

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 870**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2017** **PCT/EP2017/077030**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2018** **WO18077815**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2017** **E 17794275 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023** **EP 3528791**

54 Título: **Composiciones dispersables**

30 Prioridad:

24.10.2016 IN 201621036404

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

31.05.2024

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED
COMPANY (100.0%)
Barnahely, Ringaskiddy
Co Cork, IE**

72 Inventor/es:

**PATANKAR, HARSHAD;
GOYVAERTS, NICOLAAS MARTHA FELIX y
RANGA RAJAN, GOPAL RAJAN**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 970 870 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).

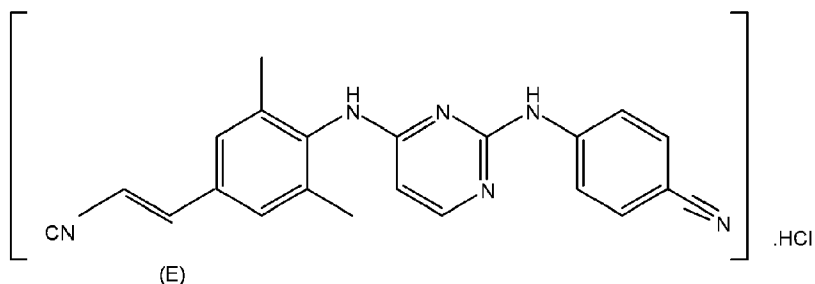
DESCRIPCIÓN

Composiciones dispersables

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición dispersable que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (rilpivirina) o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, como ingrediente activo, en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición comprende 2,5 mg de equivalente base de E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo; y en donde la composición comprende, además, junto a los gránulos, en la fracción extragranular, celulosa microcristalina y manitol. La invención se refiere también a una combinación que comprende la composición dispersable y uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles en el tratamiento de la infección por VIH. Dichas novedosas composiciones son particularmente adecuadas para la población pediátrica. También pueden adaptarse a la población geriátrica.

El ingrediente activo es E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (rilpivirina) o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de este, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico representada por la siguiente fórmula:



El producto EDURANT™, que contiene este ingrediente activo, ya ha recibido la aprobación de comercialización en, por ejemplo, EE. UU. y la UE.

La utilidad de la invención surge del ingrediente activo que muestra actividad contra la infección por VIH, incluidas cepas del VIH-1 resistentes a fármacos y multifármacos, en particular cepas del VIH-1 resistentes a fármacos y multifármacos, más en particular el ingrediente activo muestra actividad contra cepas del VIH, especialmente cepas del VIH-1, que han adquirido resistencia a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica son aquellos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos distintos del presente ingrediente activo y, en particular, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos comerciales.

La actividad inhibidora de la replicación del VIH de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo se describe en el documento WO 03/16306. El documento WO2006/024668 describe formulaciones de fármacos que comprenden ácido E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo clorhídrico. El documento WO2015/136294 se refiere a “una composición farmacéutica que comprende rilpivirina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, la rilpivirina está en forma de nanopartículas”.

La presente invención describe el desarrollo de una formulación pediátrica o geriátrica de E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de este, en particular la sal de ácido clorhídrico de este. Para la población pediátrica o geriátrica, puede ser difícil tragar composiciones sólidas como comprimidos, y puede desearse tener una composición dispersable, en particular un comprimido dispersable, y esto puede proporcionar desafíos adicionales. Esto es particularmente cierto desde el punto de vista del diseño de comprimidos que tengan un tiempo de dispersión adecuadamente rápido.

Resumen de la invención

Ahora se proporciona una composición dispersable (p. ej., comprimido) que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (rilpivirina) o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, como ingrediente activo, en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición comprende 2,5 mg de equivalente base de E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo; y en donde la composición comprende, además, junto a los

gránulos, en la fracción extragranular, celulosa microcristalina y manitol. Puede denominarse en la presente memoria “el comprimido (dispersable) de la invención”.

- 5 Se proporciona también una combinación que comprende la composición dispersable descrita en la presente memoria, y uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles en el tratamiento de la infección por VIH.

Descripción detallada

10 Por “dispersable” se entiende una composición (p. ej., comprimido) que se disgrega en medios apropiados, por ejemplo, medios acuosos (p. ej., agua) u otros medios o vehículos adecuados para la administración (p. ej., leche, jugo [p. ej., jugo de naranja], o incluso vehículos de tipo semisólido, tales como yogur, salsa de manzana). Más particularmente, la composición, p. ej., el comprimido, se desintegra en un período de tiempo corto, en particular en un marco de tiempo de un par de minutos, en particular 1,5 minutos o menos, o 1 minuto o menos, o menos de 1
15 minutos, p. ej., dentro de 55 segundos o 50 segundos o 45 segundos o 40 segundos o 35 segundos o 30 segundos o menos, en un pequeño volumen de medio (p. ej., 50 ml o menos de medio de dispersión, p. ej., agua) de tal manera que se disperse (en particular, de forma uniforme y/o rápida) mediante un remolino suave. Preferiblemente, la disgregación en un medio de disgregación adecuado da como resultado un líquido bebible, por ejemplo, una suspensión bebible, o un semisólido bebible/comestible. En una modalidad, tal dispersión puede pasar a través de una pantalla de tamiz con una apertura de malla nominal de 710 μ m.

20 Cuando la dispersión se produce en un pequeño volumen de fluido, por ejemplo, una composición de 100 mg puede dispersarse en una cantidad baja de agua, por ejemplo, tan baja como 1 ml a 5 ml, la mezcla resultante puede describirse como dispersión, pero también como masa blanda. Para dicha masa blanda, ésta puede no pasar a través de la pantalla de tamiz mencionada anteriormente (dado el bajo volumen de agua con que se mezcla) pero, sin embargo, puede ser adecuada para su administración, es decir, esa masa blanda puede administrarse adecuadamente con una cuchara.

30 Por “dispersa” se entiende que la composición (p. ej., composición de comprimido) se disgrega rápidamente en el medio de dispersión, p. ej., agua, en partículas físicamente más pequeñas que se esparcen (o dispersan) a través del medio, p. ej., agua. Cuando la composición se dispersa de forma uniforme, esto da como resultado que cualquier porción igual del medio, p. ej., agua, contenga cantidades aproximadamente iguales de las partículas de la composición (p. ej., composición del comprimido), lo que significa dentro de una desviación (% p/v) de ± 25 %, preferiblemente ± 15 %, y especialmente ± 10 % (o menos, p. ej., dentro de ± 5 %). Por lo tanto, si una composición de comprimido de 100 mg se dispersa en 50 ml de agua, entonces cada porción de 25 ml de agua (cuando se divide)
35 deberá contener aproximadamente 50 mg del peso de la composición del comprimido, pero con una posible desviación de ± 25 % (es decir, $\pm 12,5$ mg), preferiblemente ± 15 % (es decir, $\pm 7,5$ mg), y especialmente ± 10 % (es decir, ± 5 mg), con máxima preferencia la desviación será de ± 5 % (es decir, $\pm 2,5$ mg). Por lo tanto, la composición del comprimido se dispersa o divide físicamente de manera uniforme u homogénea por todo el medio de dispersión, p. ej., agua, en donde se coloque (después del tiempo necesario para la dispersión; véase arriba). Se entenderá que puede aplicarse cierta agitación suave o revolver ligeramente para obtener una dispersión uniforme de la composición dispersable, p. ej., comprimido dispersable, en el medio de dispersión, p. ej., agua.

40 Cuando se indica que la composición dispersada en agua (p. ej., composición de comprimido) puede pasar a través de un tamiz de 710 μ m, esto para fin de que la composición dispersable (p. ej., comprimido) cumpla determinados umbrales/requisitos de calidad, por ejemplo, los de las ediciones actuales (o futuras) de la Farmacopea Británica y la Farmacopea Europea. Aunque estas propiedades son importantes para una dispersión real en medios acuosos, se entenderá que no es necesario preparar una dispersión (p. ej., en agua), pero el comprimido dispersable se puede administrar de formas alternativas. Por ejemplo, el comprimido dispersable se puede mezclar con determinados alimentos (tal cual o formando una masa blanda mezclando la composición de comprimido con una pequeña
45 cantidad/volumen de agua como se ha descrito anteriormente).

