disolventes: éter metil terbutílico (MTBE), metanol (MeOH), etanol (EtOH), alcohol isopropílico (IPA), alcohol isopropílico y acetato de etilo en una proporción de volumen de 5/5 (IPA/EtOAc), acetato de etilo (EtOAc), alcohol isopropílico y agua en una proporción de volumen de 8/2, acetonitrilo (ACN), acetona y tetrahidrofurano (THF). Cada suspensión se agitó a 700 rpm durante 24 horas a 40 °C. Los residuos del compuesto se separaron por centrifugación (10 min a 14 000 rpm) y se secaron adicionalmente durante la noche en el horno de vacío a 30 °C. Si quedaba una solución clara, la solución se secó al vacío para generar un sólido seco. El sólido seco se analizó mediante XRPD y se le asignó una Forma. Los resultados se muestran en la Tabla a continuación. Las Formas A, C, D y E quedan fuera del alcance de la invención reivindicada.

Solvente	Caracterización de XRPD
MTBE	Sólido amarillo pálido, Forma A
MeOH	Sólido amarillo pálido, Forma B
EtOH	Sólido amarillo pálido, Forma B
IPA	Sólido amarillo pálido, Forma B
IPA/ EtOAc (5/5, v/v)	Sólido amarillo pálido, Forma B
EtOAc	Sólido amarillo pálido, Forma B
IPA/H ₂ O (8/2, v/v)	Sólido amarillo pálido, Forma C
ACN	Sólido amarillo pálido, Forma C
Acetona	Sólido amarillo pálido, Forma D
THF	Sólido amarillo pálido, amorfo

Los patrones de XRPD de los cristales se obtuvieron usando un instrumento Bruker D8 Advance con los siguientes parámetros. Los resultados de un análisis XRPD para la Forma B se muestran en la Figura 1. Los resultados de la Forma C se muestran en la Figura 3. Los resultados de las Formas A, B y C se muestran en la Figura 4.

Parámetros	Configuraciones/Valores
Tiempo por etapa	0.12 s
Configuración del tubo de rayos X	Voltaje: 40 kV; Corriente: 40 mA
Alcance de escaneo	4 a 40 grados
Velocidad de rotación de la muestra	15 rpm
Velocidad de escaneo	10 grados/min
Parámetro	2 theta

Se obtuvo una DSC de los cristales de la Forma B usando el instrumento TA Q2000 con los siguientes parámetros, y los resultados de la DSC se muestran en la Figura 2.

Parámetros	DSC
Método	Incremento
Rango de temperatura	30 °C - 300 °C
Velocidad de calentamiento	10 °C/min
Gas de purga	N ₂
Tipo de material	Aluminio, plegado

Selección de polimorfos del Compuesto 1 (método antidisolvente): se pesaron aproximadamente 25 mg del Compuesto 1 en un vial de vidrio, seguido de la adición de 0.5 ml de dimetilacetamida (DMA) para lograr una concentración de 50 mg/ml como una solución transparente. A continuación, a esta solución se le añadieron gota a gota los antidisolventes con agitación a 700 rpm, a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se recogieron luego por centrifugación. Los cristales se analizaron por XRPD, y los resultados se muestran en la Figura 5, donde la parte superior es la Forma E, la parte central es la Forma C y la parte inferior es la Forma A.

Antidisolvente	Volumen de antidisolvente añadido (mL)	Observación	XRPD
ACN	1.5	Suspensión opaca homogénea	Forma E
Etanol	5	Solución clara	
IPA	5	Solución clara	
Acetona	5	Solución clara	
Agua	0.5	Suspensión opaca homogénea	Forma C

Formación de polimorfos a diferentes temperaturas - suspensión: se pesaron aproximadamente 25 mg del Compuesto 1 en un vial de vidrio, seguido de la adición de 500 µl de diferentes disolventes. La solución se agitó a 700 rpm durante 3 días a 55 °C o 25 °C. Los residuos del compuesto se separaron mediante centrifugación (10 min a 10 000 rpm) y se secaron adicionalmente durante 2 días en el horno de vacío a 30 °C. El sólido seco se analizó mediante XRPD. A continuación se muestra un resumen de las formas obtenidas en diferentes condiciones.

