

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 534**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 31/7008** (2006.01)

**A61K 31/724** (2006.01)

**A61K 31/704** (2006.01)

**C07J 17/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06749874 .1**

96 Fecha de presentación: **12.04.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1868613**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

54 Título: **Polimorfos de di-N-metil-D-glucamina del ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico**

30 Prioridad:  
**12.04.2005 US 670227 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.06.2012**

73 Titular/es:  
**Myrexis, Inc.  
305 Chipeta Way  
Salt Lake City, UT 84108, US**

72 Inventor/es:  
**O'NEILL, Michael H.;  
SWEETAPPLE, Gary G.;  
WALKER, Randall M.;  
HAUSHERR, Arndt;  
KOCH, Gunter y  
MARTIN, David E.**

74 Agente/Representante:  
**Mir Plaja, Mireia**

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).

ES 2 383 534 T3

## DESCRIPCIÓN

Polimorfos de di-*N*-metil-D-glucamina del ácido 3-*O*-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico

## 5 Antecedentes de la Invención

## Campo de la Invención

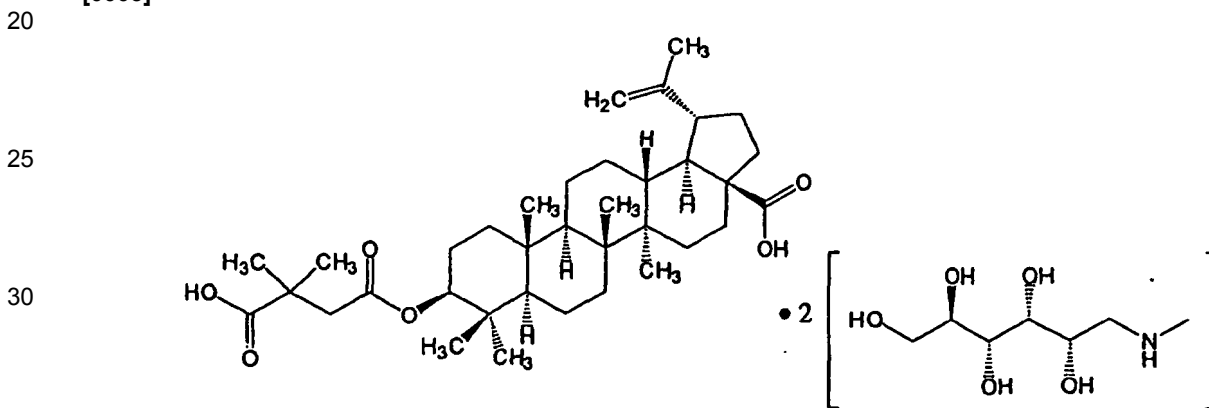
10 [0001] La presente invención se refiere a la química de estado sólido de la sal de di-*N*-metil-D-glucamina del ácido 3-*O*-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico y a su uso como agente farmacéutico activo.

## Antecedentes de la Técnica

15 [0002] La di-*N*-metil-D-glucamina del ácido 3-*O*-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico ("DSB·2NMG", que se muestra a continuación) es útil en el tratamiento del VIH y de enfermedades afines.

## Compuesto A

20 [0003]



[0004] La Solicitud de Patente U.S. Nº 60/413.451 da a conocer la 3',3'-dimetilsuccinilbetulína y queda incorporada a la presente por referencia. Zhu, Y-M. et al., Bioorg. Chem. Lett. 11:3115-3138 (2001); Kashiwada Y. et al., J. Nat. Prod. 61:1090-1095 (1998); Kashiwada Y. et al., J. Nat. Prod. 63:1619-1622 (2000); y Kashiwada Y. et al., Chem. Pharm. Bull. 48:1387-1390 (2000) dan a conocer el ácido dimetilsuccinilbetulínico ("DSB") y el ácido dimetilsucciniloleanólico. La esterificación del carbono 3' de la betulina con ácido succínico produjo un compuesto que es capaz de inhibir la actividad de VIH-1 (Pokrovskii, A.G. et al., Gos. Nauchnyi Tsent Virusol. Biotekhnol. "Vector,"9:485-491 (2001)).

45 [0005] La Solicitud de Patente U.S. que tiene el Nº de Depósito 11/081.802 y queda incorporada a la presente por referencia da a conocer sales de DSB entre las que se incluyen sales de *N*-metil-D-glucamina, su preparación, composiciones farmacéuticas de las mismas y métodos de uso de las mismas en el tratamiento del VIH. La preparación de DSB·2NMG que se describe en el documento 11/081.802 supone la lenta adición de éter dietílico a una solución metanólica de DSB·2NMG para producir un sólido blanco. La Solicitud de Patente U.S. 11/081.802 describe cierta DSB·2NMG como cristalina, si bien al efectuarse una adicional inspección espectral se ha determinado que el material producido según el procedimiento del párrafo [0088] de la Solicitud de Patente U.S. 11/081.802 es de hecho DSB·2NMG amorfa como confirman los datos de difracción de rayos X en polvo que aquí se representan.

55 [0006] Puesto que los compuestos cristalinos demuestran poseer distintas propiedades químicas y físicas con respecto a los compuestos amorfos, la identificación de formas cristalinas de la DSB·2NMG representaría un avance en las artes farmacéuticas. Los procesos sintéticos útiles para preparar tales formas cristalinas de DSB·2NMG representarían un adicional avance en la técnica. Los métodos de uso de tales formas cristalinas de DSB·2NMG representarían aun otro avance en la técnica.

## Breve Sumario de la Invención

60 [0007] Se aportan ahora dos nuevas formas cristalinas de DSB·2NMG, solvatos de las mismas, procedimientos para preparar dichas formas de DSB·2NMG, composiciones farmacéuticas que comprenden dichas formas de DSB·2NMG y métodos de tratamiento que comprenden la administración de dichas formas de DSB·2NMG.

**[0008]** En un aspecto la presente invención aporta la Forma I de DSB·2NMG cristalina. La Forma I de DSB·2NMG tiene en sustancia el patrón XRPD (XRPD = Difracción de Rayos X en Polvo) que se muestra en la FIG. 1 y en la Tabla 1.

**[0009]**

**TABLA 1**  
Patrón de Difracción de Rayos X para la Forma I de DSB·2NMG

| <b>2-theta</b> | <b>I/I<sub>0</sub> (x100)</b> |
|----------------|-------------------------------|
| 4,43           | 100                           |
| 5,74           | 43                            |
| 8,91           | 20                            |
| 11,32          | 87                            |
| 11,88          | 33                            |
| 12,17          | 14                            |
| 12,64          | 21                            |
| 13,23          | 29                            |
| 13,72          | 33                            |
| 15,33          | 31                            |
| 15,89          | 11                            |
| 16,42          | 27                            |
| 16,72          | 27                            |
| 17,32          | 27                            |
| 18,57          | 14                            |
| 19,01          | 15                            |
| 19,40          | 16                            |
| 19,80          | 30                            |
| 20,26          | 25                            |
| 21,02          | 5                             |
| 21,79          | 6                             |
| 22,50          | 8                             |
| 23,85          | 9                             |

5

**[0010]** En otro aspecto la presente invención aporta un procedimiento que es para iniciar la cristalización de la Forma I de DSB·2NMG y comprende los pasos de:

(a) preparar una solución de DSB·2NMG en un primer solvente adecuado;

(b) calentar la solución hasta una temperatura elevada;

10 (c) ajustar la temperatura de la solución a una temperatura de crecimiento; Forma I de DSB·2NMG; y

(d) aislar la Forma I de DSB·2NMG.

**[0011]** Un aspecto adicional de la presente invención aporta un procedimiento que es para iniciar la cristalización de la Forma I de DSB·2NMG y comprende los pasos del procedimiento precedente en orden de (a) a (d). La presente memoria descriptiva también describe un procedimiento que es para iniciar la cristalización de la Forma I de DSB·2NMG y comprende menos que todos los pasos (a)-(d).

15

**[0012]** Un aspecto adicional de la presente invención aporta la Forma I de DSB·2NMG que tiene en sustancia el patrón de XRPD que se muestra en la FIG. 4 y es obtenida mediante atemperación.

20

**[0013]** En otro aspecto la presente invención aporta la Forma II de DSB·2NMG cristalina que tiene en sustancia el patrón de XRPD que se muestra en la FIG. 5. Esta particular forma cristalina está caracterizada por el patrón de difracción de rayos X que se muestra en la Tabla II.

25

**[0014]**

**TABLA 2**  
Patrón de Difracción de Rayos X para la Forma II de DSB·2NMG

| <b>2-theta</b> | <b>I/I<sub>0</sub> (x100)</b> |
|----------------|-------------------------------|
| 12,60          | 62                            |
| 14,45          | 100                           |
| 16,30          | 32                            |
| 18,70          | 23                            |
| 19,90          | 18                            |
| 22,05          | 7                             |
| 30,45          | 5                             |
| 33,95          | 6                             |

[0015] La Forma II de la DSB·2NMG cristalina puede prepararse mediante un procedimiento que comprende los pasos de:

- (a) preparar una solución saturada de DSB·2NMG en metiletilcetona;
- (b) calentar la solución hasta una temperatura superior a la temperatura de saturación;
- (c) ajustar la temperatura de la solución a una temperatura de crecimiento;
- (d) evaporar la metiletilcetona; y
- (e) aislar la Forma II de DSB·2NMG cristalina.

[0016] La presente memoria descriptiva también describe la DSB·2NMG amorfa. La DSB·2NMG amorfa puede prepararse disolviendo DSB·2NMG en un solvente para formar una solución de DSB·2NMG y secando la solución por pulverización.

[0017] En otro aspecto, la presente invención aporta composiciones farmacéuticas de polimorfos de DSB·2NMG como los reivindicados.

#### Breve Descripción de los Dibujos/Figuras

[0018] La FIG. 1 es un patrón de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) de la Forma I de DSB·2NMG.

[0019] La FIG. 2 es un termograma de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de la Forma I de DSB·2NMG.

[0020] La FIG. 3 es un gráfico de Análisis Termogravimétrico (TGA) con gráfico de DSC superpuesto de la Forma I de DSB·2NMG.

[0021] La FIG. 4 es un patrón de XRPD de la Forma I de DSB·2NMG tras atemperación a 75°C por espacio de 2 días.

[0022] La FIG. 5 es un patrón de XRPD de la Forma II de DSB·2NMG.

[0023] La FIG. 6 es un gráfico de TGA y de DSC superpuesto de la Forma II de DSB·2NMG.

[0024] La FIG. 7 es un termograma de DSC de DSB·2NMG amorfa al que se ha superpuesto el de la Forma I de DSB·2NMG.

[0025] La FIG. 8 representa el perfil de la concentración en plasma de ácido DSB libre referida al tiempo en ratas a las que les fue administrada una única dosis oral de 25 mg/ml de DSB·2NMG amorfa y de la Forma I de DSB·2NMG en hidroxipropil-β-ciclodextrina acuosa al 10%.

[0026] La FIG. 9 representa el perfil de la concentración en plasma de ácido DSB libre referida al tiempo en ratas a las que les fue administrada una única dosis oral de 25 mg/ml de DSB·2NMG amorfa y de la Forma I de DSB·2NMG en varias soluciones y suspensiones.

[0027] La FIG. 10 es un patrón de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) de DSB·2NMG amorfa.

#### Descripción Detallada de la Invención

[0028] Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar condiciones retrovirales, y particularmente condiciones relacionadas con el VIH.

[0029] Como sucede en el caso de todos los compuestos farmacéuticos y de todas las composiciones farmacéuticas, las propiedades químicas y físicas de la DSB·2NMG son importantes de cara a su desarrollo comercial. Aunque sin quedar limitadas a las mismas, estas propiedades incluyen a las siguientes: (1) propiedades de envasado tales como el volumen molar, la densidad y la higroscopicidad, (2) propiedades termodinámicas tales como la temperatura de fusión, la presión de vapor y la solubilidad, (3) propiedades cinéticas tales como la velocidad de disolución y la estabilidad (incluyendo la estabilidad en condiciones ambientales, especialmente a la humedad, y bajo condiciones de almacenamiento), (4) propiedades superficiales tales como la superficie específica, la mojabilidad, la tensión interfacial y la forma, (5) propiedades mecánicas tales como la dureza, la resistencia a la tracción, la compactibilidad, la manipulabilidad, el flujo y la mixtura; y (6) propiedades de filtración. Estas propiedades pueden afectar por ejemplo al procesamiento y al almacenamiento de las composiciones farmacéuticas que comprendan DSB·2NMG. Son deseables formas de estado sólido de DSB·2NMG que aporten un perfeccionamiento en una o varias de estas propiedades con respecto a otras formas de estado sólido de DSB·2NMG.