50 Para uso terapéutico, las sales de rilpivirina son aquellas en donde el contraión es farmacéuticamente aceptable.

55 Las sales por adición farmacéuticamente aceptables, como las mencionadas en la presente memoria, pretenden incluir las formas de sal por adición de ácidos no tóxicos terapéuticamente activos que la rilpivirina sea capaz de formar. Esto último puede obtenerse convenientemente tratando la forma de base con ácidos adecuados, tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálidos, p. ej., clorhídrico, bromhídrico, y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico, y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico, y similares, siempre que sea químicamente posible. Por el contrario, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre. Una sal preferida es la sal de ácido clorhídrico de rilpivirina.

65 La composición dispersable (p. ej., comprimido) de la invención se describirá ahora con más detalle. Tiene propiedades que permiten las propiedades de dispersabilidad (o disgregación).

Por lo tanto, en la invención se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., comprimido) que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (rilpivirina), o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de este, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico, como ingrediente activo, y en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable (fracción granular).

Por lo tanto, la composición dispersable de la presente invención comprende una fracción granular (gránulos) que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (rilpivirina), o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico, como ingrediente activo, y comprendiendo, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una fracción extragranular (la fracción de la composición junto a/al lado de la fracción granular [los gránulos]).

Al incorporar el ingrediente activo en la presente composición en forma de gránulos, la capacidad de fabricación de la composición se mejora. En un aspecto, la compresibilidad y/o fluidez de la mezcla de composición final se mejora porque la mezcla es menos pegajosa en comparación con una mezcla que comprenda el ingrediente activo como tal, no en forma de gránulos. Los gránulos comprenden ingrediente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los gránulos pueden prepararse mediante un proceso de granulación en seco o en húmedo. Preferiblemente, se utiliza un proceso de granulación en húmedo. Preferiblemente, se utiliza un aglutinante.

En un aspecto de la invención, los gránulos (la fracción granular) de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un aglutinante.

Tal aglutinante puede ser un polímero, por ejemplo, un polímero orgánico.

El polímero orgánico utilizado en las composiciones (p. ej., comprimidos) de la invención puede ser cualquiera de los polímeros orgánicos fisiológicamente aceptables, preferiblemente solubles en agua, sintéticos, semisintéticos o no sintéticos.

Por lo tanto, por ejemplo, el polímero puede ser un polímero natural tal como un polisacárido o polipéptido o un derivado de los mismos, o un polímero sintético tal como un óxido de polialquileno (p. ej., PEG), poliacrilato, polivinilpirrolidona, etc. Por supuesto, también se usan polímeros mixtos, p. ej., copolímero de bloque y glicopéptidos.

El polímero tiene convenientemente una viscosidad aparente de 1 a 15.000 mPa.s cuando se encuentra en una solución acuosa al 2 % a 20 °C. Por ejemplo, el polímero soluble en agua puede seleccionarse del grupo que comprende

- alquilcelulosas, tales como metilcelulosa,
- hidroxialquilcelulosas, tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa,
- hidroxialquilo alquilcelulosas, tales como hidroxietilo metilcelulosa e hidroxipropilo metilcelulosa,
- carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,
- sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas, tales como carboximetilcelulosa de sodio,
- carboxialquialquilcelulosas, tales como carboximetiletilcelulosa,
- ésteres de carboxialquilcelulosa,
- almidones,
- pectinas, tales como carboximetilamilopectina de sodio,
- derivados de quitina, tales como quitosana,
- heparina y heparinoides,
- polisacáridos, tales como ácido algínico, sales de amonio y de metales alcalinos de estos, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma xantano,
- ácidos poliacrílicos y las sales de estos,

- ácidos polimetacrílicos y las sales de estos, copolímeros de metacrilato,
- alcohol polivinílico,
- polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo,
- óxidos de polialquileño, tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, p. ej., poloxámeros y poloxaminas.

Otros polímeros no enumerados que son farmacéuticamente aceptables, y tienen propiedades fisicoquímicas apropiadas para la presente composición, son igualmente adecuados para preparar composiciones según la presente invención.

Preferiblemente, el polímero orgánico es almidón, polivinilpirrolidona o un éter de celulosa, p. ej., PVP K29-32, PVP K90, metil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietil metilcelulosa o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC).

Dicha HPMC contiene suficientes grupos hidroxipropilo y metoxi para volverla soluble en agua. Las HPMC que tienen un grado de sustitución de metoxi de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,5 y un grado de sustitución molar de hidroxipropilo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3,0 generalmente son solubles en agua. El grado de sustitución de metoxi se refiere al número medio de grupos éter metílico presentes por unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. La sustitución molar de hidroxipropilo se refiere al número promedio de moles de óxido de propileno que han reaccionado con cada unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. Una HPMC preferida es hipromelosa 2910 15 mPa.s o hipromelosa 2910 5 mPa.s, especialmente hipromelosa 2910 15 mPa.s. Hidroxipropil metilcelulosa es el nombre adoptado en los Estados Unidos para la hipromelosa (véase Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29ª edición, página 1435). En el número de cuatro dígitos "2910", los dos primeros dígitos representan el porcentaje aproximado de grupos metoxilo y el tercer y cuarto dígitos la composición porcentual aproximada de grupos hidroxipropoxilo; 15 mPa.s o 5 mPa.s es un valor indicativo de la viscosidad aparente de una solución acuosa al 2 % a 20 °C.

Preferiblemente, el polímero utilizado en la composición de la presente invención es PVP K30 (povidon K30).

En un aspecto de la invención, los gránulos de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un agente humectante.

El agente humectante puede aumentar la biodisponibilidad del ingrediente activo.

En un aspecto de la invención, los gránulos (la fracción granular) de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un aglutinante y un agente humectante.

En un aspecto de la invención, los gránulos (la fracción granular) de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un disgregante.

En un aspecto de la invención, los gránulos de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un agente humectante y un disgregante.

En un aspecto de la invención, los gránulos (la fracción granular) de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un aglutinante y un disgregante.

En un aspecto de la invención los gránulos (la fracción granular) de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un aglutinante, un agente humectante y un disgregante.

En un aspecto de la invención, los gránulos (la fracción granular) de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un diluyente.

En un aspecto de la invención, los gránulos (la fracción granular) de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un aglutinante y un diluyente.

En un aspecto de la invención, los gránulos (la fracción granular) de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un agente humectante y un diluyente.

En un aspecto de la invención, los gránulos (la fracción granular) de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un disgregante y un diluyente.

En un aspecto de la invención, los gránulos de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un agente humectante, un disgregante y un diluyente.

En un aspecto de la invención, los gránulos de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un agente humectante, un diluyente y un aglutinante.

- 5 En un aspecto de la invención, los gránulos de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un agente humectante, un diluyente y un aglutinante.

En un aspecto de la invención, los gránulos de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un diluyente, un disgregante y un aglutinante.

- 10 En un aspecto de la invención, los gránulos de la composición dispersable comprenden como excipiente farmacéuticamente aceptable un agente humectante, un disgregante, un diluyente y un aglutinante.

- 15 En la invención, se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., comprimido), que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico, como ingrediente activo, y en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprendiendo dicha composición, además, 20 junto a los gránulos, en la fracción extragranular, un diluyente, en particular un diluyente no soluble.

- En un aspecto de la invención, se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., comprimido), que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico, como ingrediente activo, y en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprendiendo dicha composición, además, 25 junto a los gránulos, en la fracción extragranular, un disgregante.

- 30 En un aspecto de la invención se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., comprimido), que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico, como ingrediente activo, y en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprendiendo dicha composición, además, 35 junto a los gránulos, en la fracción extragranular, un diluyente, en particular un diluyente no soluble, y un disgregante.

- En un aspecto de la invención, se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., comprimido), que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico, como ingrediente activo, y en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprendiendo dicha composición, además, 40 junto a los gránulos, en la fracción extragranular, un agente humectante.

- 45 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., comprimido), que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico, como ingrediente activo, y en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprendiendo dicha composición, además, 50 junto a los gránulos, en la fracción extragranular, un diluyente, en particular un diluyente no soluble, y un agente humectante.

- 55 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., comprimido), que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico, como ingrediente activo, y en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprendiendo dicha composición, además, 60 junto a los gránulos, en la fracción extragranular, un agente humectante y un disgregante.