Solvente	Proceso	XRPD
Etanol	Solución/25 °C	Forma B
	Solución/55 °C	Forma B
ACN	Solución/25 °C	Forma A
	Solución/55 °C	Forma A

(continuación)

Solvente	Proceso	XRPD
Acetona	Solución/25 °C	Forma A
	Solución/55 °C	Forma C
MeOH	Solución/25 °C	Forma B
	Solución/55 °C	Forma B
MTBE	Solución/25 °C	Forma A
	Solución/55 °C	Forma A
IPA	Solución/25 °C	Forma A
	Solución/55 °C	Forma A
EtOAc	Solución/25 °C	Forma A
	Solución/55 °C	Forma C
IPA/H ₂ O (8/2)	Solución/25 °C	Forma C
	Solución/55 °C	Forma C
EtOH/H ₂ O (8/2)	Solución/25 °C	Forma C
	Solución/55 °C	Forma C

Formación de polimorfos a diferentes temperaturas: se pesaron aproximadamente 50 mg del Compuesto 1 en un vial de vidrio, seguido de la adición de 500 µl de diferentes disolventes. Después, la solución se agitó a 700 rpm durante 3 días a 55 °C. El sólido se separó por centrifugación (10 min a 10 000 rpm) y se secó adicionalmente durante 2 días en el horno de vacío a 30 °C. El sólido se analizó mediante XRPD.

Se pesaron aproximadamente 25 mg del Compuesto 1 en un vial de vidrio, luego se almacenaron a 25 °C/60 % RH o 40 °C/75 % RH durante 1 semana. Luego, las muestras se analizaron por XRPD.

Los resultados de XRPD se resumen a continuación.

Solvente	Actividad acuática	Proceso	XRPD
Acetona H ₂ O 0 %	0	Solución/55 °C	Amorfo + Forma C
H ₂ O 3 %/Acetona (V/V)	0.32	Solución/55 °C	Forma C
H ₂ O 11 %/Acetona (V/V)	0.56	Solución/55 °C	Forma C
H ₂ O 16 %/Acetona (V/V)	0.63	Solución/55 °C	Forma C
H ₂ O 31 %/Acetona (V/V)	0.76	Solución/55 °C	Forma C
H ₂ O 42 %/Acetona (V/V)	0.81	Solución/55 °C	Forma C
H ₂ O 79 %/Acetona (V/V)	0.94	Solución/55 °C	Forma C
Exponer a 25C/60 % RH	0.60	-	Forma A
Exponer a 40C/75 % RH	0.75	-	Forma A

Formación de polimorfos a diferentes temperaturas (antisolvente): se pesaron aproximadamente 50 mg del Compuesto 1 en un vial de vidrio, seguido de la adición de 1 ml de DMA, que luego se sonicó para obtener una solución transparente. A continuación, la solución se agitó a 700 rpm a 55 °C, luego se añadió el antisolvente con precipitación rápida o precipitación lenta. Precipitación rápida: se agrega cierta cantidad de antisolvente a alta velocidad y se filtra el sólido en 1 hora. Precipitación lenta: se agrega cierta cantidad de antisolvente a baja velocidad y se filtra el sólido después de la suspensión durante 3 días. El sólido resultante se separó por centrifugación (10 min a 10.000 rpm) y se secó adicionalmente durante 2 días en el horno de vacío a 30 °C. El sólido se analizó mediante XRPD. Los resultados de XRPD se muestran a continuación.