[0030] Según la presente invención se aportan nuevas formas de estado sólido de DSB·2NMG. Específicamente, éstas incluyen a formas cristalinas (denominadas "Forma I" y "Forma II"). También se describe una forma amorfa de DSB·2NMG. Cada forma de estado sólido de DSB·2NMG que se describe en la presente solicitud posee una o varias de

las ventajosas propiedades químicas o físicas anteriormente descritas con respecto a otras formas de estado sólido de DSB·2NMG.

**[0031]** En el sentido en el que aquí se le aplica en relación con la DSB·2NMG, el vocablo “amorfa” se refiere a una forma de estado sólido en donde las moléculas de DSB·2NMG están presentes en una disposición desordenada y no forman una red cristalina o celda unitaria distinguible. Al ser sometida a difracción de rayos X en polvo, la DSB·2NMG amorfa no produce un patrón de difracción característico de una forma cristalina.

**[0032]** En el sentido en el que aquí se la aplica en relación con la DSB·2NMG, la expresión “forma cristalina” se refiere a una forma de estado sólido en donde las moléculas de DSB·2NMG están dispuestas formando una red cristalina distinguible que (I) comprende celdas unitarias distinguibles y (II) produce picos de difracción al ser sometida a radiación de rayos X.

**[0033]** En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión “sustancia medicamentosa de DSB·2NMG” significa DSB·2NMG per se tal como quede cualificada por el contexto en el cual se utilice la expresión, y puede referirse a DSB·2NMG sin mezcla o a la DSB·2NMG que esté presente como ingrediente de una composición farmacéutica.

**[0034]** En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión “con pureza de fase” se refiere a la pureza con respecto a otras formas de estado sólido de DSB·2NMG y no implica necesariamente un alto grado de pureza química con respecto a otros compuestos.

**[0035]** En el sentido en el que se la utiliza en la presente en conexión con una cantidad medida, la expresión “alrededor de” se refiere a la variación normal en esa cantidad medida, como la que sería de esperar por parte del experto en la materia que efectúe la medición y aplique un nivel de esmero proporcionado con el objetivo de la medición y con la precisión del equipo de medición. Cuando se la utilice en relación con una cantidad de tiempo, la expresión “alrededor de” puede tener su significado ordinario y puede ser usada para redondear la cantidad de tiempo para simplificar el lenguaje, como por ejemplo en expresiones tales como “alrededor de unos pocos días” en lugar de “60 horas”.

## **Preparación y Caracterización**

**[0036]** Muchos procedimientos de la presente invención suponen una cristalización desde un solvente particular. Un experto en la materia comprendería que las condiciones que afectan a la cristalización pueden ser modificadas sin afectar a la forma del polimorfo obtenido. Por ejemplo, cuando se mezcla DSB·2NMG en un primer solvente adecuado para formar una solución, puede ser necesario un calentamiento de la mezcla para disolver por completo el material de partida. Si el calentamiento no clarifica la mezcla, la mezcla puede ser diluida o filtrada. Para filtrarla, la mezcla caliente puede pasarse a través de papel, fibra de vidrio u otro material de membrana o de un agente clarificante tal como Celite. En dependencia del equipo que se use y de la concentración y temperatura de la solución, puede ser necesario precalentar el aparato de filtración para evitar una cristalización prematura.

**[0037]** Las condiciones pueden también ser modificadas para inducir una precipitación. Una manera preferida de inducir la precipitación es la de reducir la solubilidad del primer solvente adecuado. La solubilidad del solvente puede ser reducida, por ejemplo, enfriando el solvente.

**[0038]** En una realización se añade a una solución un segundo solvente adecuado para hacer que disminuya su solubilidad para un compuesto en particular, redundando así en una precipitación. En otra realización se añade un segundo solvente adecuado a un residuo oleoso o a un material gomoso, en donde la baja solubilidad del segundo solvente adecuado para un compuesto en particular redundaría en una precipitación de ese compuesto.

**[0039]** En una realización se acelera la cristalización sembrando con un cristal del producto o bien rascando la superficie interior del recipiente de cristalización con una barra de vidrio. En otra realización, la cristalización puede producirse espontáneamente sin inducción alguna. Todo lo que es necesario para permanecer dentro del alcance de las reivindicaciones relativas a procedimientos para producir un polimorfo de DSB·2NMG es formar un precipitado o cristal.

## **Forma I de DSB·2NMG**

**[0040]** En un aspecto la presente invención aporta un procedimiento que es para preparar la Forma I de DSB·2NMG y comprende los pasos de:

- (a) preparar una solución de DSB·2NMG en un primer solvente adecuado;
- (b) calentar la solución hasta una temperatura elevada;
- (c) ajustar la temperatura de la solución a una temperatura de crecimiento;
- (d) aislar la Forma I de DSB·2NMG cristalina.

**[0041]** En algunas realizaciones, el procedimiento para preparar la Forma I de DSB·2NMG comprende adicionalmente el paso de introducir un segundo solvente adecuado.

5 **[0042]** En algunas realizaciones, el procedimiento para preparar la Forma I de DSB·2NMG comprende adicionalmente el paso de sembrar el sistema solvente resultante con una muestra de la Forma I de DSB·2NMG.

10 **[0043]** En algunas realizaciones se preparan primeramente soluciones saturadas agitando DSB·2NMG en contacto con un primer solvente adecuado a la temperatura de saturación. El líquido madre es separado de todos los sólidos residuales mediante filtración. El líquido madre es luego diluido con un segundo solvente adecuado, cuando ello sea necesario, y calentado hasta una temperatura superior a la temperatura de saturación (sobrecalentado e insaturado) del sistema solvente resultante para así resolver todos los sólidos restantes. La temperatura de la solución es luego ajustada a la temperatura de crecimiento, es decir, a una temperatura capaz de permitir la solidificación de la DSB·2NMG en el sistema solvente resultante.

15 **[0044]** La Forma I de DSB·2NMG se prepara según el procedimiento anteriormente descrito en sistemas solventes (solubilidad aproximada en mg/ml, 25°C) que comprende uno o varios solventes tales como metanol, etanol (5), 1-propanol (5), 2-propanol (< 3), 1-butanol (< 3), 2-butanol (< 3), dimetilformamida (> 50), acetona (< 3) y solventes similares.

20 **[0045]** En una realización, la Forma I de DSB·2NMG es cristalizada a partir de un solvente adecuado tal como DMF, aunque dicho solvente no queda limitado al mismo, como se ejemplifica a continuación. En otras realizaciones, la Forma I de DSB·2NMG es cristalizada mediante técnicas de evaporación del solvente o de saturación de la solución que son perfectamente conocidas para los expertos en la materia, entre las cuales se incluyen, aunque sin carácter limitativo, las siguientes: introducir un flujo de cizallamiento; introducir un elemento calentado tal como placas de termotransferencia, lámparas de infrarrojos o sistemas de microondas; destilación con un opcional caudal de cizallamiento en donde la destilación puede ser llevada a cabo a presión atmosférica o bien bajo vacío; la evaporación estática; reducir la temperatura de la solución de DSB·2NMG; y técnicas de evaporación en película delgada tales como la evaporación rotativa, la evaporación por centrifugación, la evaporación en película ascendente y descendente, la evaporación sumergida y la evaporación en película batida.

30 **[0046]** El patrón de XRPD para la Forma I de DSB·2NMG se muestra en la FIG. 1 y está caracterizado por tener en sustancia el patrón de difracción de rayos X que se muestra en la Tabla 1.

**[0047]**

**TABLA 1**  
Patrón de Difracción de Rayos X para la Forma I de DSB·2NMG

| 2-theta | I/I <sub>0</sub> (x100) |
|---------|-------------------------|
| 4,43    | 100                     |
| 5,74    | 43                      |
| 8,91    | 20                      |
| 11,32   | 87                      |
| 11,88   | 33                      |
| 12,17   | 14                      |
| 12,64   | 21                      |
| 13,23   | 29                      |
| 13,72   | 33                      |
| 15,33   | 31                      |
| 15,89   | 11                      |
| 16,42   | 27                      |
| 16,72   | 27                      |
| 17,32   | 27                      |
| 18,57   | 14                      |
| 19,01   | 15                      |
| 19,40   | 16                      |
| 19,80   | 30                      |
| 20,26   | 25                      |
| 21,02   | 5                       |
| 21,79   | 6                       |
| 22,50   | 8                       |
| 23,85   | 9                       |

35 **[0048]** Las características calorimétricas de la Forma I de DSB·2NMG fueron investigadas usando Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) como se muestra en la FIG. 2. La Forma I de DSB·2NMG pasa por tres zonas de actividad térmica como muestra la DSC. La primera zona endotérmica se observa a aproximadamente 50-110°C y es compatible

con la eliminación del solvente. El segundo evento térmico tiene una temperatura de iniciación extrapolada de aproximadamente 152°C y una entalpía de 86 J/g y se atribuye a la fusión. La tercera zona de actividad térmica se observa a aproximadamente 215°C y se atribuye a la descomposición.

5 [0049] En la FIG. 3 se muestra junto con su curva de DSC el análisis termogravimétrico (TGA) llevado a cabo con la Forma I de DSB·2NMG. El termograma de TGA de la Forma I de DSB·2NMG presenta pérdida de masa desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C, compatible con la pérdida de más de aproximadamente un 2% (en peso) de volátiles (etanol). La gama de temperaturas de TGA para la eliminación del solvente es más baja que la observada en la DSC (debido a la acumulación de presión en las muestras de DSC resultante de la encapsulación de las muestras). Tras la eliminación del solvente, la masa del material es estable a lo largo de la fusión, y empieza a perderse masa lentamente a más de aproximadamente 180°C. A una temperatura de más de aproximadamente 200°C, la pérdida de masa deviene rápida. El comportamiento en TGA es compatible con las asignaciones térmicas que se observan usando DSC.

10 [0050] La Forma I de DSB·2NMG obtenida mediante atemperación a 75°C por espacio de 2 días tiene en sustancia el patrón de XRPD que está representado en la FIG. 4, y está caracterizada por señales de difracción a aproximadamente 9,15, 12,90 y 17,80 grados 2 $\theta$ , además del característico patrón de la Forma I.

#### Forma II de DSB·2NMG

20 [0051] Siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, se observó una forma cristalina de DSB·2NMG usando metiletilcetona (MEK) como sistema solvente. Esta nueva forma cristalina recibe el nombre de Forma II de DSB·2NMG y podría ser un solvato de MEK.

25 [0052] El patrón de XRPD para la Forma II de DSB·2NMG se muestra en la FIG. 5 y está caracterizado por tener en sustancia el patrón de difracción de rayos X que se muestra en la Tabla 2.

[0053]

**TABLA 2**  
Patrón de Difracción de Rayos X para la Forma II de DSB·2NMG

| 2-theta | I/I <sub>0</sub> (x100) |
|---------|-------------------------|
| 12,60   | 62                      |
| 14,45   | 100                     |
| 16,30   | 32                      |
| 18,70   | 23                      |
| 19,90   | 18                      |
| 22,05   | 7                       |
| 30,45   | 5                       |
| 33,95   | 6                       |

30 [0054] Se muestran en la FIG. 6 el termograma de DSC y el termograma de TGA superpuesto para la Forma II de DSB·2NMG. La curva de DSC presenta una amplia endoterma de desolvatación desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 130°C, mientras que la correspondiente curva de TGA indica que la muestra tiene aproximadamente un 9% (en peso) de solvente. El valor calculado para un monosolvato de MEK es el de aproximadamente un 7% (en peso). Otras características térmicas de la Forma II de DSB·2NMG incluyen a una señal exotérmica desde aproximadamente 130°C hasta aproximadamente 200°C que va acompañada por una segunda zona de pérdida de masa (TGA) y puede ser causada por descomposición. Se observa una tercera señal de DSC a aproximadamente 253°C, y la misma es compatible con la descomposición.