- En un aspecto de la invención se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., comprimido), que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico, como ingrediente activo, 65

y en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprendiendo dicha composición, además, junto a los gránulos, en la fracción extragranular, un diluyente, en particular un diluyente no soluble, un disgregante y un agente humectante.

El agente humectante en la fracción extragranular puede asegurar una humectación uniforme de la composición, y puede acelerar la disgregación/dispersabilidad.

La celulosa microcristalina, un diluyente no soluble, está presente en la fracción extragranular (por lo que no está presente en los gránulos que comprenden el ingrediente activo). La presencia de celulosa microcristalina diluyente no soluble, tal como celulosa microcristalina silicificada, puede ser ventajosa para las propiedades de dispersabilidad/disgregación de la composición de la presente invención, proporcionando la capacidad de tomar rápidamente agua del medio de dispersión, es decir, puede proporcionar una acción de absorción por capilaridad que da como resultado ventajosamente propiedades de dispersabilidad/disgregación mejoradas. Una acción de absorción por capilaridad puede conducir a una dispersión más rápida, y puede eludir el proceso de solubilización (por ejemplo, el líquido puede ser arrastrado o “transferido” hacia trayectorias a través de la acción capilar, y romper los enlaces entre partículas, provocando que el comprimido/composición se rompa), lo que podría ser ventajoso. Además, el diluyente no soluble puede volver a suspenderse fácilmente, incluso después de un largo periodo de tiempo (p. ej., 6 horas); esto puede tener la ventaja de que las composiciones de la invención no requieren un agente de suspensión para volver a dispersar los gránulos/partículas.

En cuanto al agente humectante en las composiciones de la invención, puede utilizarse cualquiera de los agentes humectantes fisiológicamente tolerables adecuados para su uso en una composición farmacéutica.

Es bien conocido en la técnica que un agente humectante es un compuesto anfílico; contiene restos hidrófilos polares, así como restos hidrófobos no polares.

Los términos “hidrófilo” o “hidrófobo” son términos relativos.

La hidrofiliidad o hidrofobicidad relativa de un agente humectante puede expresarse por su valor de balance hidrófilo-lipófilo (“valor HLB”). Los agentes humectantes con un valor HLB más bajo se clasifican como agentes humectantes “hidrófobos”, mientras que los agentes humectantes con un valor HLB más alto se clasifican como agentes humectantes “hidrófilos”.

Como regla general, los agentes humectantes que tienen un valor HLB mayor de aproximadamente 10 se consideran generalmente agentes humectantes hidrófilos; los agentes humectantes que tienen un valor HLB menor de aproximadamente 10 se consideran generalmente agentes humectantes hidrófobos.

Las presentes composiciones comprenden preferiblemente un agente humectante hidrófilo.

Debe apreciarse que el valor HLB de un agente humectante solo es una guía aproximada para indicar la hidrofiliidad/hidrofobicidad de un agente humectante. El valor HLB de un agente humectante particular puede variar dependiendo del método usado para determinar el valor HLB; puede variar dependiendo de su fuente comercial; está sujeto a variabilidad de un lote a otro. Una persona experta en la técnica puede identificar fácilmente agentes humectantes hidrófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El agente humectante de la presente invención puede ser un agente humectante aniónico, catiónico o de ion híbrido, siendo este último el preferido. El agente humectante de la presente invención también puede ser una mezcla de dos o más agentes humectantes.

A continuación, se enumeran agentes humectantes adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención. Cabe destacar que dicha enumeración de agentes humectantes es únicamente ilustrativa, representativa y no exhaustiva. Por lo tanto, la invención no está limitada a los agentes humectantes enumerados a continuación. En las presentes composiciones, también pueden usarse mezclas de agentes humectantes.

Los agentes humectantes adecuados que pueden usarse en la presente invención comprenden:

- a) Monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol que comprenden ésteres de ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido ricinoico y similares, con PEG 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 32, 40, 45, 50, 55, 100, 200, 300, 400, 600 y similares, por ejemplo, laurato o estearato de PEG-6, oleato o laurato de PEG-7, laurato u oleato o estearato de PEG-8, oleato o estearato de PEG-9, laurato, oleato o estearato de PEG-10, laurato u oleato o estearato o ricinoleato de PEG-12, estearato u oleato de PEG-15, laurato u oleato o estearato de PEG-20, estearato de PEG-25, laurato u oleato o estearato de PEG-32, estearato de PEG-30, laurato u oleato o estearato de PEG-40, estearato de PEG-45, estearato de PEG-50, estearato de PEG-55, oleato o estearato de PEG-100, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, oleato de PEG-600; (los agentes humectantes que

pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Cithrol, Algon, Kessco, Lauridac, Mapeg, Cremophor, Emulgante, Nikkol, Myrj, Crodet, Albunol, Lactomul)

- b) Diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol que comprenden diésteres de ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico y similares, con PEG-8, 10, 12, 20, 32, 400 y similares, por ejemplo, dilaurato o diestearato de PEG-8, dipalmitato de PEG-10, dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-12, dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-20, dilaurato o diestearato o dioleato de PEG-32, dioleato o diestearato de PEG-400; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Mapeg, Polyalso, Kessco, Cithrol)
- c) Mezclas de mono- y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, tales como, por ejemplo, mono y dilaurato de PEG 4-150, mono y dioleato de PEG 4-150, mono y diestearato de PEG 4-150 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Kessco)
- d) Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y glicerol, tales como, por ejemplo, laurato de glicerilo o estearato de glicerilo u oleato de glicerilo de PEG-20, laurato de glicerilo u oleato de glicerilo de PEG-30, laurato de glicerilo de PEG-15, laurato de glicerilo de PEG-40 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Tagat, Glycerol L, Capmul),
- e) Productos de transesterificación alcohol-aceite que comprenden ésteres de alcoholes o polialcoholes, tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, pentaeritritol y similares, con aceites naturales y/o hidrogenados o vitaminas solubles en aceite, tales como aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, un aceite vegetal comestible, p. ej., aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de palma, aceite de semilla de albaricoque, aceite de almendra y similares, tal como aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra de PEG-20, aceite de ricino de PEG-23, aceite de ricino hidrogenado o trioleato de PEG-25, aceite de ricino de PEG-35, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado de PEG-30, aceite de ricino de PEG-38, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o aceite de semilla de palma de PEG-40, aceite de ricino hidrogenado de PEG-45, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado de PEG-50, aceite de ricino de PEG-56, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra de PEG-60, aceite de ricino hidrogenado PEG-80, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado de PEG-100, aceite de ricino de PEG-200, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-6, glicérido de lauroil macrogol-32, glicérido de estearoil macrogol, succinato de tocoferilo PEG-1000 (TPGS); (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Emalex, Cremophor, Emulgante, Eumulgin, Nikkol, Thornley, Simulsol, Cerex, Crovol, Labrasol, Softigen, Gelucire, Vitamina E TPGS),
- f) Ácidos grasos poliglicerizados que comprenden ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, tales como, por ejemplo, laurato u oleato o estearato de poligliceril-10, mono y dioleato de poligliceril-10, polirricinoleato de poliglicerilo y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Nikkol Decaglyn, Caprol o Polymuls)
- g) Derivados de esteroles que comprenden derivados de polietilenglicol de esteroles, tales como éter de colesterol de PEG-24, colestanol de PEG-30, fitoesterol de PEG-25, esteroles de soja de PEG-30 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Solulan™ o Nikkol BPSH)
- h) Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán, tales como, por ejemplo, laurato de sorbitán de PEG-10, monolaurato de sorbitán o triestearato de sorbitán o monooleato de sorbitán o trioleato de sorbitán o monoestearato de sorbitán o monopalmitato de sorbitán o monoestearato de sorbitán de PEG-20, monolaurato de sorbitán de PEG-4, monooleato de sorbitán de PEG-5, monooleato de sorbitán o monolaurato de sorbitán o monoestearato de sorbitán de PEG-6, monoestearato de sorbitán de PEG-8, tetraoleato de sorbitán de PEG-30, oleato de sorbitán o tetraoleato de sorbitán de PEG-40, tetraestearato de sorbitán de PEG-60, monolaurato de sorbitán de PEG-80, hexaoleato de sorbitol de PEG (Atlas G-1086) y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Liposorb, Tween, Dacol MSS, Nikkol, Emalex, Atlas)
- i) Alquil éteres de polietilenglicol, tales como, por ejemplo, oleil éter o etil éter o estearil éter de PEG-10, oleil éter o cetil éter o estearil éter de PEG-20, lauril éter de PEG-9, lauril éter de PEG-23 (laureth-23), estearil éter de PEG-100 y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Volpo, Brij)
- j) Ésteres de azúcar, tales como, por ejemplo, diestearato/monoestearato de sacarosa, monoestearato o monopalmitato o monolaurato de sacarosa y similares; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como sucroéster, Crodesta, monolaurato de sacarosa)
- k) Alquil fenoles de polietilenglicol, tales como, por ejemplo, nonil fenol de PEG-10-100 (Triton X series), ocil fenol éter de PEG-15-100 (serie Triton N) y similares;