ES 3 024 623 T3

Solución de reserva	Antidisolvente	Proceso	Volumen de antidisolvente añadido (mL)	Observación	XRPD
50 mg de API en DMA (50mg/mL)	ACN	Precipitación rápida	3.0	Suspensión turbia con precipitado	Forma A
		Precipitación lenta	3.0	Suspensión homogénea	Forma F
	Agua	Precipitación rápida	1.0	Suspensión homogénea	Forma A
		Precipitación lenta	1.0	Suspensión homogénea	Forma A

Resumen de los resultados del estudio de polimorfos

Solvente	Método y temperatura			
	Solución			
	25 °C	40 °C	55 °C	70 °C
MTBE	Forma A	Forma A	Forma A	-
MeOH	Forma B	Forma B	Forma B	-
EtOH	Forma B	Forma B	Forma B	Forma B
IPA	Forma A	Forma B	Forma A	-
IPA/ EtOAc (5/5, v/v)	-	Forma B	-	-
EtOAc	Forma A	Forma B	Forma C	-
IPA/H ₂ O (8/2, v/v)	Forma C	Forma C	Forma C	-
EtOH/H ₂ O (8/2, v/v)	Forma C	-	Forma C	Forma C
ACN	Forma A	Forma C	Forma A	-
Acetona	Forma A	Forma D	Forma C	-
THF	-	Amorfa	-	-
Acetona H ₂ O 0 %	-	-	Amorfo + Forma C	-
H ₂ O 3 %/Acetona (V/V)	-	-	Forma C	-
H ₂ O 11 %/Acetona (V/V)	-	-	Forma C	-
H ₂ O 16 %/Acetona (V/V)	-	-	Forma C	-
H ₂ O 31 %/Acetona (V/V)	-	-	Forma C	-
H ₂ O 42 %/Acetona (V/V)	-	-	Forma C	-
H ₂ O 79 %/Acetona (V/V)	-	-	Forma C	-
Exponer a 25 °C/60 % RH	-	-	Forma A	-
Exponer a 40 °C/75 % RH	-	-	Forma A	-

Solución	Solvente	Método y temperatura		
		Antidisolvente		
		Normal (25 °C)	Rápido (55 °C)	Lento (55 °C)
50 mg de Compuesto 1 en DMA (50 mg/mL)	ACN	Forma E	Forma A	Forma F
	agua	Forma C	Forma A	Forma A
	IPA	-	-	-

(continuación)

5	Solvente	Método y temperatura		
		Antidisolvente		
		Normal (25 °C)	Rápido (55 °C)	Lento (55 °C)
	EtOH	-	--	
10	Acetona	-	-	-

15 Micronización del Compuesto 1: El Compuesto 1 cristalizado (Forma B) se añadió a la molienda de chorro gradualmente con una presión de gas del inyector de 4.5 bar, siendo el gas de molienda 4 bar. El producto micronizado mostró los picos característicos que son los mismos que los del compuesto antes de la micronización. Además, los resultados de DSC confirmaron un pico exotérmico contiguo en 198.27 °C y un solo pico endotérmico a 280.40 °C antes de la descomposición, idénticos a los observados con la muestra antes de la micronización. La distribución del tamaño de partícula (PSD) de los resultados de la dispersión seca mostró que el tamaño de partícula del compuesto micronizado es VMD = 2.08 µm, D₁₀ = 0.65 µm, D₅₀ = 1.44 µm y D₉₀ = 4.21 µm.

20 Micronización de lactosa monohidrato: Se ensayaron varios materiales de lactosa monohidrato caracterizados como se resume en la siguiente tabla.