#### DSB·2NMG amorfa

40 [0055] La DSB·2NMG amorfa se prepara disolviendo DSB·2NMG en un solvente para formar una solución de DSB·2NMG y ya sea (a) añadiendo un antisolvente, es decir, un solvente en el cual sea poco soluble la DSB·2NMG, o bien (b) secando por pulverización la solución.

45 [0056] Preferiblemente, el solvente es un alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol, o una cetona, tal como acetona.

[0057] Tras la disolución de la DSB·2NMG en el solvente orgánico, el solvente orgánico es eliminado bajo presión reducida o ambiente. La evaporación es preferiblemente controlada, y un experto en la materia comprenderá que las condiciones de evaporación pueden afectar a la calidad del producto. El producto final puede opcionalmente ser triturado con un solvente orgánico tal como un hidrocarburo saturado, incluyendo, *inter alia*, ciclohexano, hexano y heptano o éteres, incluyendo, *inter alia*, MTBE (metiltributiléter).

**[0058]** Se muestra en la FIG. 7 el termograma de DSC para la DSB·2NMG amorfa, al que está superpuesto el que es para la Forma I de DSB·2NMG.

**[0059]** Debe entenderse que cada uno de los miembros del grupo que consta de la Forma I de DSB·2NMG, la Forma II de DSB·2NMG y la DSB·2NMG amorfa, además de tener los valores de XRPD, DSC, TGA y otras características que aquí se describen, puede también poseer otras características no descritas, tales como, aunque sin carácter limitativo, la presencia de agua o de una o varias moléculas de solvente.

**[0060]** En algunas realizaciones de la presente invención, la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG consta de la Forma I de DSB·2NMG sustancialmente con pureza de fase.

**[0061]** En algunas realizaciones de la presente invención, la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG comprende al menos aproximadamente un 90% de Forma I de DSB·2NMG con respecto a todas las otras formas de estado sólido de DSB·2NMG presentes en la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG.

**[0062]** En algunas realizaciones de la presente invención, la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG comprende al menos aproximadamente un 75% de Forma I de DSB·2NMG con respecto a todas las otras formas de estado sólido de DSB·2NMG presentes en la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG.

**[0063]** En algunas realizaciones de la presente invención, la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG comprende al menos una cantidad detectable de Forma I de DSB·2NMG con respecto a todas las otras formas de estado sólido de DSB·2NMG presentes en la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG.

**[0064]** En algunas realizaciones de la presente invención, la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG consta de Forma II de DSB·2NMG sustancialmente con pureza de fase.

**[0065]** En algunas realizaciones de la presente invención, la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG comprende al menos aproximadamente un 90% de Forma II de DSB·2NMG con respecto a todas las otras formas de estado sólido de DSB·2NMG presentes en la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG.

**[0066]** En algunas realizaciones de la presente invención, la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG comprende al menos aproximadamente un 75% de Forma II de DSB·2NMG con respecto a todas las otras formas de estado sólido de DSB·2NMG presentes en la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG.

**[0067]** En algunas realizaciones de la presente invención, la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG comprende al menos una cantidad detectable de Forma II de DSB·2NMG con respecto a todas las otras formas de estado sólido de DSB·2NMG presentes en la sustancia medicamentosa de DSB·2NMG.

**[0068]** Uso y Administración

**[0069]** Como medicamento, los polimorfos de DSB·2NMG que ahora se describen son eficaces en el tratamiento del VIH y de trastornos afines.

**[0070]** La presente invención aporta composiciones farmacéuticas que comprenden: (I) al menos un polimorfo de la presente invención y (II) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 99% en peso de una sustancia medicamentosa de DSB·2NMG.

**[0071]** La presente invención aporta composiciones farmacéuticas que comprenden: (I) al menos un polimorfo de la presente invención, (II) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y (III) al menos otro agente antiinfectivo seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de antirretrovirales, agentes anti-VIH, compuestos inmunoestimuladores, anticuerpos antivirales y fragmentos de anticuerpos antivirales. En algunas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 99% en peso de una sustancia medicamentosa de DSB·2NMG.

**[0072]** Se entiende por la expresión "actividad antirretroviral" o "actividad anti-VIH" la capacidad de inhibir al menos a uno de los miembros del grupo que consta de:

- (1) la integración de pro-ADN viral en el genoma de una célula huésped;
- (2) la unión retroviral a células;
- (3) la entrada viral en células;
- (4) el metabolismo celular que permite la replicación viral;
- (5) la inhibición de la propagación intercelular del virus;
- (6) la síntesis o expresión celular de antígenos virales;
- (7) el brote o la maduración viral;

(8) la actividad de enzimas codificadas por virus (tales como las proteasas, la integrasa y la transcriptasa inversa); o bien

(9) cualesquiera acciones retrovirales o patogénicas del VIH tales como por ejemplo la inmunosupresión. Así, toda actividad que tienda a inhibir cualquiera de estos mecanismos es una "actividad antirretroviral" o "actividad anti-VIH".

**[0073]** La Forma I de DSB·2NMG, la Forma II de DSB·2NMG y la DSB·2NMG amorfa pueden ser usadas para el tratamiento de la infección retroviral (p. ej. por VIH) ya sea en solitario o bien en combinación con otros modos de terapia conocidos en la técnica. Sin embargo, debido al hecho de que la Forma I de DSB·2NMG, la Forma II de DSB·2NMG y la DSB·2NMG amorfa tienen ventanas terapéuticas farmacéuticamente aceptables, su utilidad no queda limitada al tratamiento de las infecciones retrovirales establecidas. Por ejemplo, la Forma I de DSB·2NMG, la Forma II de DSB·2NMG y la DSB·2NMG amorfa pueden ser usadas en el tratamiento de productos de la sangre tales como los que se mantienen en los bancos de sangre. El suministro de sangre de la nación se somete actualmente a ensayo para determinar la presencia de anticuerpos para el VIH. Sin embargo, el ensayo sigue siendo imperfecto, y muestras que dan negativo en los ensayos pueden de todos modos contener el virus VIH. El tratamiento de la sangre y de los productos de la sangre con polimorfos de DSB de la presente invención puede añadir un margen extra de seguridad inhibiendo la replicación de cualesquiera retrovirus que puedan no haber sido detectados.

**[0074]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender al menos uno de los miembros del grupo que consta de la Forma I de DSB·2NMG y la Forma II de DSB·2NMG, opcionalmente en combinación con uno o varios agentes adicionales como los que aquí se describen. Análogamente, los métodos de tratamiento emplearán composiciones farmacéuticas que incluyan al menos uno de los miembros del grupo que consta de la Forma I de DSB·2NMG y la Forma II de DSB·2NMG, como las aquí las descritas, en solitario o bien en combinación con agentes adicionales como se describe adicionalmente. Tales modos de terapia pueden incluir una quimioterapia con al menos una droga adicional como las que aquí se presentan.

**[0075]** En una realización, una composición farmacéutica según la presente invención puede comprender al menos otro agente antiviral tal como, aunque sin carácter limitativo, cualquiera de los miembros del grupo que consta de AZT (cidovalina, RETROVIR®, GlaxoSmithKline), 3TC (lamivudina, EPIVIR®, GlaxoSmithKline), AZT+3TC, (COMBIVIR®, GlaxoSmithKline), AZT+3TC+abacavir (TRIZIVIR®, GlaxoSmithKline), ddI (didanosina, VIDEX®, Bristol-Myers Squibb), ddC (zalcitabina, HIVID®, Hoffmann-La Roche), D4T (estavudina, ZERIT®, Bristol-Myers Squibb), tenofovir, abacavir (ZIAGEN®, GlaxoSmithKline), nevirapina (VIRAMUNE®, Boehringer Ingelheim), delavirdina (Pfizer), efavirenz (SUSTIVA®, DuPont Pharmaceuticals), saquinavir (INVIRASE®, FORTOVASE®, Hoffmann-LaRoche), ritonavir (NORVIR®, Abbott Laboratories), indinavir (CRIVAN®, Merck and Company), nelfinavir (VIRACEPT®, Pfizer), lopinavir, amprenavir (AGENERASE®, GlaxoSmithKline), adefovir (PREVEON®, HEPSERA®, Gilead Sciences), atazanavir (Bristol-Myers Squibb), fosamprenavir (LEXIVA®, GlaxoSmithKline) e hidroxiurea (HYDREA®, Bristol-Meyers Squibb), o cualesquiera otras drogas u otros anticuerpos antirretrovirales en combinación entre sí o bien asociados con un terapéutico de base biológica tal como, por ejemplo, enfuvirtida de péptidos derivados de gp41 (FUZEON®, Roche y Trimeris) y T-1249, o CD4 soluble, anticuerpos para CD4 y conjugados de CD4 o anti-CD4, o como los que aquí se presentan adicionalmente.

**[0076]** Los adicionales agentes antivirales adecuados para el uso óptimo con al menos uno de los miembros del grupo que consta de las Formas I y II de DSB·2NMG y la DSB·2NMG amorfa pueden incluir, aunque sin carácter limitativo, a uno de los miembros del grupo que consta anfotericina B (FUNGIZONE®); Ampligen (RNA mal apareado) desarrollado por la Hemispherx Biopharma; BETASERON® (interferón  $\beta$ , Chiron); hidroxitolueno butilado; Carosyn (polimanoacetato); Castanospermine; Contracan (derivado de ácido esteárico); Creme Pharmatex (que contiene cloruro de benzalconio); derivado 5-insustituido de zidovudina; penciclovir (DENAVIR® Novartis); famciclovir (FAMVIR® Novartis); aciclovir (ZOVIRAX® GlaxoSmithKline); citofovir (VISTIDE® Gilead); ganciclovir (CYTOVENE®, Hoffman LaRoche); sulfato de dextrano; D-penicilamina (3-mercapto-D-valina); FOSCARNET® (fosfonoformiato trisódico; AstraZeneca); ácido fusídico; glicirricina (un constituyente de la raíz de regaliz); HPA-23 (amonio-21-tungsto-9-antimonato); ORNIDYL® (eflomitina; Aventis); nonoxinol; isetionato de pentamidina (PENTAM-300); Péptido T (secuencia octapeptídica, Peninsula Laboratories); Fenitoína (Pfizer); INH o isoniazida; ribavirina (VIRAZOLE®, Valeant Pharmaceuticals); rifabutina, ansamicina (MYCOBUTIN® Pfizer); CD4-IgG2 (Progenics Pharmaceuticals) u otras moléculas con contenido de CD4 o basadas en CD4; Trimetrexato (Medimmune); suramina y análogos de la misma (Bayer); y WELLFERON® (interferón  $\alpha$ , GlaxoSmithKline).

**[0077]** Las sustancias medicamentosas de DSB·2NMG pueden ser usadas en el tratamiento del VIH en pacientes que no sean tratados adecuadamente mediante otras terapias para el VIH-1. En consecuencia, la invención se extiende también a un método para tratar a un paciente que tenga necesidad de terapia, en donde el VIH-1 que infecta a dichas células no responde a otras terapias para el VIH-1. En otra realización, se ponen en práctica métodos de la invención en un sujeto infectado con un VIH que es resistente a una droga usada para tratar la infección por VIH. En varias aplicaciones, el VIH es resistente a uno o varios inhibidores de proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de la entrada, análogos de nucleósidos, vacunas, inhibidores de la unión, inmunomoduladores u otros inhibidores. En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos de la invención le son administrados a un sujeto infectado con un VIH que es resistente a una o varias drogas usadas para tratar infecciones por VIH, como por ejemplo,

aunque sin carácter limitativo, cualesquiera de los miembros del grupo que consta de zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina, emtricitabina, efavirenz, saquinavir, ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, tenofovir, amprenavir, adefovir, atazanavir, fosamprenavir, enfuvirtida, hidroxiurea, AL-721, ampligen, hidroxitolueno butilado; polimanoacetato, castanospermina; contracon; creme pharमतex, CS-87, penciclovir, famciclovir, aciclovir, citofovir, ganciclovir, sulfato de dextrano, fosfonoformiato trisódico de D-penicilamina, ácido fusídico, HPA-23, efloornitina, nonoxinol, isetionato de pentamidina, péptido T, fenitoína, isoniacid, ribavirina, rifabutina, ansamicina, trimetrexato, SK-818, suramina, UA001 y combinaciones de los mismos.