l) Copolímeros de bloque (poloxámeros) de polioxietileno-polioxipropileno, tales como, por ejemplo, poloxámero 108, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 288 y lo similar; (los agentes humectantes que pertenecen a este grupo se conocen, por ejemplo, como Synperonic PE, Pluronic, Emkalyx, Lutrol™, Supronic, Monolan, Pluracare, Plurodac)

m) Agentes humectantes iónicos incluyendo tensioactivos catiónicos, aniónicos y de ion híbrido, tales como sales de ácidos grasos, p. ej., oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, miristato de sodio, palmitato de sodio, estato de sodio, ricinoleato de sodio y similares; tales como sales biliares, p. ej., colato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio y similares; tales como fosfolípidos, p. ej., lecitina de huevo/soja, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidil glicerol, fosfatidilserina y similares; tales como ésteres de ácido fosfórico, p. ej., fosfato de dietanolamonio polioxietileno-10 oleil éter, productos de esterificación de alcoholes grasos o etoxilados de alcoholes grasos con ácido o anhídrido fosfórico; tales como carboxilatos, p. ej., monoglicéridos succinilados, estearil fumarato de sodio, hidrogenosuccinato de estearoil propilenglicol, ésteres de ácido tartárico mono/diacetilado de mono- y diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono- y diglicéridos, gliceril-lacto ésteres de ácidos grasos, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato de calcio/sodio, estearoil lactilato de calcio/sodio, sales alginato, alginato de propilenglicol, éter carboxilatos y similares; tales como sulfatos y sulfonatos, p. ej., alquil sulfatos etoxilados, alquil benceno sulfatos, sulfonatos de alfa-olefina, isetionatos de acilo, tauratos de acilo, alquil gliceril éter sulfonatos, sulfosuccinato de octilo disódico, undecileneamido-MEA-sulfosuccinato disódico y similares; tales como agentes humectantes catiónicos, p. ej., bromuro de hexadecil triamonio, bromuro de decil trimetil amonio, bromuro de cetil trimetil amonio, cloruro de dodecil amonio, sales de alquil bencildimetilamonio, sales de diisobutil fenoxietoxidimetil bencilamonio, sales de alquilpiridinio, betaínas (lauril betaína), aminas etoxiladas (amina de coco con polioxietileno-15) y similares.

Cuando en la enumeración anterior de agentes humectantes adecuados se enumeran diferentes posibilidades, tales como, por ejemplo, oleil éter o cetil éter o estearil éter de PEG-20, esto significa que se prevén oleil éter de PEG-20 y cetil éter de PEG-20 y estearil éter de PEG-20. Por lo tanto, por ejemplo, aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o glicéridos de maíz o glicéridos de almendra de PEG-20 debe leerse como aceite de ricino de PEG-20 y aceite de ricino hidrogenado de PEG-20 y glicéridos de maíz PEG-20 y glicéridos de almendra PEG-20.

Los agentes humectantes preferidos en las presentes composiciones son laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, o aquellos agentes humectantes que pertenecen al grupo de los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán, tales como los agentes humectantes conocidos como Tween®, p. ej., Tween® 20, 60, 80. Preferiblemente, el agente humectante en los gránulos que comprende el ingrediente activo es Tween®, p. ej., Tween® 20. Preferiblemente, el agente humectante en la fracción extragranular es laurilsulfato de sodio.

La cantidad preferida de agente humectante (o tensioactivo) se describe en la presente memoria, pero se aprecia, sin embargo, que cuando se utiliza en las presentes composiciones, puede depender, p. ej., de la cantidad de ingrediente activo presente en la composición. Una cantidad mayor puede requerir más agente humectante.

Se indica en la presente memoria que las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención pueden contener un disgregante. Los posibles disgregantes incluyen disgregantes farmacéuticamente aceptables que comprenden almidón, resinas de intercambio iónico, p. ej., Amberlite, polivinilpirrolidona reticulada, celulosas modificadas, p. ej., croscarmelosa sódica (p. ej., Ac-di-Sol®), almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, dodecil sulfato sódico, almidón de maíz modificado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, ácido alginico, alginato, celulosa en polvo, crospovidona (tal como Polyplasdone XL). Otros disgregantes que pueden considerarse incluyen L-HPC, goma xantano, goma gelana, polisacárido de soja y similares. El disgregante más preferido para los gránulos que comprende el ingrediente activo es croscarmelosa sódica (p. ej., Ac-di-Sol®). El disgregante más preferido para la fracción extragranular es croscarmelosa sódica (p. ej., Ac-di-Sol®).

Se indica en la presente memoria que las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención pueden contener un diluyente. A menos que ese diluyente ya esté especificado, tal diluyente puede ser almidón, celulosa en polvo, celulosa microcristalina (tal como celulosa microcristalina silicificada), fosfatos de calcio (p. ej., fosfato de calcio dibásico, dihidrato fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico), carbonato de calcio, sulfato de calcio o lo similar (o combinaciones de estos, es decir, excipientes no solubles coprocesados; otros que pueden considerarse incluyen aceites hidrogenados de tipo cera y similares). Se entiende (ver más arriba) que el diluyente más preferido de la fracción extragranular es un diluyente no soluble, tal como celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada), ya que así se obtienen composiciones con propiedades intrínsecas que son ventajosas. Las composiciones de las reivindicaciones comprenden celulosa microcristalina en la fracción extragranular.

Una celulosa microcristalina preferida es la celulosa microcristalina PH112 (avicel® PH 112). La fracción extragranular puede comprender, además, un segundo diluyente, que puede ser más soluble. Pueden considerarse los azúcares y polioles, por ejemplo, pueden considerarse los siguientes diluyentes: dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, sacarosa, azúcar compresible, azúcar en polvo, una mezcla deshidratada por pulverización de lactosa monohidrato y celulosa

microcristalina (75:25), comercializada como Microcelac®, una mezcla deshidratada por pulverización coprocesada de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal (98:2), comercializada como Prosolv®.

Las composiciones de las reivindicaciones comprenden manitol como segundo diluyente en la fracción extragranular, en particular manitol SD 200. Esto aumenta la sensación en boca de la presente composición.

Preferiblemente, los gránulos comprenden un diluyente. Preferiblemente, dicho diluyente es un azúcar.

Preferiblemente, dicho azúcar es lactosa, es decir, lactosa monohidrato.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición dispersable (p. ej., comprimido) que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, o una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable de esta, en particular E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo en forma de una sal de ácido clorhídrico, como ingrediente activo, y en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprendiendo dicha composición, además, junto a los gránulos, en la fracción extragranular, un primer diluyente, en particular un diluyente no soluble, y un segundo diluyente, en particular un azúcar o un poliol. En un aspecto, el primer diluyente es celulosa microcristalina. En un aspecto, el segundo diluyente es un azúcar. En las composiciones de las reivindicaciones, la celulosa microcristalina puede considerarse el primer diluyente y el manitol puede considerarse el segundo diluyente. En un aspecto, la relación de peso del primer diluyente y el segundo diluyente es 1:1. En un aspecto, la relación de peso de celulosa microcristalina y manitol es 1:1. Se descubrió que la combinación de un primer y un segundo diluyente en la fracción extragranular, en particular un primer diluyente no soluble, y un segundo diluyente, más soluble, en particular celulosa microcristalina y un azúcar, en particular celulosa microcristalina y manitol, en particular en una relación de peso 1:1, mejoró la uniformidad del contenido. La uniformidad del contenido es una prueba prescrita en las farmacopeas para formas de dosificación, en particular comprimidos, en donde la dosis y la relación de los ingredientes activos sean < 25 mg o < 25 %.