Núm. de muestra	Parámetros de proceso		PSD (µm)			
	Presión de gas del inyector/bar	Presión de gas de molienda/bar	VMD	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
Inhalac 70	N/A	N/A	211.43	128.70	212.61	294.71
Inhalac 70 micronizado	4	3.5	3.77	1.09	3.43	7.03
Inhalac 230	N/A	N/A	94.60	40.19	95.47	145.35
Inhalac 230 micronizado	4	3.5	4.01	1.11	3.55	7.49
Inhalac 250	N/A	N/A	52.25	14.95	49.74	90.85
Inhalac 250 micronizado	4	3.5	6.24	1.08	2.99	11.31
Inhalac 250 micronizado	4.5	4	3.91	0.96	2.56	6.66
Inhalac 250 micronizado	5	4	3.15	1.19	2.78	5.55
Inhalac 250 micronizado	5	4.5	3.51	1.06	2.64	6.05
Inhalac 400	N/A	N/A	10.54	1.00	7.26	24.93
Inhalac 400 micronizado	4	3.5	2.56	0.75	1.92	4.43
Inhalac 400 micronizado	4.5	4	2.01	0.73	2.66	3.60
Inhalac 400 micronizado	5	4	2.64	0.76	1.93	4.28
Inhalac 400 micronizado	5	4.5	2.50	0.77	2.04	4.69

55 Preparación de la formulación: El Compuesto 1 cristalino (Forma B) se molió manualmente antes de mezclarlo con lactosa monohidrato (Inhalac 400) en una proporción de 1:4. La mezcla se combinó mediante trituración manual durante 10 min. Luego, la mezcla se sometió a molienda de chorro en las siguientes condiciones: presión de gas del inyector 4.5 bar, gas de molienda 4 bar. La PSD de los datos de dispersión seca demostró que el tamaño de partícula de la formulación era VMD = 1.52 µm, D₁₀ = 0.63 µm, D₅₀ = 1.26 µm y D₉₀ = 2.77 µm.

60 Estudio farmacocinético de ratón in vivo: para demostrar una administración del Compuesto 1 al pulmón por vía de inhalación, se llevó a cabo un estudio farmacocinético de ratón (BALB/C). Los ratones se trataron con una dosis única de ~ 1 mg del polvo seco utilizando un insuflador antes de recoger las muestras. Se recogieron muestras de plasma y pulmón en diferentes momentos y se determinaron las concentraciones de fármaco en el pulmón y el plasma del ratón. Como se muestra en la tabla siguiente, se observó una rápida acumulación de alta concentración del fármaco

65

ES 3 024 623 T3

en el tejido pulmonar por vía de inhalación. Por el contrario, las concentraciones de fármaco en plasma fueron significativamente más bajas que las detectadas en el pulmón. Estos datos muestran que la administración del Compuesto 1 se puede llevar a cabo eficazmente mediante la administración por inhalación usando la formulación divulgada, permitiendo que el Compuesto 1 esté en contacto, por ejemplo, con un tracto respiratorio infectado por gripe. Curiosamente, el nivel de fármaco se mantuvo en un exceso de al menos 100 veces de la dosis terapéutica (potencia anti-gripal, EC₅₀ 0.1-3 nM) en el cuarto día. Estos resultados confirmaron además un uso clínico potencial del polvo seco del Compuesto 1 para el tratamiento de la infección por gripe.

Punto de tiempo, hora	Concentración de fármaco en pulmón, μm	Concentración de fármaco en plasma, μm
1	984	5.6
24	218	0.081
48	8.6	0.052
72	0.63	0
96	0.35	0

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende:

- 5 (a) un ácido 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico cristalino (Compuesto 1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que presenta valores 2θ de 5,6, 6,8, 8,4, 10,1, 10,6, 11,3, 15,1, 15,8, 18,0, 18,5, 19,1, 20,4 y 20,9, $\pm 0,2^\circ$ (designado 'forma B'), en donde la Forma B del Compuesto 1 cristalino 1 o la sal del mismo está presente como una forma cristalina micronizada; y
- 10 (b) un relleno,

en donde la formulación está adaptada como formulación inhalable.

15 2. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación es una formulación en polvo para administración por inhalación que comprende un relleno consistente esencialmente en lactosa monohidrato, en donde la formulación tiene una distribución del tamaño de las partículas **caracterizada por** un diámetro medio volumétrico (VMD) de 1 a 2 μm , con una D_{10} de 0,5 μm a 0,7 μm , una D_{50} de 1 μm a 1,4 μm , y una D_{90} de 2,5 μm a 2,8 μm .