**[0078]** En algunas realizaciones de la presente invención, las sustancias medicamentosas de DSB-2NMG pueden ser usadas como profiláctico para impedir la transmisión de la infección por VIH entre individuos. En otras realizaciones de la presente invención, las sustancias medicamentosas de DSB-2NMG pueden ser administradas oralmente o bien mediante inyección a una mujer embarazada infectada por VIH o a un feto durante el embarazo o inmediatamente antes del parto o en el parto o a continuación del mismo, para reducir la probabilidad de que el infante recién nacido quede infectado. Las sustancias medicamentosas de DSB-2NMG pueden ser administradas vaginalmente inmediatamente antes del alumbramiento para impedir la infección del infante durante su paso por el canal genitovulvar. Las sustancias medicamentosas de DSB-2NMG pueden ser usadas durante el contacto sexual para impedir la transmisión del VIH aplicando una cantidad eficaz como inhibidor retroviral de una composición tópica que incluya una o varias sales de DSB a la mucosa vaginal o a otra mucosa antes del contacto sexual. En otras realizaciones de la presente invención, las sustancias medicamentosas de DSB-2NMG pueden ser usadas para impedir la transmisión del VIH de un macho infectado a una hembra no infectada o *viceversa*.

**[0079]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también comprender adicionalmente inmunomoduladores. En algunas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica comprende (I) una sustancia medicamentosa de DSB-2NMG; (II) un inmunomodulador seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de ABPP (Bropirimina), Ampligen (RNA mal apareado, Hemispherx Biopharma), anticuerpo-interferón  $\alpha$  antihumano, ácido ascórbico y derivados del mismo, interferón  $\beta$ , Ciamexona, ciclosporina, cimetidina, CL-246,738, factores estimuladores de colonias, incluyendo a los miembros del grupo que consta de GM-CSF, dinitroclorobenceno, HE2000 (Hollis-Eden Pharmaceuticals), interferón  $\gamma$ , glucano, gammaglobulina hiperinmune (Bayer), inmutiol (dietiltiocarbamato sódico), interleuquina-1 (Hoffmann-LaRoche; Amgen), interleuquina-2 (IL-2) (Chiron), isoprinosina (inosina pranobex), Krestina, LC-9018 (Yakult), lentinano (Yamanouchi), LF-1695, metionina-enkefalina, Minofagen C, muramil tripeptido (MTP-PE), naltrexona (Barr Laboratories), inmunomoduladores de RNA, REMUNE® (Immune Response Corporation), RETICULOSE® (Advanced Viral Research Corporation), shosaikoto, ginseng, factor humoral tímico, Timopentina, factor 5 de timosina, timosina 1 (ZADAXIN®, SciClone), timoestimulina, TNF (factor de necrosis tumoral) (Genentech), preparaciones vitamínicas y combinaciones de los mismos.

**[0080]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también comprender agentes terapéuticos anticáncer. Los adecuados agentes terapéuticos anticáncer para uso opcional incluyen a una composición anticáncer eficaz para inhibir la neoplasia, comprendiendo un compuesto o una sal o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho agente anticáncer, incluyendo dichos agentes terapéuticos anticáncer que pueden ser usados en terapia en combinación, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de agentes alquilantes tales como busulfan, cisplatino, mitomicina C, y agentes antimetabólicos de carboplatino, tales como colchicina, vinblastina, taxoles, tales como paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Meyers Squibb), docetaxel (TAXOTERE®, Aventis), inhibidores de topo I, tales como camptotecina, irinotecan y topotecan (HYCAMTIN®, GlaxoSmithKline), inhibidores de topo II, tales como doxorubicina, daunorubicina y etoposidos tales como VP16, antimetabólitos de RNA/DNA, tales como 5-azacitidina, 5-fluorouracil y metotrexato, antimetabólitos de ADN, tales como 5-fluoro-2'-desoxiuridina, ara-C, hidroxiurea, tioguanina, y anticuerpos tales como trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech) y rituximab (RITUXAN®, Genentech y Biogen-Idec), melfalan, clorambucil, ciclofosamida, ifosfamida, vincristina, mitoguazona, epirubicina, aclarubicina, bleomicina, mitoxantrona, eliptinio, fludarabina, octreotida, ácido retinoico, tamoxifeno, alanosina y combinaciones de los mismos.

**[0081]** La invención adicionalmente aporta métodos para proporcionar terapéuticos antibacterianos, terapéuticos antiparasitarios y terapéuticos antifúngicos para su uso en combinación con las Formas I y II de DSB-2NMG y con la DSB-2NMG amorfa de la invención. Los ejemplos de terapéuticos antibacterianos incluyen a compuestos tales como penicilinas, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, epicilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, carbenicilina, cefalexina, cefaradina, cafadoxil, cefaclor, cefoxitina, cefotaxima, ceftizoxima, cefinenoxina, ceftriaxona, moxalactama, imipenem, clavulanato, timentina, sulbactama, eritromicina, neomicina, gentamicina, estreptomina, metronidazol, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, quinolonas, rifampina, sulfonamidas, bacitracina, polimixina B, vancomicina, doxiciclina, metaciclina, minociclina, tetraciclina, anfotericina B, cicloserina, ciprofloxacina, norfloxacina, isoniacida, etambutol y ácido nalidixico y combinaciones de los mismos.

**[0082]** Los ejemplos de terapéuticos antiparasitarios incluyen a los miembros del grupo que consta de bitionol, citrato de dietilcarbamacina, mebendazol, metrifonato, niclosamina, niridazol, oxamniquina y otros derivados de quinina, citrato de piperacina, praziquantel, pamoato de pirantel y tiabendazol y combinaciones de los mismos.

**[0083]** Los ejemplos de terapéuticos antifúngicos incluyen a los miembros del grupo que consta de anfotericina B, clotrimazol, nitrato de econazol, flucitosina, griseofulvina, quetoconazol y miconazol y combinaciones de los mismos. Los compuestos antifúngicos también incluyen a los miembros del grupo que consta de aculeacina A y papulocandina B.

5 **[0084]** Una sujeto animal preferido de la presente invención es un ser humano. En una realización particular, la presente invención es útil en el tratamiento de pacientes humanos.

10 **[0085]** El vocablo "tratar" significa la administración a un sujeto de una sustancia medicamentosa de DSB·2NMG según la presente invención con finalidades que pueden incluir la prevención, el mejoramiento o la curación de una patología de carácter retroviral.

15 **[0086]** Se considera que los medicamentos son aportados "en combinación" entre sí si le son aportados al paciente de manera concurrente o si el tiempo que transcurre entre la administración de cada medicamento es tal que permite un solapamiento de la actividad biológica.

20 **[0087]** Las composiciones farmacéuticas para administración según la presente invención comprenden una sustancia medicamentosa de DSB·2NMG según la presente invención en una forma farmacéuticamente aceptable, opcionalmente combinada con un soporte farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden ser administradas por cualesquiera medios que alcancen sus finalidades perseguidas. Las cantidades y los regímenes para la administración de las formas de estado sólido de DSB·2NMG según la presente invención pueden ser fácilmente determinados por los expertos en la técnica clínica de tratar una patología retroviral.

25 **[0088]** Por ejemplo, la administración puede ser por vía parenteral, tal como por las rutas subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Como alternativa o de manera concurrente, la administración puede ser por la ruta oral. La dosificación que se administre depende de la edad, la salud y el peso del receptor, del tipo de tratamiento previo o concurrente, en caso de haberlo, de la frecuencia del tratamiento y de la naturaleza del efecto deseado.

30 **[0089]** Las composiciones dentro del alcance de esta invención incluyen a todas las composiciones que comprendan al menos a uno de los miembros del grupo que consta de la Forma I de DSB·2NMG y la Forma II de DSB·2NMG según la presente invención en una cantidad eficaz para lograr su finalidad perseguida. Si bien las necesidades individuales varían, la determinación de las óptimas gamas de cantidades eficaces de cada componente está dentro de los conocimientos de los expertos en la materia. Las típicas dosificaciones comprenden las que van desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosificación preferida de una  
35 realización comprende una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del ingrediente activo. Las dosificaciones pueden comprender cantidades que van desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. En otra realización, la dosificación preferida comprende una cantidad que va desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del ingrediente activo.

40 **[0090]** La administración terapéutica puede también incluir a una administración anterior, concurrente, subsiguiente o auxiliar de al menos una adicional forma de estado sólido de DSB·2NMG según la presente invención o de otro agente terapéutico, tal como un agente antiviral o un agente inmunoestimulador. En un enfoque de este tipo, la dosificación de la segunda droga puede ser igual a o distinta de la dosificación del primer agente terapéutico. En una realización de la presente invención, las drogas son administradas en días alternos en las cantidades recomendadas de cada droga.

45 **[0091]** La administración de un compuesto de la presente invención puede también opcionalmente incluir una terapia previa, concurrente, subsiguiente o auxiliar usando potenciadores del sistema inmune o inmunomoduladores. Además de los compuestos farmacológicamente activos, una composición farmacéutica de la presente invención puede también contener adecuados soportes farmacéuticamente aceptables, incluyendo a excipientes y auxiliares que faciliten el procesamiento de los compuestos activos para formar con los mismos preparaciones que puedan ser usadas farmacéuticamente. En una realización, las preparaciones, y particularmente aquellas preparaciones que pueden ser  
50 administradas oralmente, tales como tabletas, grageas y cápsulas, y también preparaciones que puedan ser administradas rectalmente, tales como supositorios, así como adecuadas soluciones para administración mediante inyección u oralmente, contienen de aproximadamente un 0,01 a un 99 por ciento del ingrediente activo junto con el excipiente. En otra realización, la preparación puede incluir de aproximadamente un 20 a un 75 por ciento de  
55 compuesto(s) activo(s), junto con el excipiente.

60 **[0092]** Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se fabrican de una manera que en sí conocida, como por ejemplo por medio de convencionales procedimientos de mezcla, granulación, fabricación de grageas, disolución o liofilización. Así, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden ser obtenidas combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de granulados, tras haber añadido adecuados auxiliares, si ello se desea o es necesario, para obtener tabletas o núcleos de grageas.