Se indica en la presente memoria que las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención pueden contener un lubricante. Tal lubricante puede ser un lubricante farmacéuticamente aceptable, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, lauril sulfato de magnesio. Lo más preferido es que el lubricante sea estearil fumarato de sodio.

Se indica en la presente memoria que las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) de la invención pueden contener un agente deslizante. Los posibles agentes deslizantes incluyen agentes deslizantes farmacéuticamente aceptables que comprenden talco, dióxido de silicio coloidal, almidón, estearato de magnesio. En un aspecto, las composiciones de la presente invención no contienen un agente deslizante.

Las composiciones, como se describen en la presente memoria, pueden comprender, además, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, plastificantes, sabores, edulcorantes, colorantes, conservantes, y similares. En un aspecto de la invención, las composiciones de la invención no contienen un plastificante u otro excipiente opcional aquí mencionado.

Las composiciones de la presente invención se caracterizan por una buena sensación en boca y una buena (rápida) disgregación.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., composición de comprimido), que comprende en peso basado en el peso total de la composición del 1 al 50 %, del 1 al 30 %, del 1 al 20 %, del 1 al 15 %, del 1 al 10 %, del 1 al 5 %, del 2 al 5 %, del 2 al 3 % de ingrediente activo.

En un aspecto de la invención se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (por ejemplo, composición de comprimido), que comprende 2,5 mg de equivalente base de E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, correspondiente con 2,75 mg de HCl E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

En un aspecto de la invención se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., composición de comprimido), que comprende (p. ej., que consiste en), en peso, basado en el peso total de la composición:

Del 1 al 50 % (p. ej., del 1 al 10 %, o del 2 al 5 %) de ingrediente activo

Del 35 % al 95 % (p. ej., del 70 al 95 %) de un diluyente

Del 0,1 % al 10 % (p. ej., del 2 al 5 %) de un disgregante

Del 0 al 5 % (p. ej., del 0 al 3,5 %) de un agente deslizante

Del 0,01 al 5 % (p. ej., del 0,01 al 1,5 %) de un agente humectante

Del 0 al 10 % (p. ej., del 0,1 al 2 %) de un aglutinante

Del 0 al 5 % (p. ej., del 1 al 3 %) de un lubricante.

En un aspecto de la invención se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., composición de comprimido), que comprende en peso, basado en el peso total de la composición del 35 % al 70 % (p. ej., del 35 al 50 %) de un diluyente no soluble, p. ej., celulosa microcristalina, tal como celulosa microcristalina silicificada.

En un aspecto de la invención se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., composición de comprimido), que comprende en peso, basado en el peso total de la composición del 35 % al 70 % (p. ej., del 35 al 50 %) de un diluyente de azúcar, p. ej., manitol.

En un aspecto de la invención se proporciona una composición dispersable como se describe en la presente memoria (p. ej., composición de comprimido), que comprende en peso, basado en el peso total de la composición del 1 % al 10 % (p. ej., del 2 al 5 %) de un disgregante, p. ej., croscarmelosa sódica.

En otro aspecto, se proporciona una composición (p. ej., composición de comprimido) en donde las diferentes partes de la composición, específicamente la fracción granular y extragranular, comprenden los siguientes ingredientes en peso, basado en el peso total de la composición:

Fracción granular

Del 1 al 50 % (p. ej., del 2 al 5 %) de ingrediente activo

Del 1 % al 8 % (p. ej., del 5 al 8 %) de un diluyente

Del 0,01 al 2,5 % (p. ej., del 0,01 al 1,5 %) de un agente humectante

Del 0 al 10 % (p. ej., del 0,1 al 2 %) de un aglutinante

Del 0,1 % al 5 % (p. ej., del 0,1 al 2 %) de un disgregante

Fracción extragranular

Del 35 % al 87 % (p. ej., del 70 al 87 %) de un disgregante

Del 1 % al 5 % (p. ej., del 2 al 5 %) de un disgregante

Del 0,01 al 2,5 % (p. ej., del 0,1 al 1,5 %) de un agente humectante o tensioactivo

Del 0 al 5 % (p. ej., del 1 al 3 %) de un lubricante.

En el contexto de las composiciones (p. ej., composiciones de comprimido) descritas en la presente memoria, los aspectos de la composición pueden describirse como que comprenden una fracción granular y una fracción extragranular. Tales fracciones de la composición se entremezclan finalmente entre sí. Sin embargo, se apreciará (por ejemplo, con referencia al proceso para preparar dichas composiciones) que la distinción de estas fracciones da lugar a distintas propiedades para las composiciones resultantes.

La fracción granular puede comprender hasta el 50 % en peso del peso total de la composición (p. ej., comprimido), y preferiblemente comprende entre el 5 y el 20 % (p. ej., entre el 5 y el 10 %) en peso de la composición (o comprimido). La fracción granular puede comprender hasta el 95 % en peso del peso total de la composición (p. ej., comprimido), y preferiblemente comprende entre el 50 y el 95 % (p. ej., entre el 70 y el 95 %) en peso de la composición (o comprimido).

Las composiciones de la invención descritas en la presente memoria pueden ser una mezcla de o una combinación de las fracciones granulares y extragranulares, y pueden, después de someterse a una técnica de compresión adecuada, adoptar una forma farmacéutica (unitaria) tal como un comprimido.

En aspectos de la invención descritos en la presente memoria, particularmente las composiciones dispersables descritas anteriormente, el peso total de la composición, p. ej., el peso total del comprimido, puede ser de aproximadamente 100 mg. La composición comprende 2,5 mg de equivalente base de rilpivirina (2,75 mg de la sal de HCl correspondiente). De esta manera, puede proporcionarse una formulación pediátrica (o geriátrica) que sea

dispersable y que proporcione flexibilidad de dosificación para la población prevista, p. ej., la población pediátrica, p. ej., niños que oscilen entre 0 y 12 años.

5 En la presente memoria se describen, pero no se reivindican, procesos para preparar las composiciones de la invención (p. ej., las composiciones de comprimido) y, por lo tanto, se describe:

- Un proceso (p. ej., como se describe en la presente memoria) para la preparación de una composición (p. ej., comprimido) de la invención

10 - Un producto (p. ej., una composición de la invención, p. ej., un comprimido dispersable como se describe en la presente memoria) que puede obtenerse mediante un proceso de la invención (p. ej., como se describe en la presente memoria)

15 Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la invención comprenden diferentes fracciones, una fracción granular y una fracción extragranular.

Por lo tanto, se describe, pero no se reivindica, un proceso para la preparación de una composición de la invención, que comprende:

20 (a) obtener una fracción granular utilizando los componentes de fracción granular mencionados en la presente memoria, preferiblemente utilizando una solución aglutinante (p. ej., en agua) que contenga un aglutinante como se menciona en la presente memoria;

25 (b) obtener una fracción extragranular utilizando los componentes de fracción extragranular mencionados en la presente memoria,

y usar esas fracciones para preparar una composición de la invención.

30 Más específicamente, la fracción granular (como se define en la presente memoria) puede prepararse mezclando o combinando los componentes relevantes (granulación en seco, compactación con rodillo), o, preferiblemente, mediante granulación húmeda utilizando un aglutinante adecuado como se menciona en la presente memoria. Las técnicas de granulación en seco y en húmedo son conocidas por el experto.

35 Los gránulos obtenidos pueden secarse y/o dimensionarse (o tamizarse).

A continuación, los gránulos se mezclan o se toman conjuntamente con los componentes de la fracción extragranular (como se define en la presente memoria). Tal combinación implica también, inherentemente, lubricación, si la capa extragranular incluye también un lubricante.

40 Una vez que se ha preparado una composición de la invención, por ejemplo, como se indicó anteriormente, incluyendo el mezclado de las fracciones granular y extragranular, tal composición puede convertirse, opcionalmente, y preferiblemente, en formas de comprimido. En un aspecto preferido del proceso descrito, las composiciones preparadas de esta manera se comprimen preferiblemente en forma de comprimidos, permitiendo de esta manera la preparación de un comprimido dispersable de la invención. Tal comprimido puede ser de cualquier dosis adecuada, pero cada unidad puede contener entre 1 y 25 mg de ingrediente activo (equivalente base, sin tener en cuenta el componente de sal). La unidad contiene 2,5 mg de equivalente de base de rilpivirina, es decir, 2,75 mg de HCl de rilpivirina.