20 3. La formulación de la reivindicación 1, en donde el relleno comprende lactosa, opcionalmente en donde el relleno comprende lactosa monohidrato.

4. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el relleno está micronizado.

25 5. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el Compuesto 1 cristalino o la sal del mismo tiene un punto de fusión de 280°C a 283°C.

30 6. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la Forma B del Compuesto 1 cristalino o sal del mismo tiene un diámetro medio de partícula volumétrico de 0,5 a 10 μm , opcionalmente un diámetro medio de partícula volumétrico de 1,5 μm a 5 μm .

7. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el relleno tiene un diámetro medio de partícula volumétrico de 0,5 a 10 μm , opcionalmente un diámetro medio de partícula volumétrico de 1,5 μm a 5 μm .

35 8. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la proporción entre la Forma B del Compuesto 1 cristalino o la sal del mismo y el relleno es de 1:3 a 1:5, como proporción en peso.

40 9. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde tras la administración por inhalación, la concentración de fármaco del Compuesto 1 en el pulmón es por lo menos 50 veces superior que la concentración de fármaco del Compuesto 1 en plasma 1 hora después de la inhalación, 24 horas después de la inhalación o 48 horas después de la inhalación.

10. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento o prevención de la infección o replicación del virus de la gripe en un sujeto.

45 11. Un método de preparación de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende

- (a) micronizar la Forma B del ácido 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico cristalino (Compuesto 1) o sal del mismo para formar partículas de la Forma B del Compuesto 1 cristalino;
- 50 (b) opcionalmente, micronizar el relleno para formar partículas del mismo; y
- (c) mezclar homogéneamente la Forma B del Compuesto 1 cristalino micronizado o sal del mismo y el relleno opcionalmente micronizado para formar la formulación.

55 12. El método de la reivindicación 11 comprende, además, cristalizar el Compuesto 1 o la sal del mismo antes del paso de micronización; opcionalmente en donde la cristalización comprende mezclar el Compuesto 1 o sal del mismo y etanol a una temperatura de por lo menos 50°C, enfriar a temperatura ambiente para permitir la cristalización del Compuesto 1 o sal del mismo, recoger los cristales por filtración y, opcionalmente, secar los cristales antes de la micronización; además opcionalmente en donde el Compuesto 1 o sal del mismo y el etanol se mezclan a una temperatura de 75°C, opcionalmente durante 4 a 10 horas.

60 13. Un ácido 3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico cristalino (Compuesto 1) designado Forma B, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que presenta valores 2θ de 5,6, 6,8, 8,4, 10,1, 10,6, 11,3, 15,1, 15,8, 18,0, 18,5, 19,1, 20,4 y 20,9, $+ 0,2^\circ$.

65 14. El Compuesto 1 cristalino de la reivindicación 13, que tiene un punto de fusión de 280°C a 283°C.