- [0093]** Algunas realizaciones adicionalmente comprenden una carga seleccionada de entre los miembros del grupo que consta de sacáridos, como por ejemplo lactosa o sucrosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa, fosfatos de calcio tales como fosfato tricálcico o fosfato de hidrógeno y calcio, y combinaciones de los mismos.
- 5 **[0094]** Algunas realizaciones adicionalmente comprenden un aglutinante seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de pasta de almidón, como por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona (PVP) y combinaciones de los mismos.
- 10 **[0095]** Algunas realizaciones adicionalmente comprenden un agente desintegrante seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y combinaciones de los mismos.
- 15 **[0096]** Algunas realizaciones adicionalmente comprenden un auxiliar seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de agentes reguladores del flujo y lubricantes y combinaciones de los mismos. Algunos auxiliares preferidos son seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de sílices, talcos, ácidos esteáricos y sales y combinaciones de los mismos. Otros auxiliares preferidos se seleccionan de entre los miembros del grupo que consta de estearato de magnesio, estearato cálcico, polietilenglicol y combinaciones de los mismos.
- 20 **[0097]** Algunas realizaciones adicionalmente comprenden un núcleo de gragea opcionalmente provisto de un adecuado recubrimiento que puede proporcionar un cierto grado de resistencia a los jugos gástricos. Con esta finalidad pueden usarse soluciones concentradas de sacáridos, que pueden comprender gomas arábicas, talcos, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas y adecuados solventes orgánicos o mezclas de solventes. A fin
- 25 de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan soluciones de adecuadas preparaciones de celulosa tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.
- [0098]** Algunas realizaciones adicionalmente comprenden un colorante o pigmento que puede ser añadido a las tabletas o a los recubrimientos de grageas, por ejemplo para identificación o bien a fin de caracterizar combinaciones de dosis
- 30 de compuestos activos.
- [0099]** Otras preparaciones farmacéuticas que pueden ser usadas oralmente incluyen las cápsulas duras de dos piezas hechas de gelatina, así como las cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras de dos piezas pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden
- 35 estar mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y opcionalmente estabilizadores. En las cápsulas blandas los compuestos activos pueden estar disueltos o en suspensión en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además pueden añadirse estabilizadores.
- 40 **[0100]** Las posibles preparaciones farmacéuticas que pueden ser usadas rectalmente incluyen, por ejemplo, a supositorios que constan de una combinación de los compuestos activos con una base de supositorio. Son adecuadas bases de supositorios por ejemplo triglicéridos naturales o sintéticos o hidrocarburos de parafina. Adicionalmente es también posible usar cápsulas rectales de gelatina que consten de una combinación de los compuestos activos con una base. Los posibles materiales de base incluyen, por ejemplo, a los miembros del grupo que consta de triglicéridos
- 45 líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos de parafina.
- [0101]** Las adecuadas formulaciones para administración parenteral incluyen a soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, como por ejemplo sales hidrosolubles. Adicionalmente pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos tales como apropiadas suspensiones oleosas para inyección. Los adecuados
- 50 vehículos o solventes lipofílicos incluyen a los miembros del grupo que consta de aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo o triglicéridos. Las suspensiones acuosas para inyección que pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión incluyen, por ejemplo, a los miembros del grupo que consta de carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede también contener estabilizadores.
- 55 **[0102]** Las formas posológicas líquidas para administración oral incluyen a los miembros del grupo que consta de emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas posológicas líquidas pueden contener diluyentes inertes de los que se usan comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como, por
- 60 ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, ciclodextrinas tales como hidroxipropil-β-ciclodextrina, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites tales como aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen de trigo, de oliva, de ricino y de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

- 5 **[0103]** Además de los compuestos activos, las suspensiones pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y combinaciones de los mismos.
- [0104]** Una formulación farmacéutica para administración sistémica según la invención puede formularse para administración enteral, parenteral o tópica. De hecho, los tres tipos de formulación pueden usarse simultáneamente para lograr una administración sistémica del ingrediente activo.
- 10 **[0105]** Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen a formas posológicas orales tales como, aunque sin carácter limitativo, cápsulas duras o blandas de gelatina, grageas, píldoras, tabletas, incluyendo tabletas recubiertas, elixires, suspensiones, jarabes o inhalaciones y formas de liberación controlada de los mismos.
- 15 **[0106]** Las formas posológicas sólidas además de las formuladas para administración oral incluyen a los supositorios rectales.
- [0107]** Las formas de estado sólido de DSB-2NMG de la presente invención pueden también ser administradas en forma de un implante cuando estén combinadas con un soporte biodegradable de liberación lenta. Como alternativa, las formas de estado de sólido de DSB-2NMG de la presente invención pueden realizarse en forma de un parche transdérmico para una liberación continua del ingrediente activo.
- 20 **[0108]** Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen a los miembros del grupo que consta de cremas, geles, jaleas, mucílagos, pastas y ungüentos. Las adecuadas soluciones inyectables incluyen a los miembros del grupo que consta de soluciones inyectables por vía intravenosa, subcutánea e intramuscular. Como alternativa, las formas de estado sólido de DSB-2NMG pueden ser administradas en forma de una solución para infusión, una inhalación o spray nasal, o un sistema de aporte mucosal o vaginal, tal como un gel, una crema, una espuma o un anillo vaginal, un supositorio medicado y un tampón medicado.
- 25 **[0109]** Las composiciones tópicas profilácticas para prevenir la infección por VIH entre individuos durante el parto o el acto sexual incluyen una o varias formas de estado de sólido de DSB-2NMG de la presente invención y al menos un soporte o diluyente tópico farmacéuticamente aceptable. La composición tópica puede estar por ejemplo en forma de un ungüento, una crema, un gel, una loción, una pasta, una jalea, un spray, una espuma o una esponja. La cantidad posológica de una forma de estado sólido de DSB-2NMG en una formulación tópica profiláctica es en general de menos de aproximadamente 1.000 miligramos, y en algunas realizaciones es de entre aproximadamente 0,01 y
- 30 aproximadamente 100 miligramos. Las formulaciones tópicas pueden incluir otros ingredientes profilácticos. El soporte y los diluyentes deberán ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y de no ser dañinos para el receptor.
- [0110]** Las formulaciones profilácticas tópicas incluyen a las que son adecuadas para administración vaginal, rectal o tópica. Cuando ello sea apropiado, las formulaciones pueden presentarse convenientemente en unidades discretas y pueden ser preparadas por cualesquiera de los métodos que son conocidos en el arte de la farmacia. Todos esos métodos incluyen el paso de poner al agente activo en asociación con soportes líquidos, geles o soportes sólidos finamente divididos o ambos y conformar luego de ser necesario el producto para así darle la forma deseada.
- 40 **[0111]** Las formulaciones profilácticas adecuadas para administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, gelatina, espumas o sprays o suspensiones acuosas u oleosas, soluciones o emulsiones (formulaciones líquidas) que contengan adecuados soportes conocidos en la técnica además del agente activo. Las formulaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos incluyendo aceites comestibles, o conservantes. Estas formulaciones son útiles para prevenir tanto la transmisión sexual del VIH como la infección de un infante durante el paso por el canal genitovulvar. En un ejemplo, la administración vaginal puede tener lugar antes del acto sexual, o bien inmediatamente antes del parto.
- 45 **[0112]** En algunas realizaciones, las formulaciones profilácticas que son adecuadas para administración rectal o vaginal y tienen un soporte sólido se presentan en forma de supositorios unidades. Los soportes adecuados incluyen a la mantequilla de cacao y a otros materiales de los que se usan comúnmente en la técnica. Los supositorios pueden formarse, por ejemplo, mezclando una o varias formas de estado sólido de DSB-2NMG con uno o varios soportes reblandecidos o fundidos, efectuando a continuación un enfriamiento y una conformación en moldes.
- 50 **[0113]** Las formulaciones profilácticas según la invención pueden también estar en forma de gotas realizadas con una base acuosa o no acuosa que comprenda uno o varios agentes dispersantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Los sprays líquidos pueden ser aportados desde envases presurizados.
- 60

[0114] Las formulaciones profilácticas según la invención pueden adaptarse para proporcionar un aporte sostenido. Asimismo, las formulaciones profilácticas pueden incluir otros agentes activos, tales como agentes espermicidas, agentes antimicrobianos y agentes antivirales.

- 5 [0115] La Forma I de DSB·2NMG, la Forma II de DSB·2NMG y la DSB·2NMG amorfa pueden también administrarse en forma de un implante cuando se las combine con un soporte biodegradable de liberación lenta. Como alternativa, los derivados triterpénicos de la presente invención pueden ponerse en forma de parche transdérmico para una liberación continua del ingrediente activo.
- 10 [0116] El ácido DSB libre puede ser obtenido por el método de síntesis que se describe en la Patente U.S. Nº 5.679.828, que queda incorporada en su totalidad a la presente por referencia.

### Caracterización Analítica

- 15 [0117] Se describe a continuación la instrumentación usada por la presente invención para caracterizar los nuevos polimorfos. Los patrones de XRPD fueron obtenidos por métodos conocidos en la técnica usando un difractómetro de rayos X en polvo Scintag XD2000  $\theta/\theta$  que opera con radiación de Cu Ka y usa un detector de estado sólido Kevex Psi con refrigeración Peltier. Se usaron para la recolección de datos las rendijas de fuente de 2 y 4 mm y las rendijas de detector de 0,5 y 0,3 mm. Se puso en un portamuestras de acero inoxidable y se niveló una muestra molida. El patrón de XRPD de la muestra fue obtenido desde 2° hasta 42° 2 $\theta$  a una velocidad de barrido de 1°/min. La calibración del difractómetro se verifica anualmente usando un patrón de polvo de silicio.
- 20

- [0118] El termograma de DSC fue obtenido usando un Perkin Elmer Pyris 1 DSC equipado con una unidad de refrigeración Intracooler 2P. El Pyris 1 fue purgado con nitrógeno. Antes del análisis fue llevada a cabo una calibración usando un patrón de indio a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Aproximadamente 2 mg de la muestra fueron tapados en una vasija de aluminio universal PerkinElmer de 20  $\mu$ l con orificios en la tapa. La muestra fue calentada desde la temperatura ambiente hasta 300°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.
- 25

- [0119] El perfil de DTG (DTG = termogravimetría diferencial) para el análisis TGA fue obtenido mediante un Perkin Elmer TGA 7 purgado con nitrógeno. Se usaron un peso estándar de 100 mg y una muestra de níquel para verificar las calibraciones de la balanza y de la temperatura, respectivamente. La muestra fue calentada desde la temperatura ambiente hasta 350°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min.
- 30

### EJEMPLOS

#### 35 Forma I DSB·2NMG

- [0120] Se disuelven en 70 ml de metanol a 50-60°C en el recipiente A 20 g de DSB y 13,49 g (2,02 eq.) de N-metil-D-glucamina. La solución diáfana es filtrada al interior del recipiente B. Se efectúa un lavado con metanol del recipiente A y del embudo de filtro al interior del recipiente B. La solución diáfana es agitada lentamente, enfriada hasta la temperatura ambiente y sembrada. En 1 h se forma una suspensión espesa. Se incrementa la agitación antes de añadir etanol a temperatura ambiente. La suspensión es calentada hasta 60°C (en baño de aceite) por espacio de 10 min. y es luego enfriada lentamente hasta la temperatura ambiente. Los cristales son filtrados y secados a 50°C *in vacuo* durante la noche. Producción (rendimiento): 31,6 g (94%).
- 40
- 45

- [0121] La Forma I de DSB·2NMG es también preparada por un procedimiento en el cual 50 mg de DSB·2NMG son disueltos en 1 ml de DMF y agitados durante la noche a 25°C. La solución diáfana e incolora resultante es filtrada a través de un filtro de PTFE de 0,2 micras y calentada hasta 35°C por espacio de una hora. Se ajusta la temperatura de la solución a 25°C y se introduce un cizallamiento con nitrógeno a 3 psi (psi = libras/pulgada<sup>2</sup>) para evaporar la solución. Se secan los cristales resultantes.
- 50

#### Forma II de DSB·2NMG

- [0122] Se prepara una solución saturada de DSB·2NMG en metiletilcetona (MEK) agitando aproximadamente 50 mg de la Forma I de DSB·2NMG con MEK a 25°C. El líquido madre es separado de todos los sólidos residuales mediante filtración. El líquido madre es luego calentado hasta 35°C para disolver todos los sólidos o núcleos restantes. La temperatura de la solución es luego ajustada a 25°C y se introduce un flujo de cizallamiento con nitrógeno de 3-5 psig (psig = presión efectiva en libras/pulgada<sup>2</sup>) para evaporar el solvente. Se producen cristales de Forma II.
- 55

#### 60 DSB·2NMG amorfa (Ejemplo de Referencia)

- [0123] Se disuelve en 250 ml de metanol N-metil-D-glucamina (2.097,40 mg). Se añade DSB y mientras está en reposo durante la noche la suspensión deviene una solución. El solvente es eliminado con una corriente de gas nitrógeno mientras se efectúa calentamiento externo hasta 40-60°C con un baño de agua para así formar un aceite espeso

incoloro. Se añaden 200 ml de metanol para disolver el aceite. La lenta adición de 200 ml de éter dietílico a la mezcla en turbulencia produce un sólido blanco. El aislamiento del material sólido mediante filtración en vacío produce 5,52 g de sólidos. Secando los sólidos por espacio de 72 horas bajo vacío se producen 4,97 g de DSB·2NMG amorfa.

## 5 Ejemplo Comparativo

**[0124]** El siguiente estudio fue llevado a cabo para comparar la biodisponibilidad relativa de formulaciones orales preparadas con la Forma I de DSB·2NMG y con DSB·2NMG amorfa.