50 El proceso de formación de comprimidos en sí mismo es de cualquier otra manera estándar, y se practica fácilmente formando un comprimido a partir de la combinación o mezcla deseada de ingredientes en la forma apropiada utilizando una prensa de comprimidos convencional. La dureza de los comprimidos es apropiada para un comprimido dispersable.

55 Los comprimidos de la presente invención pueden recubrirse también con una película, para mejorar su sabor, facilitar la deglución y proporcionar un aspecto estético. En la técnica se conocen muchos materiales poliméricos de recubrimiento de película adecuados. Un material de recubrimiento de película preferido es hidroxipropil metilcelulosa HPMC, especialmente HPMC 2910 5 mPa.s. También pueden usarse otros polímeros formadores de película adecuados en la presente memoria, incluyendo hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato-metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede también comprender un plastificante (p. ej., propilenglicol) y opcionalmente un pigmento (p. ej., dióxido de titanio). La suspensión de recubrimiento de película también puede contener talco como antiadhesivo. En comprimidos de liberación inmediata según la invención, el recubrimiento de película es pequeño y, en términos de peso, representa menos del 3 % (p/p) del peso total del comprimido. En una realización de la invención (p. ej., en una realización preferida), los comprimidos de la invención no están recubiertos con película.

65

Como se indicó anteriormente, la utilidad de la invención surge del ingrediente activo, y de la sal de este, que se sabe que muestra actividad contra el VIH.

Las composiciones proporcionadas (p. ej., comprimidos) según la invención pueden ser adecuadas para el tratamiento de la infección por VIH.

Las composiciones dispersables pueden ser útiles en un método para tratar a un paciente que padece, o está en riesgo de padecer, una infección por VIH, en particular que padece una infección por VIH, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición dispersable (p. ej., comprimido) según la invención.

Los presentes compuestos pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones virales, p. ej., VIH. También pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones virales, p. ej., VIH.

Además, la combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de la presente invención puede utilizarse como un medicamento. Por lo tanto, las composiciones dispersables pueden usarse en un producto que contenga (a) un compuesto de la presente invención, y (b) uno o más compuestos antirretrovirales, tal como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento anti-VIH. Los diferentes fármacos pueden combinarse en la composición de la presente invención como una sola preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición dispersable como se describe en la presente memoria, y que comprende, además, uno o más de otros agentes antirretrovirales.

Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser compuestos antirretrovirales conocidos, tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanoespermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfono formiato trisódico); inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, p. ej., zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxiinosina; ddl), zalcitabina (didesoxicitidina, ddC) o lamivudina (2'-3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), stavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir, sulfato de abacavir, emtricitabina ((-) FTC), FTC racémico y similares; inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos, tales como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b: 2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC-120, TMC-125 y similares; compuestos del TIBO (tetrahidro-imidazo [4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepina-2(1H)-ona y tiona)-tipo, p. ej., (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1H)-tiona; compuestos de tipo α -APA (α -anilino fenil acetamida), p. ej., α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y similares; inhibidores de proteínas transactivadoras, tales como inhibidores de TAT, p. ej., RO-5-3335, o inhibidores de REV, y similares; inhibidores de proteasa, p. ej., indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-114, BMS-232632, VX-175 y similares; inhibidores de fusión, p. ej., T-20, T-1249 y similares; antagonistas del receptor CXCR4, p. ej., AMD-3 100 y similares; inhibidores de la integrasa viral, tal como, por ejemplo, dolutegravir o cabotegravir; inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo nucleótido, p. ej., tenofovir, tenofovir difosfato, tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida (hemi)fumarato (TAF) y similares; inhibidores de ribonucleótido reductasa, p. ej., hidroxiurea y similares; antagonistas de CCR5, p. ej., ancriviroc, clorhidrato de aplaviroc, vicriviroc.

Al administrar rilpivirina con otros agentes antivirales que fijen como objetivo diferentes eventos en el ciclo de vida del virus, puede potenciarse el efecto terapéutico de estos compuestos. Las terapias de combinación, tal como se describió anteriormente, pueden ejercer un efecto sinérgico en inhibir la replicación del VIH, porque cada uno de los componentes de la combinación actúa en un sitio diferente de replicación del VIH. El uso de combinaciones de este tipo puede reducir la dosis de un agente antirretroviral convencional dado que se requeriría para un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con cuando ese agente se administra como una monoterapia. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la terapia antirretroviral simple convencional, sin interferir en la actividad antiviral de los agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a las terapias de agente único, al tiempo que minimizan cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones también pueden aumentar la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse también en combinación con agentes inmunomoduladores, p. ej., levamisol, bropirimina, anticuerpo antiinterferón alfa humano, interferón alfa, interleucina 2, metionina encefalina, dietilditiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y similares; antibióticos, p. ej., isetiorato de pentamidina y similares; agentes colinérgicos, p. ej., tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y similares; Los bloqueadores del canal NMDA, por ejemplo, memantina, para prevenir o combatir infecciones y enfermedades o síntomas de enfermedades asociadas con infecciones por VIH, tales como SIDA y ARC, p. ej., demencia.

El término “aproximadamente” como se usa en el presente documento en relación con un valor numérico tiene su significado habitual en el contexto del valor numérico. Cuando sea necesario, la palabra “aproximadamente” puede reemplazarse por el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

Parte experimental

El ingrediente activo, rilpivirina y sal farmacéuticamente aceptable de esta, puede prepararse, por ejemplo, según los procedimientos descritos en las solicitudes de patente internacional WO03/16306, WO2004/016581 y WO2006/024668.

1) Preparación de una composición dispersable de la presente invención

Rilpivirina HCl 2,75 mg
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Polivinilpirrolidona (p. ej., Povidon K30)
Polisorbato 20
Agua purificada (retirada durante el procesamiento)
Total: 8,73 mg
Manitol
Celulosa microcristalina
Laurilsulfato de sodio
Croscarmelosa sódica
Estearil fumarato de sodio
Total: 100 mg

Se prepararon gránulos de HCl de rilpivirina mediante granulación húmeda. La primera ½ porción de malla de lactosa monohidrato 200 se cargó en un recipiente adecuado. La HCl de rilpivirina se cargó en el recipiente adecuado. Se cargó croscarmelosa sódica en el recipiente adecuado. La segunda ½ porción de malla de lactosa monohidrato 200 se cargó en el recipiente adecuado. La mezcla se combinó. La solución aglutinante se preparó cargando agua purificada y povidona en un recipiente adecuado. Se añadió polisorbato 20. La mezcla se agitó. La granulación se realizó en un granulador de lecho fluidizado (Glatt WSG 200). La mezcla en polvo se cargó al vacío en el granulador. La solución aglutinante se pulverizó sobre la mezcla. El material seco se descargó del granulador, se molió y se cargó en un recipiente adecuado (etapa 1). Los gránulos contienen un 31,48 % de HCl de rilpivirina.

Los gránulos que contenían rilpivirina se tamizaron conjuntamente con manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y laurilsulfato de sodio, utilizando un tamiz adecuado, y la mezcla conjuntamente tamizada se mezcló utilizando un mezclador adecuado (etapa 2). Se tamizó estearil fumarato de sodio, se añadió a la mezcla de la etapa 2, y la mezcla se lubricó utilizando un mezclador adecuado (etapa 3).

La mezcla de la etapa 3 se comprimió en comprimidos utilizando una prensa de comprimidos adecuada. Los comprimidos resultantes se empaquetaron en recipientes adecuados (p. ej., un frascos de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés), p. ej., con cierre de polipropileno a prueba de niños, y desecante (p. ej., gel de sílice 2 g en bolsa de HDPE).

2) Identificación y determinación cuantitativa del ingrediente activo

Para probar el ensayo (% p/p) del ingrediente activo de la composición descrita en 1), almacenado bajo diferentes condiciones, se utilizaron las siguientes condiciones:

Condiciones operativas de HPLC:

Columna: Zorbax Extender C18, 100 mm de longitud x 4,6 mm i.d., 3,5 µm de tamaño de partícula

Temperatura de columna: 45 °C

Caudal: 1 ml/min

ES 2 970 870 T3

Volumen de inyección: 10 µl

Detección: UV a 280 nm

Fase móvil:

A: Regulador de acetato de amonio de 10 mM en agua

B: Acetonitrilo

Modo de elución: gradiente:

Tiempo (minutos)	A (% en vol)	B (% en vol)
0	95	5
30	40	60
31	40	60
32	95	5
37	95	5

Tiempo de análisis: 37 minutos

Tiempo de retención relativo (minuto): 1,0 para HCl de rilpivirina.