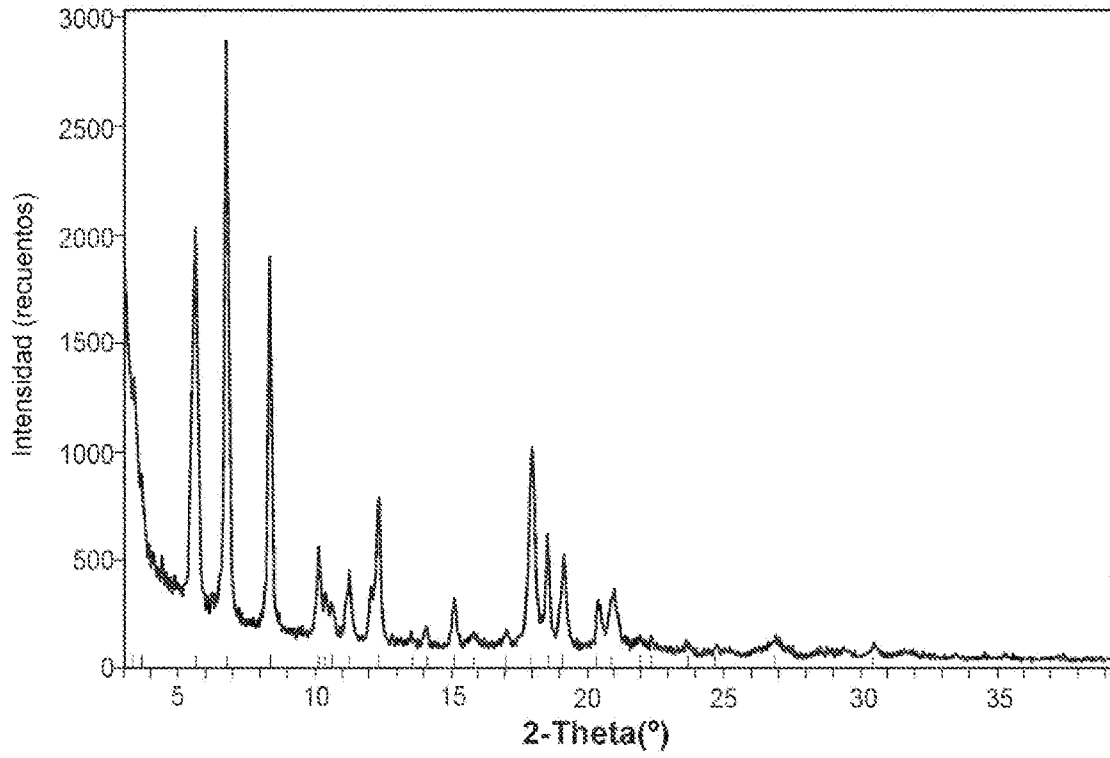


FIG. 1

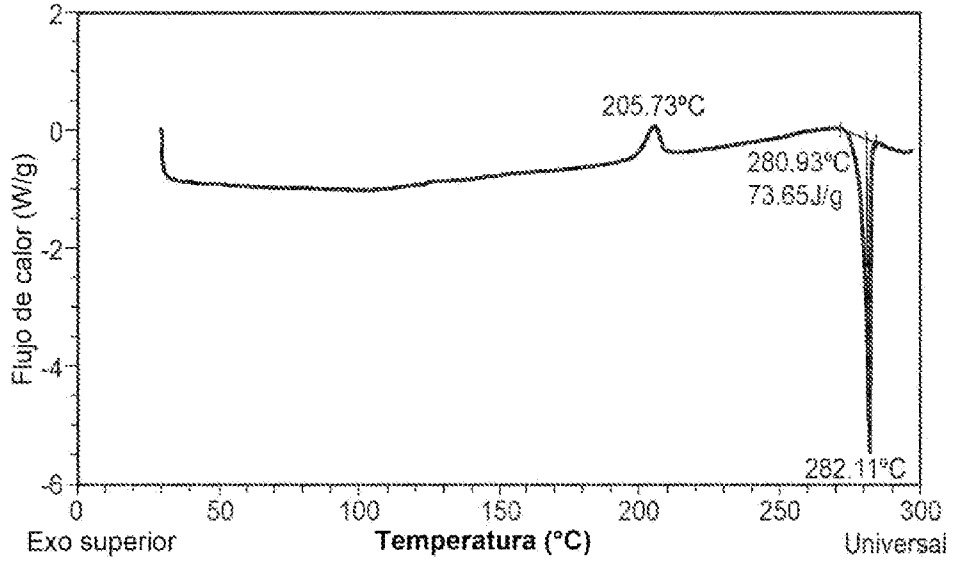