10 **[0125]** A grupos de cuatro ratas Sprague Dawley macho con cánulas yugulares implantadas quirúrgicamente les fue administrada una única dosis oral de 25 mg/kg de DSB·2NMG (Forma I o amorfa) en una de seis formulaciones:

Grupo 1: solución de DSB·2NMG amorfa al 10% en hidroxipropil-β-ciclodextrina;

Grupo 2: solución de Forma I de DSB·2NMG al 10% en hidroxipropil-β-ciclodextrina;

Grupo 3: suspensión de Forma I de DSB·2NMG en carboximetilcelulosa al 0,5%;

15 Grupo 4: solución de Forma I de DSB·2NMG en un 1% de etanol/10% de polietilenglicol 400/89% de agua;

Grupo 5: solución de Forma I de DSB·2NMG en un 10% de propilenglicol/90% de agua; y

Grupo 6: solución de forma I de DSB·2NMG en agua.

20 **[0126]** Se tomaron muestras seriales de sangre en los puntos en el tiempo programados a lo largo de 24 horas postdosis y se determinaron las concentraciones de DSB como ácido libre en plasma. Las concentraciones de DSB como ácido libre en plasma fueron medidas en la mayoría de los animales por espacio de 24 horas después de cada dosis.

25 **[0127]** Al ser comparada con formulaciones de DSB·2NMG amorfa, la formulación de la Forma I de DSB·2NMG en hidroxipropil-β-ciclodextrina produjo equivalentes perfiles de concentración en plasma, como se muestra en la FIG. 8. La máxima concentración observada ( $C_{\text{máx}}$ ) era de promedio de 5,46-5,27 µg/ml y se daba aproximadamente al haber transcurrido 2 horas después de la dosis. Las áreas bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el punto cero en el tiempo extrapoladas hasta el infinito ( $AUC_{\text{INF}}$ ) eran similares y ascendían de promedio a 21,51 µg/h/ml y a 23,44 µg/h/ml tras las dosis de DSB·2NMG amorfa y de la Forma I, respectivamente. Las vidas medias del ácido DSB

30 libre eran de promedio de 4,57 h - 4,04 h desde las formulaciones en hidroxipropil-β-ciclodextrina.

**[0128]** Para las formulaciones de Forma I de DSB·2NMG, la mayor exposición al ácido DSB libre fue observada con el vehículo de agua/propilenglicol al 10%, como se muestra en la Figura 9. Las concentraciones de ácido DSB libre tras las dosis de Forma I de DSB·2NMG formulada en carboximetilcelulosa al 0,5%, en agua/polietilenglicol 400 al 10%/etanol al

35 1%, en agua/propilenglicol al 10% y en agua eran también mayores que las que se observaban tras la administración de Forma I de DSB·2NMG aportada en hidroxipropil-β-ciclodextrina al 10%. La  $C_{\text{máx}}$  era de promedio de 8,20, 8,49, 10,45 y 9,77 µg/ml para cada formulación respectivamente y se daba tras haber transcurrido 1,38 h después de la dosis. Las  $AUC_{\text{INF}}$  observadas eran aproximadamente 1,5 - 2 veces mayores que las de la Forma I de DSB·2NMG aportada en hidroxipropil-β-ciclodextrina.

40

## REIVINDICACIONES

1. Di-*N*-metil-D-glucamina del ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico que tiene en sustancia el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido con irradiación de cobre:

| 2-theta | I/I <sub>0</sub> (x100) |
|---------|-------------------------|
| 4,43    | 100                     |
| 5,74    | 43                      |
| 8,91    | 20                      |
| 11,32   | 87                      |
| 11,88   | 33                      |
| 12,17   | 14                      |
| 12,64   | 21                      |
| 13,23   | 29                      |
| 13,72   | 33                      |
| 15,33   | 31                      |
| 15,89   | 11                      |
| 16,42   | 27                      |
| 16,72   | 27                      |
| 17,32   | 27                      |
| 18,57   | 14                      |
| 19,01   | 15                      |
| 19,40   | 16                      |
| 19,80   | 30                      |
| 20,26   | 25                      |
| 21,02   | 5                       |
| 21,79   | 6                       |
| 22,50   | 8                       |
| 23,85   | 9.                      |

2. La di-*N*-metil-D-glucamina del ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico que es obtenible atemperando una di-*N*-metil-D-glucamina del ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico de la reivindicación 1 a 75°C por espacio de 2 días y tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos adicionales a aproximadamente 9,15, 12,90 y 17,80 grados 2θ.
3. La di-*N*-metil-D-glucamina del ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico de la reivindicación 1, **caracterizada por** un perfil de DSC con una endoterma a aproximadamente 152°C.
4. Procedimiento que es para preparar DSB-2NMG según las reivindicaciones 1-3 y comprende los pasos de:  
 (a) preparar una solución de DSB-2NMG en un primer solvente adecuado para producir un sistema solvente;  
 (b) calentar la solución hasta una temperatura elevada;  
 (c) ajustar la temperatura de la solución a una temperatura de crecimiento; y  
 (d) aislar la DSB-2NMG cristalina.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende adicionalmente el paso de introducir un segundo solvente adecuado.
6. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende adicionalmente el paso de sembrar el sistema solvente con un cristal de DSB-2NMG según las reivindicaciones 1-3.
7. El procedimiento de la reivindicación 4, en donde dicho primer solvente adecuado comprende un alcohol.
8. El procedimiento de la reivindicación 4, en donde dicho primer solvente adecuado y dicho segundo solvente adecuado es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, dimetilformamida, acetona y mezclas de los mismos.
9. El procedimiento de la reivindicación 4, en donde cada uno de los pasos (a) a (d) es llevado a cabo en orden.
10. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende adicionalmente el paso de atemperar la DSB-2NMG.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en donde la atemperación es realizada a 75°C por espacio de 2 días.

12. Composición farmacéutica que comprende di-*N*-metil-D-glucamina del ácido 3-*O*-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico según las reivindicaciones 1-3 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 5 13. Sustancia medicamentosa de DSB-2NMG que comprende al menos una cantidad detectable de DSB-2NMG según las reivindicaciones 1-3.
14. La sustancia medicamentosa de DSB-2NMG de la reivindicación 13 que comprende de aproximadamente un 90% a aproximadamente un 100% de DSB-2NMG según las reivindicaciones 1-3.
- 10 15. La sustancia medicamentosa de DSB-2NMG de la reivindicación 13 que es DSB-2NMG en sustancia con pureza de fase según las reivindicaciones 1-3.
- 15 16. Di-*N*-metil-D-glucamina del ácido 3-*O*-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico que tiene en sustancia el siguiente patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido con irradiación de cobre:
- | 2-theta | I/I <sub>0</sub> (x100) |
|---------|-------------------------|
| 12,60   | 62                      |
| 14,45   | 100                     |
| 16,30   | 32                      |
| 18,70   | 23                      |
| 19,90   | 18                      |
| 22,05   | 7                       |
| 30,45   | 5                       |
| 33,95   | 6.                      |
17. La sustancia medicamentosa de DSB-2NMG de la reivindicación 13 en donde el balance de la DSB-2NMG consta de uno o varios de los miembros del grupo que consta de (I) DSB-2NMG según la reivindicación 16, (II) una forma cristalina solvatada de DSB-2NMG y (III) DSB-2NMG amorfa.
- 20 18. Procedimiento que es para preparar DSB-2NMG según la reivindicación 16 y comprende los pasos de:
- 25 (a) preparar una solución saturada de DSB-2NMG en metiletilcetona;  
 (b) calentar dicha solución hasta una temperatura superior a la temperatura de saturación;  
 (c) ajustar la temperatura de dicha solución a una temperatura de crecimiento;  
 (d) evaporar el solvente; y  
 (e) aislar la DSB-2NMG.
19. El procedimiento de la reivindicación 18, que comprende adicionalmente el paso de sembrar el sistema solvente con un cristal de DSB-2NMG según la reivindicación 16.
- 30 20. El procedimiento de la reivindicación 18, en donde cada uno de los pasos (a) a (e) es llevado a cabo en orden.
21. Composición farmacéutica que comprende di-*N*-metil-D-glucamina del ácido 3-*O*-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico según la reivindicación 16 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 35 22. Sustancia medicamentosa de DSB-2NMG que comprende al menos una cantidad detectable de DSB-2NMG según la reivindicación 16.
23. La sustancia medicamentosa de DSB-2NMG de la reivindicación 22 que comprende aproximadamente un 90% a aproximadamente un 100% de DSB-2NMG según la reivindicación 16.
- 40 24. La sustancia medicamentosa de DSB-2NMG de la reivindicación 22 que es DSB-2NMG en sustancia con pureza de fase según la reivindicación 16.
- 45 25. La sustancia medicamentosa de DSB-2NMG de la reivindicación 22, en donde el balance de DSB-2NMG consta de uno o varios de los miembros del grupo que consta de (I) DSB-2NMG según las reivindicaciones 1-3, (II) una forma cristalina solvatada de DSB-2NMG y (III) DSB-2NMG amorfa.
26. Compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 16, 17 o 22-25, para su uso en el tratamiento del VIH.
- 50 27. Compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 16, 17 o 22-25 para su uso en el tratamiento de una enfermedad para la cual se desee un inhibidor de la maduración del VIH.