Resultados para el ensayo (% p/p) y productos de degradación total (% p/p) (ID del estudio 151187: 65 comprimidos en un frasco de HDPE de 40 cc con 2 g de desecante; cierre de polipropileno a prueba de niños)

Condición de almacenamiento	Intervalo de prueba	Ensayo	Producto de degradación total
	Inicial	101,7	0,3
Desprotegido ^b de la luz ICH ^a	8 horas	103,7	0,7
Protegido ^c de la luz ICH ^a	8 horas	100,4	0,3
5 °C	1 mes	101,8	0,4
	3 meses	105,3	0,3
25 °C/60 % de RH	1 mes	100,5	0,3
	3 meses	102,4	0,3
	6 meses	102,2	0,3
	9 meses	101,3	0,3
	12 meses	101,3	0,3
30 °C/75 % de RH	1 mes	100,3	0,3
	3 meses	102,1	0,3
	6 meses	100,3	0,3
	9 meses	99,9	0,3
	12 meses	103,6	0,3
40 °C/75 % de RH	1 mes	99,3	0,3
	2 meses	102,6	0,3
	3 meses	102,5	0,3
	6 meses	98,6	0,3
50 °C	1 mes	101,8	0,4
^a : Energía integrada cercana a UV, no menor de 200 W.h/m ² , iluminación general no menor de 1200 klux.h ^b : Los comprimidos se expusieron directamente a la luz ICH en una caja de Petri ^c : Los comprimidos se expusieron a la luz ICH compactada en el recipiente original			

Resultados para el ensayo (% en p/p) y productos de degradación total (% en p/p) (ID del estudio 151188: 65 comprimidos en un frasco de HDPE de 75 cc con 2 g de desecante; cierre de polipropileno a prueba de niños)

ES 2 970 870 T3

	Condición de almacenamiento	Intervalo de prueba	Ensayo	Producto de degradación total
		Inicial	103,4	0,3
5	Desprotegido ^b de la luz ICH ^a	8 horas	101,3	0,6
	Protegido ^c de la luz ICH ^a	8 horas	100,3	0,3
10	5 °C	1 mes	101,9	0,4
		3 meses	102,6	0,3
15	25 °C/60 % de RH	1 mes	102,0	0,4
		3 meses	102,0	0,3
		6 meses	102,0	0,3
		9 meses	100,2	0,3
		12 meses	102,0	0,3
20	30 °C/75 % de RH	1 mes	100,6	0,3
		3 meses	102,1	0,3
		6 meses	101,5	0,3
		9 meses	99,6	0,3
25		12 meses	105,5	0,3
30	40 °C/75 % de RH	1 mes	101,2	0,3
		2 meses	100,9	0,3
		3 meses	103,5	0,3
		6 meses	100,4	0,3
	50 °C	1 mes	100,7	0,3
35	^a : Energía integrada cercana a UV, no menor de 200 W.h/m ² , iluminación general no menor de 1200 klux.h ^b : Los comprimidos se expusieron directamente a la luz ICH en una caja de Petri ^c : Los comprimidos se expusieron a la luz ICH compactada en el recipiente original			

3) Ensayo de disolución

Para probar el comportamiento de disolución de la composición descrita en 1), se utilizaron las siguientes condiciones:

Aparato: Aparato de paleta (USP tipo 2);

Medio de disolución: 0,025 % (p/v) de polisorbato 20 (Tween® 20) en HCl 0,01 M

Volumen: 900 ml

Temperatura: 37 °C;

Velocidad de rotación: 75 rpm;

Tiempo de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

La rilpivirina HCl se midió mediante HPLC:

Condiciones operativas de HPLC:

Columna: X-terra, RP18, 50 mm x 4,6 mm id, 3,5 µm de tamaño de partícula o equivalente

Temperatura de columna: Temperatura elevada o ambiente, o 35 ± 3 °C

Caudal: 1,2 ml/min

Volumen de inyección: 50 µl

Detección: UV a 280 nm

ES 2 970 870 T3

Fase móvil:

A: Acetato de amonio 10 mM, pH 4,0

B: Acetonitrilo

Modo de elución: Isocrático (Fase móvil A: Fase móvil B) (45:55)

Tiempo de análisis: 2,5 min^a

^aTiempo de retención (guía): Aproximadamente 1,7 minutos para HCl de rilpivirina

Los resultados de la disolución a los 45 minutos (%) (un % de disolución de al menos el 80 % a 45 minutos, se consideraron aceptables para pruebas clínicas) (ID de estudio 151187: 65 comprimidos en un frasco de HDPE de 40 cc con 2 g de desecante; cierre de polipropileno a prueba de niños).

Condición de almacenamiento	Intervalo de prueba	Disolución a los 45 minutos (%)
	Inicial	97
Desprotegido ^b de la luz ICH ^a	8 horas	100
Protegido ^c de la luz ICH ^a	8 horas	101
5 °C	1 mes	101
	3 meses	101
25 °C/60 % de RH	1 mes	100
	3 meses	102
	6 meses	100
	9 meses	101
	12 meses	102
30 °C/75 % de RH	1 mes	100
	3 meses	97
	6 meses	99
	9 meses	100
	12 meses	103
40 °C/75 % de RH	1 mes	99
	2 meses	99
	3 meses	102
	6 meses	98
50 °C	1 mes	102
^a : Energía integrada cercana a UV, no menor de 200 W.h/m ² , iluminación general no menor de 1200 klux.h ^b : Los comprimidos se expusieron directamente a la luz ICH en una caja de Petri ^c : Los comprimidos se expusieron a la luz ICH compactada en el recipiente original		

Resultados para la disolución a los 45 minutos (%) (ID de estudio 151188: 65 comprimidos en un frasco de HDPE de 75 cc con 2 g de desecante; cierre de polipropileno a prueba de niños)

Condición de almacenamiento	Intervalo de prueba	Disolución a los 45 minutos (%)
	Inicial	100
Desprotegido ^b de la luz ICH ^a	8 horas	101
Protegido ^c de la luz ICH ^a	8 horas	98
5 °C	1 mes	104
	3 meses	102
25 °C/60 % de RH	1 mes	99

ES 2 970 870 T3

5		3 meses	100
		6 meses	100
		9 meses	98
		12 meses	99
10	30 °C/75 % de RH	1 mes	103
		3 meses	102
		6 meses	97
		9 meses	104
		12 meses	103
15	40 °C/75 % de RH	1 mes	101
		2 meses	97
		3 meses	100
		6 meses	98
20	50 °C	1 mes	97
a: Energía integrada cercana a UV, no menor de 200 W.h/m ² , iluminación general no menor de 1200 klux.h b: Los comprimidos se expusieron directamente a la luz ICH en una caja de Petri c: Los comprimidos se expusieron a la luz ICH compactada en el recipiente original			

4) Apariencia

La apariencia del producto también se evaluó (visual) y se consideró apropiada: comprimidos redondos de color blanco a blanquecino.

5) Tiempo de disgregación

Se evaluó la disgregación del producto según el Ph. Eur. <2.9.1>.