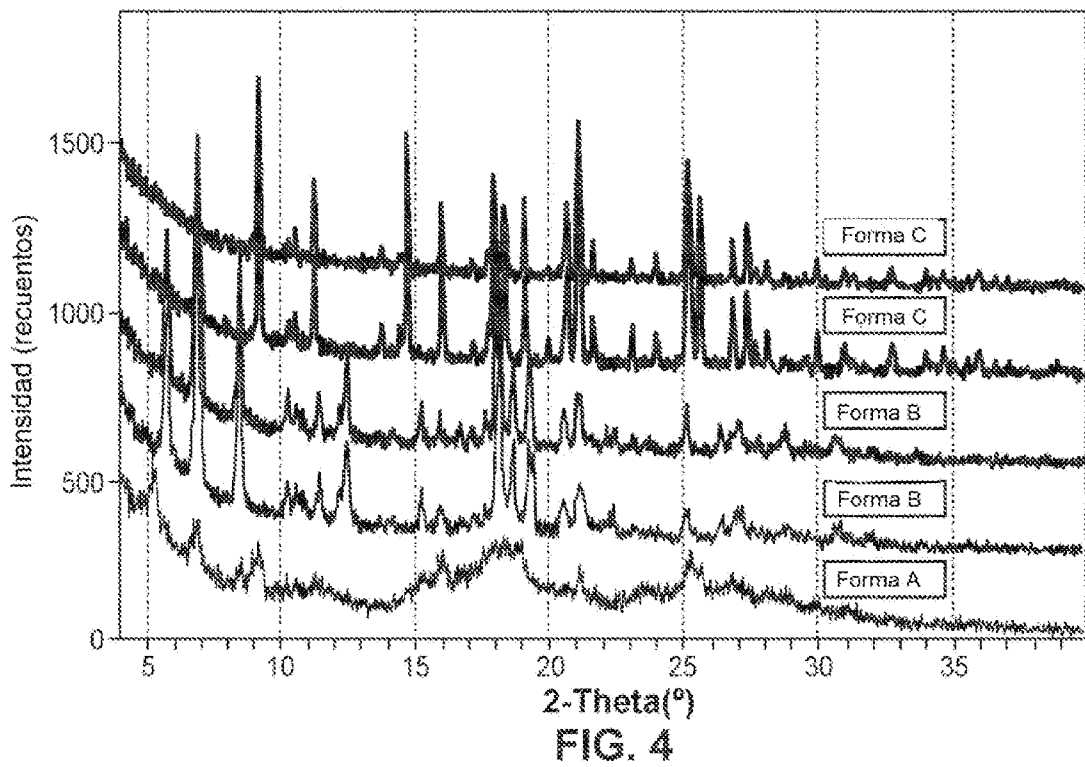
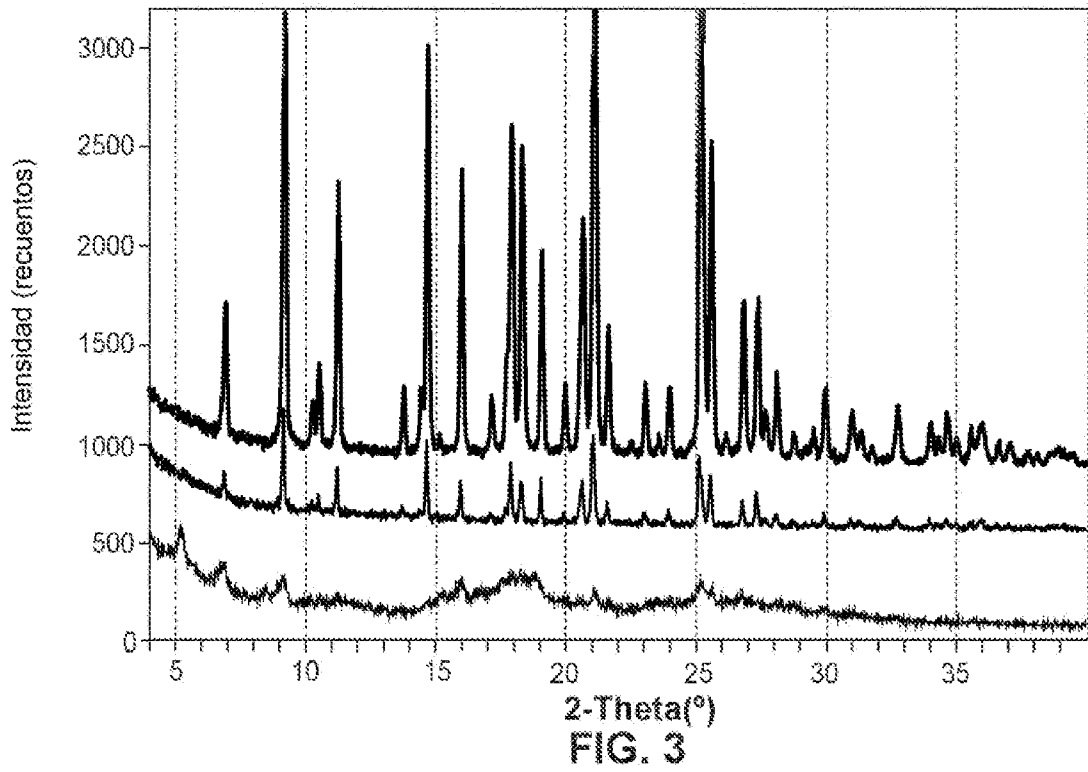