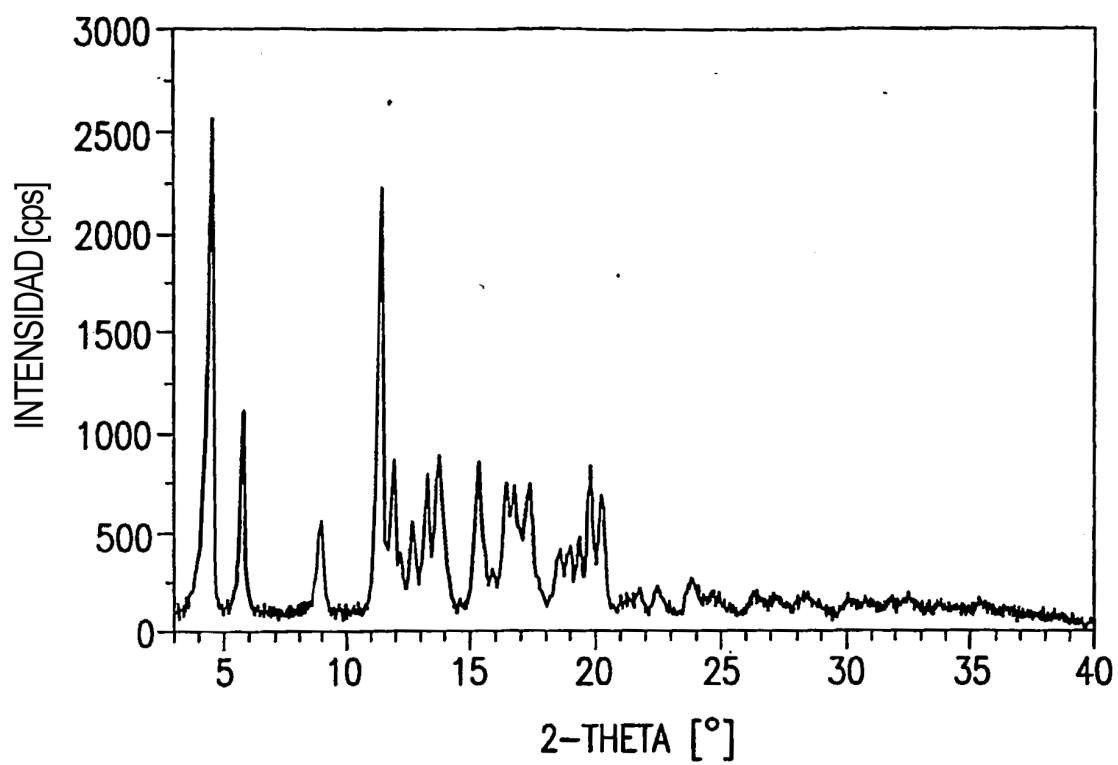


FIG.1

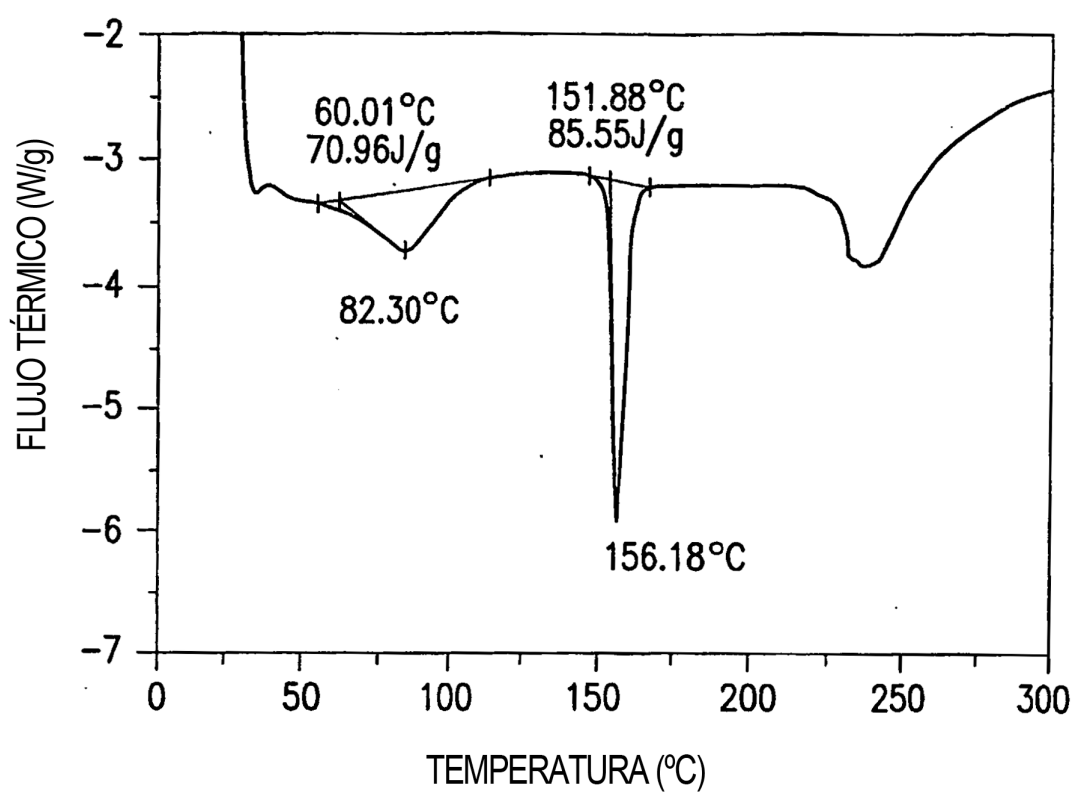


FIG.2

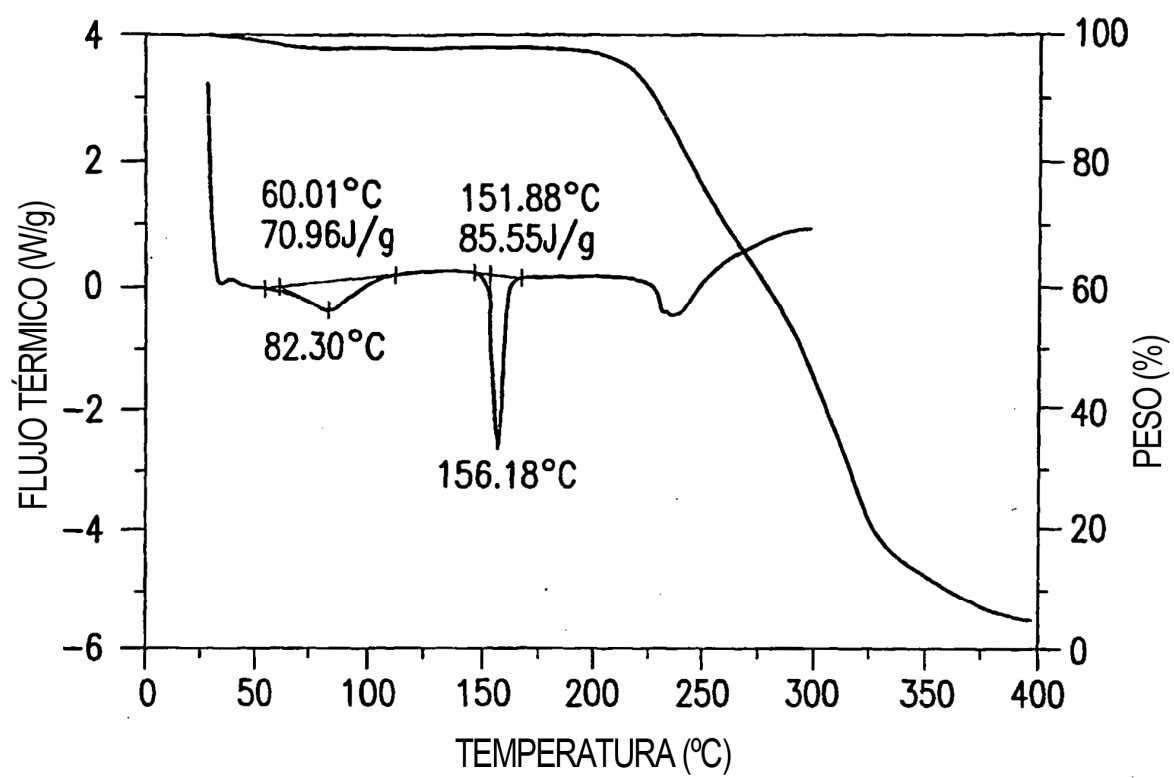


FIG.3

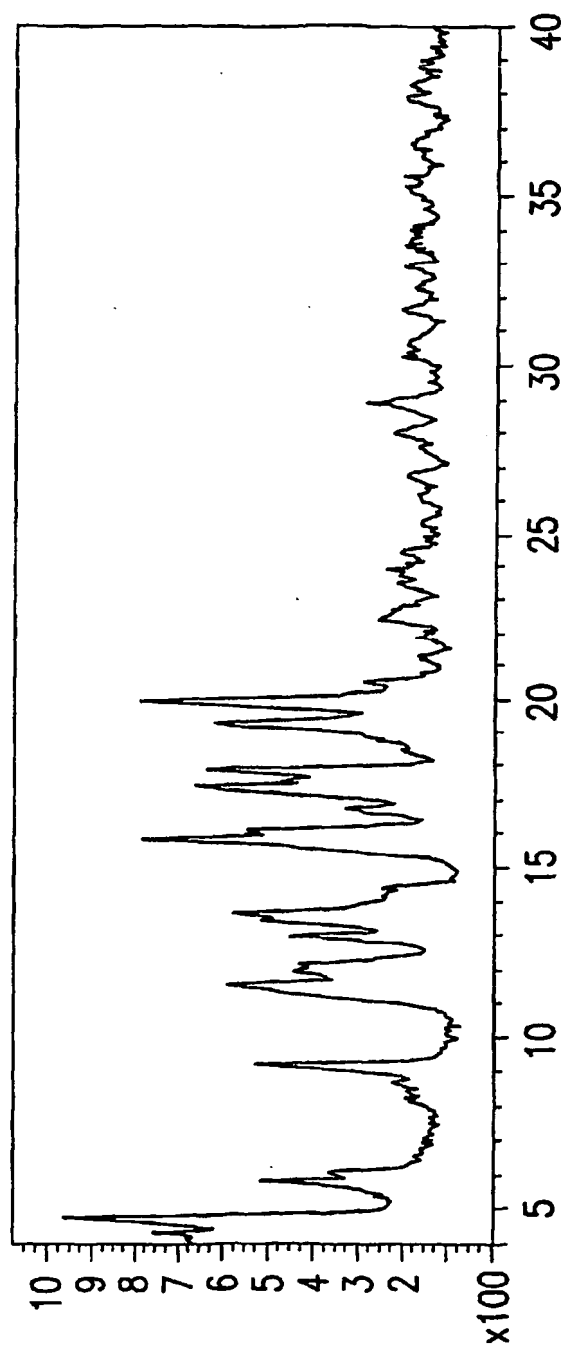


FIG.4

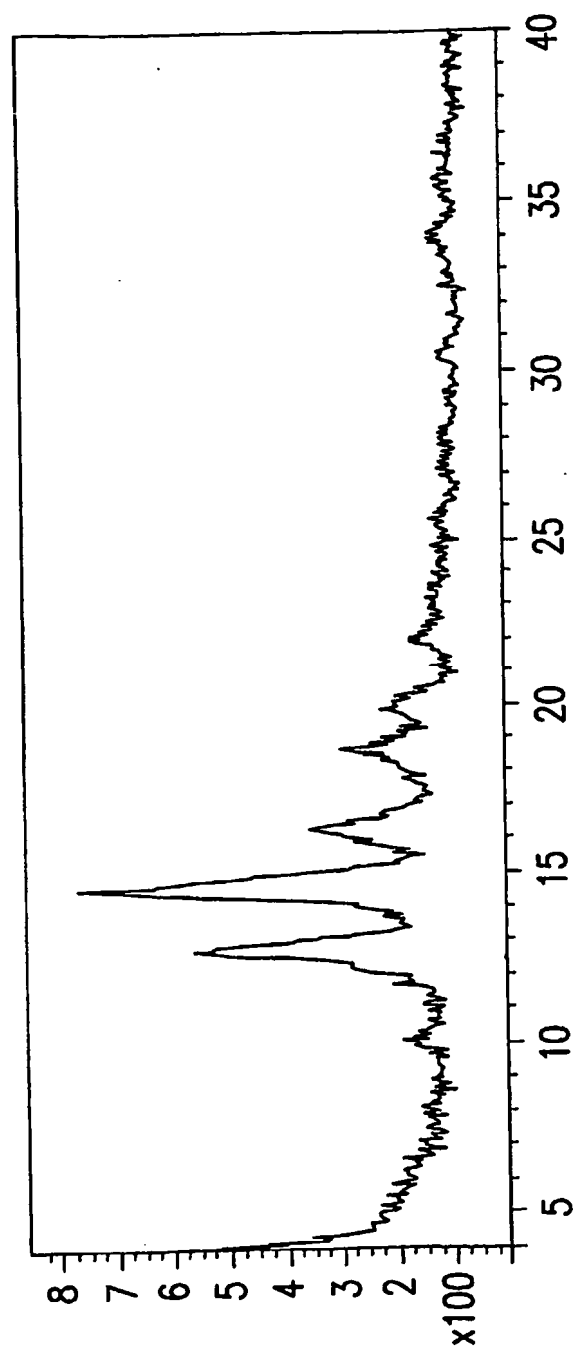