Resultados del tiempo de disgregación (minutos) (ID de estudio 151187: 65 comprimidos en un frasco de HDPE de 40 cc con 2 g de desecante; cierre de polipropileno a prueba de niños)

Condición de almacenamiento	Intervalo de prueba	Tiempo de disgregación (minutos; 1 significa superior o igual a 30 segundos; 0 significa inferior a 30 segundos)
	Inicial	1
Desprotegido ^b de la luz ICH ^a	8 horas	1
Protegido ^c de la luz ICH ^a	8 horas	1
5 °C	1 mes	1
	3 meses	1
25 °C/60 % de RH	1 mes	1
	3 meses	1
	6 meses	1
	9 meses	1
	12 meses	0
30 °C/75 % de RH	1 mes	1
	3 meses	1
	6 meses	1
	9 meses	1
	12 meses	0
40 °C/75 % de RH	1 mes	1
	2 meses	0
	3 meses	0

Condición de almacenamiento	Intervalo de prueba	Tiempo de disgregación (minutos; 1 significa superior o igual a 30 segundos; 0 significa inferior a 30 segundos)
	Inicial	1
	6 meses	0
50 °C	1 mes	1
^a : Energía integrada cercana a UV, no menor de 200 W.h/m ² , iluminación general no menor de 1200 klux.h ^b : Los comprimidos se expusieron directamente a la luz ICH en una caja de Petri ^c : Los comprimidos se expusieron la luz ICH compactada en el recipiente original		

Resultados del tiempo de disgregación (minutos) (ID del estudio 151188: 65 comprimidos en un frasco de HDPE de 75 cc con 2 g de desecante; cierre de polipropileno a prueba de niños)

Condición de almacenamiento	Intervalo de prueba	Tiempo de disgregación (minutos; 1 significa superior o igual a 30 segundos; 0 significa inferior a 30 segundos)
	Inicial	1
Desprotegido ^b de la luz ICH ^a	8 horas	1
Protegido ^c de la luz ICH ^a	8 horas	1
5 °C	1 mes	1
	3 meses	1
25 °C/60 % de RH	1 mes	1
	3 meses	1
	6 meses	1
	9 meses	1
	12 meses	1
30 °C/75 % de RH	1 mes	1
	3 meses	1
	6 meses	1
	9 meses	0
	12 meses	0
40 °C/75 % de RH	1 mes	1
	2 meses	1
	3 meses	1
	6 meses	0
50 °C	1 mes	1
^a : Energía integrada cercana a UV no menor que 200 W.h/m ² , iluminación general no menor que 1200 klux.h ^b : Los comprimidos se expusieron directamente a la luz ICH en una caja de Petri ^c : Los comprimidos se expusieron a la luz ICH compactada en el recipiente original		

6) Finalización de la dispersión

La finura de la dispersión se probó según el Ph. Eur. <2.9.1>. Los criterios de aceptación fueron pasar un tamiz de 710 µm.

El producto almacenado como se indica en las tablas anteriores cumplió con la prueba de finura de dispersión.

7) Contenido de agua

El contenido de agua fue determinado mediante Karl Fischer según el método I/EP <2.5.12> de USP <291>.

Resultados de contenido de agua (% p/p) (ID del estudio 151187: 65 comprimidos en un frasco de HDPE de 40 cc con 2 g de desecante; cierre de polipropileno a prueba de niños)

ES 2 970 870 T3

	Condición de almacenamiento	Intervalo de prueba	Contenido de agua (% p/p)
		Inicial	2,5
5	Desprotegido ^b de la luz ICH ^a	8 horas	2,2
	Protegido ^c de la luz ICH ^a	8 horas	1,8
	5 °C	1 mes	2,3
		3 meses	1,9
10	25 °C/60 % de RH	1 mes	2,5
		3 meses	1,7
		6 meses	1,9
15		9 meses	1,7
		12 meses	1,7
	30 °C/75 % de RH	1 mes	2,6
20		3 meses	1,9
		6 meses	1,9
		9 meses	1,9
		12 meses	1,9
25	40 °C/75 % de RH	1 mes	2,1
		2 meses	1,9
		3 meses	1,8
30		6 meses	2,1
	50 °C	1 mes	2,0
35	^a : Energía integrada cercana a UV, no menor de 200 W.h/m ² , iluminación general no menor de 1200 klux.h ^b : Los comprimidos se expusieron directamente a la luz ICH en una caja de Petri ^c : Los comprimidos se expusieron a la luz ICH compactada en el recipiente original		

Resultados de contenido de agua (% p/p) (ID del estudio 151188: 65 comprimidos en un frasco de HDPE de 75 cc con 2 g de desecante; cierre de polipropileno a prueba de niños)

40	Condición de almacenamiento	Intervalo de prueba	Contenido de agua (% p/p)
		Inicial	2,2
	Desprotegido ^b de la luz ICH ^a	8 horas	2,3
45	Protegido ^c de la luz ICH ^a	8 horas	1,8
	5 °C	1 mes 3 meses	2,2 1,6
50	25 °C/60 % de RH	1 mes	2,1
		3 meses	1,7
		6 meses	1,9
		9 meses	1,9
		12 meses	1,7
55	30 °C/75 % de RH	1 mes	2,2
		3 meses	2,2
		6 meses	1,9
60		9 meses	1,8
		12 meses	2,0
65	40 °C/75 % de RH	1 mes	2,2
		2 meses	1,9
		3 meses	1,9

Condición de almacenamiento	Intervalo de prueba	Contenido de agua (% p/p)
	Inicial	2,2
	6 meses	2,3
50 °C	1 mes	1,9
^a : Energía integrada cercana a UV, no menor de 200 W.h/m ² , iluminación general no menor de 1200 klux.h ^b : Los comprimidos se expusieron directamente a la luz ICH en una caja de Petri ^c : Los comprimidos se expusieron a la luz ICH compactada en el recipiente original		

8) Uniformidad del contenido

La uniformidad del contenido se determinó según el Ph. Eur. <2.9.40> o USP <905>. Se cumplieron los requisitos de uniformidad de dosificación (valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación menor de o igual a L1 (L1: no mayor de 15,0)).

La composición descrita en 1) se estudió en un ensayo de fase I, abierto, aleatorizado (según un diseño de Williams), cruzado en cuatro vías en adultos sanos VIH negativos de 18-55 años (Estudio TMC278IFD1008; NCT02561936). En la primera parte del estudio, los comprimidos dispersables dispersados en agua (10 comprimidos de 2,5 mg de equivalente base de rilpivirina) se tomaron después de un desayuno estándar (tratamiento C), y se compararon con el comprimido de referencia Edurant®, tomado después de un desayuno estándar (tratamiento A). En la segunda parte del estudio, los comprimidos dispersables dispersados en agua (10 comprimidos de 2,5 mg de equivalente base de rilpivirina) se tomaron después de un desayuno estándar o en condiciones de ayuno, o se dispersaron en zumo de naranja (bebida ácida), y se tomaron después de un desayuno estandarizado, o se dispersaron en agua y se tomaron con yogur.

Se recolectaron muestras de sangre venosa durante 168 horas después de la dosificación, para determinar las concentraciones plasmáticas de rilpivirina. Se realizó un bioanálisis de rilpivirina en plasma utilizando un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS) validado, con un límite inferior de cuantificación de 1,0 ng/ml.

La palatabilidad se evaluó utilizando un cuestionario de sabor que calificaba el amargor, dulzor, y sabor, así como la aceptabilidad general utilizando una escala de cuatro puntos, y también el sabor general utilizando una escala hedónica visual de cinco puntos.

La administración del comprimido dispersable fue generalmente segura y bien tolerada, tanto en condiciones de alimentación como en ayunas. La exposición a la rilpivirina fue mayor que con el comprimido de referencia Edurant® de 25 mg, después de un desayuno estandarizado (tratamiento C frente al tratamiento A).

La biodisponibilidad del comprimido dispersable tomado en condiciones de ayunas fue menor que cuando se tomó con un desayuno estándar. Cuando se tomó solo con yogur, la biodisponibilidad fue menor en comparación con un desayuno normal en calorías, grasas. La dispersión del comprimido en el zumo de naranja, en comparación con el agua, aumentó la biodisponibilidad. En general, los comprimidos mostraron una buena biodisponibilidad, palatabilidad aceptable, y fueron bien tolerados.

	Tratamiento A	Tratamiento C
C _{máx} (ng/ml)	96,1 (±25,6)	121 (±26,2)
AUC _{0-último} (ng*h por ml)	3592 (±1156)	4310 (±1147)
AUC _{0-inf} (ng*h por ml)	3411 (±1449)	4367 (±1106)

REIVINDICACIONES

1. Una composición dispersable que comprende E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo (rilpivirina), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de este, como ingrediente activo, en donde dicho ingrediente activo está presente en la composición dispersable en forma de gránulos, comprendiendo dichos gránulos, además, un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición comprende 2,5 mg de equivalente base de E-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo; y en donde la composición comprende, además, junto a los gránulos, en la fracción extragranular, celulosa microcristalina y manitol.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable de los gránulos comprende un agente humectante.
3. La composición según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable de los gránulos comprende un disgregante.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable de los gránulos comprende un diluyente.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende en la fracción extragranular un agente humectante.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende en la fracción extragranular un disgregante.
7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es un comprimido.
8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ingrediente activo es HCl de rilpivirina.
9. Una combinación que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles en el tratamiento de la infección por VIH.