FIG. 2



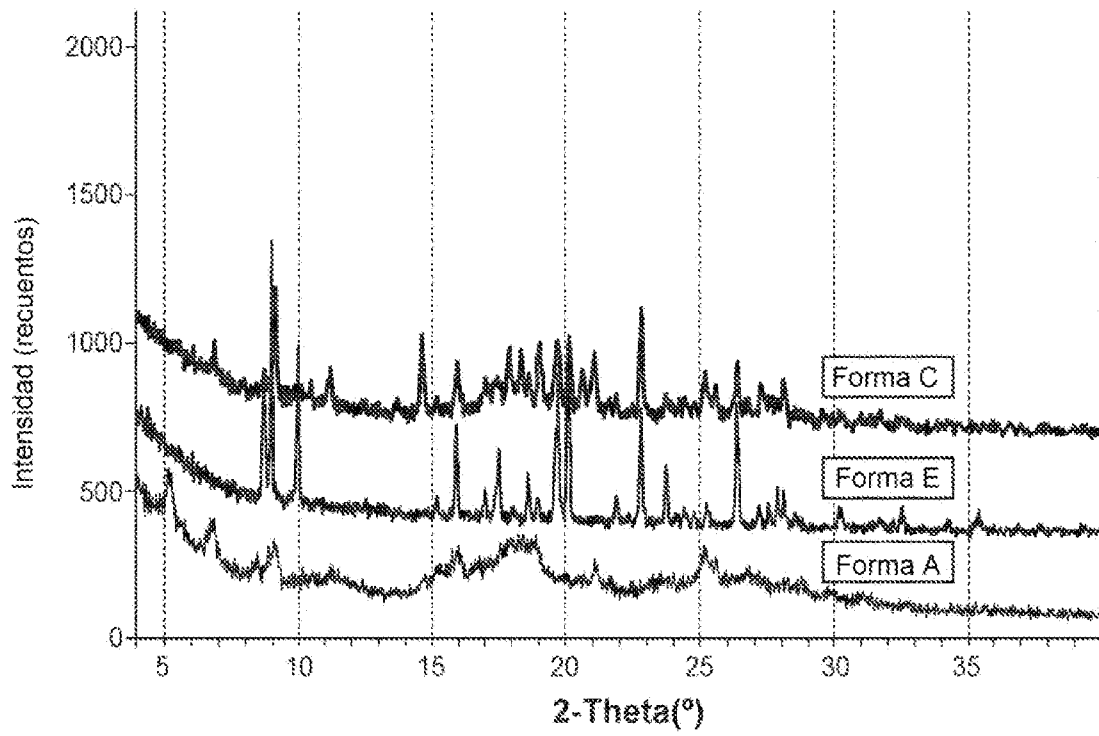


FIG. 5