FIG.5

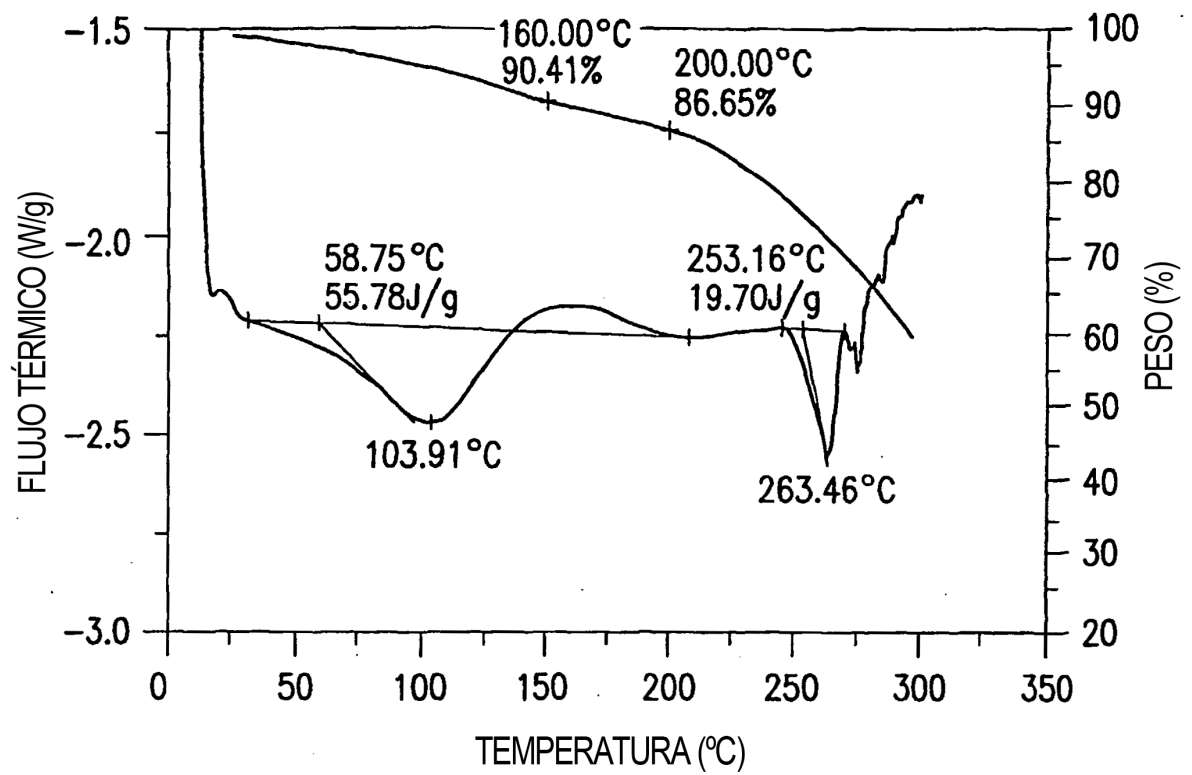


FIG.6

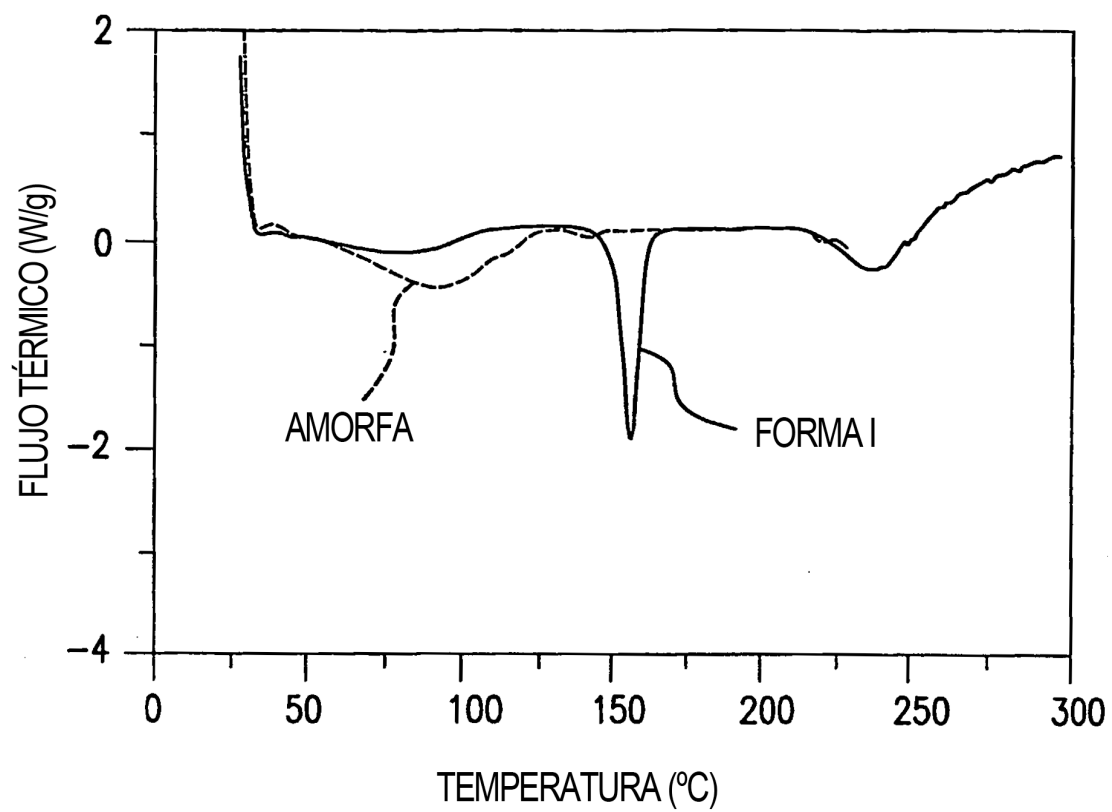


FIG.7

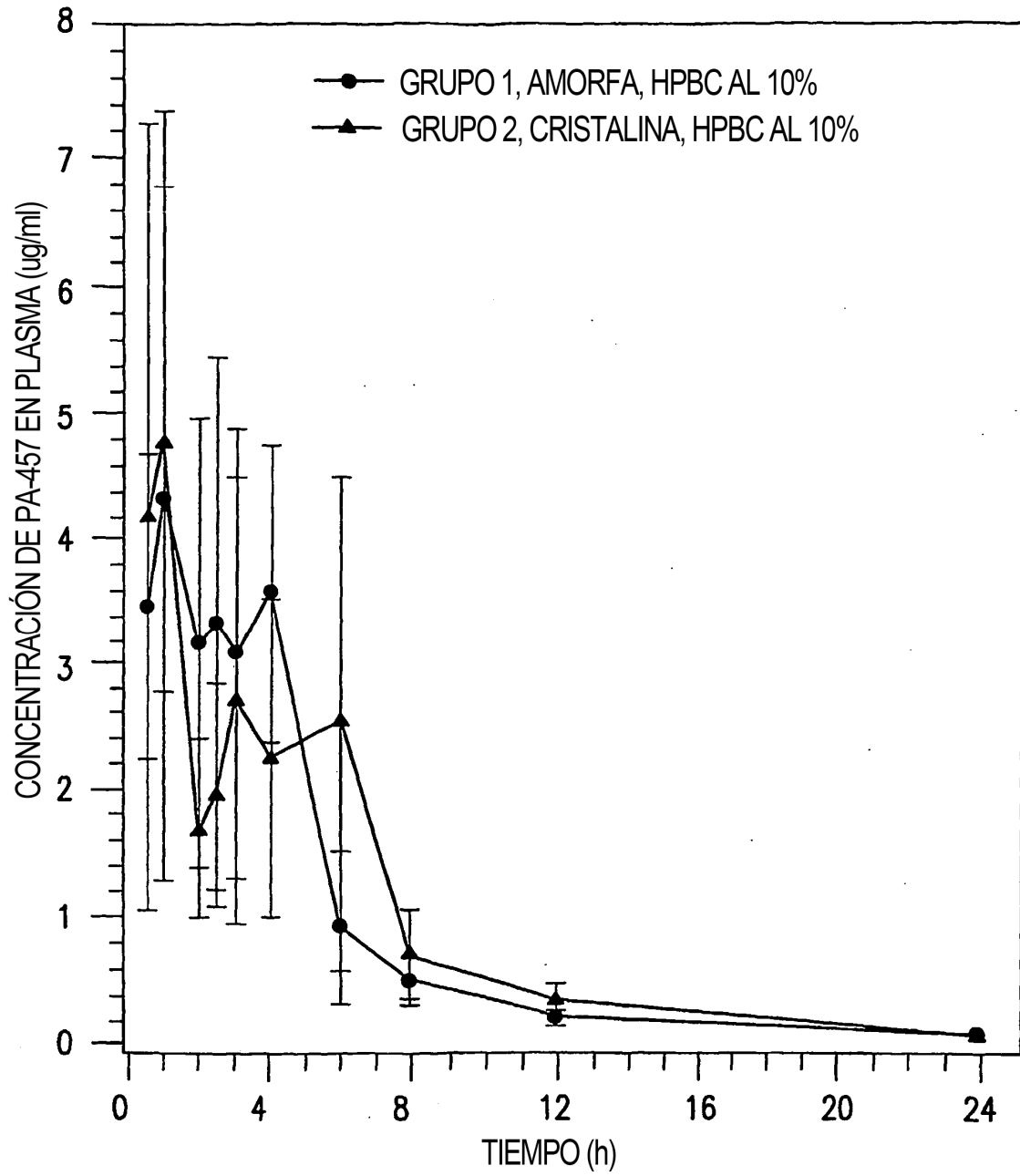


FIG.8

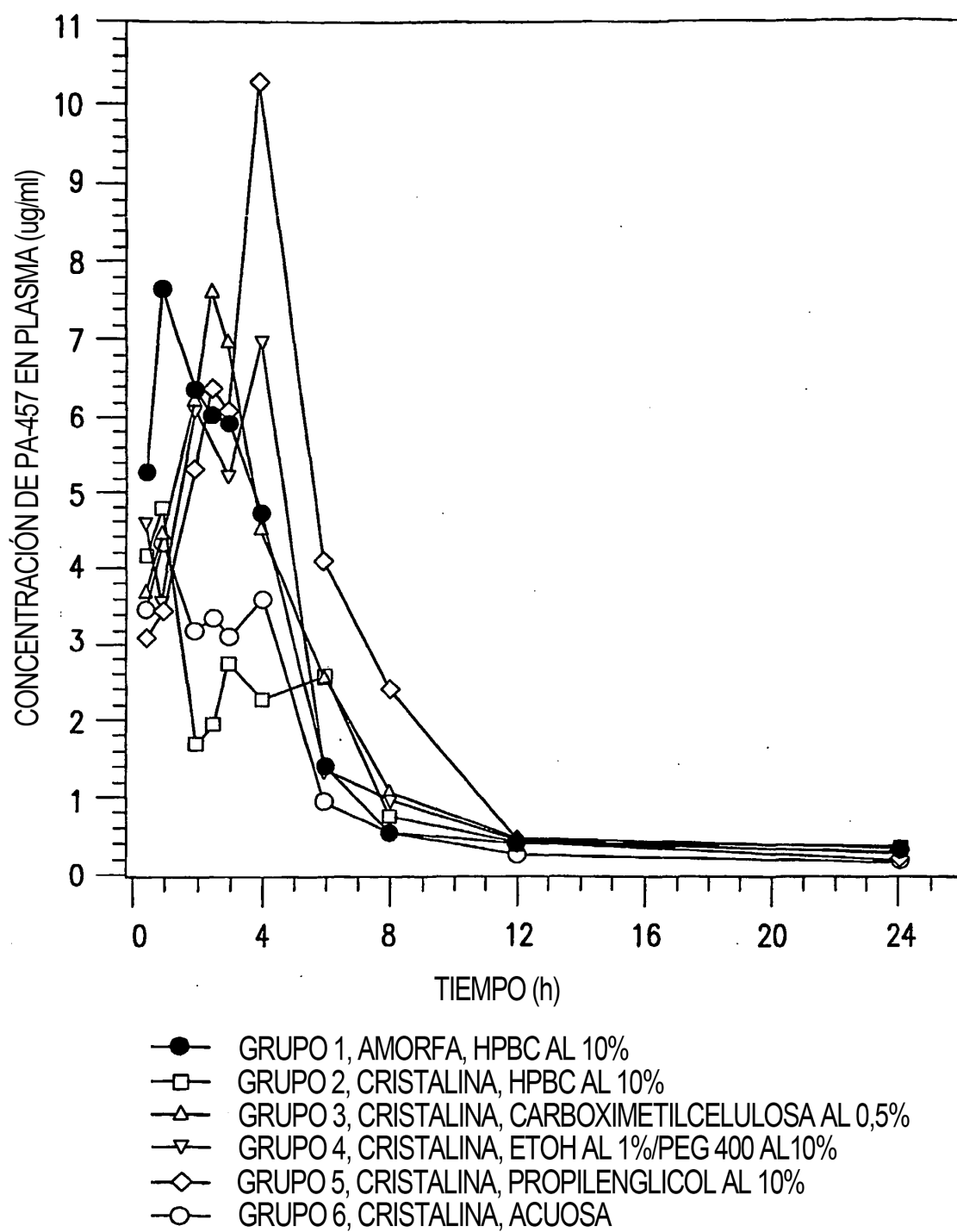


FIG.9

XRPD DE LA DSB•2NMG AMORFA

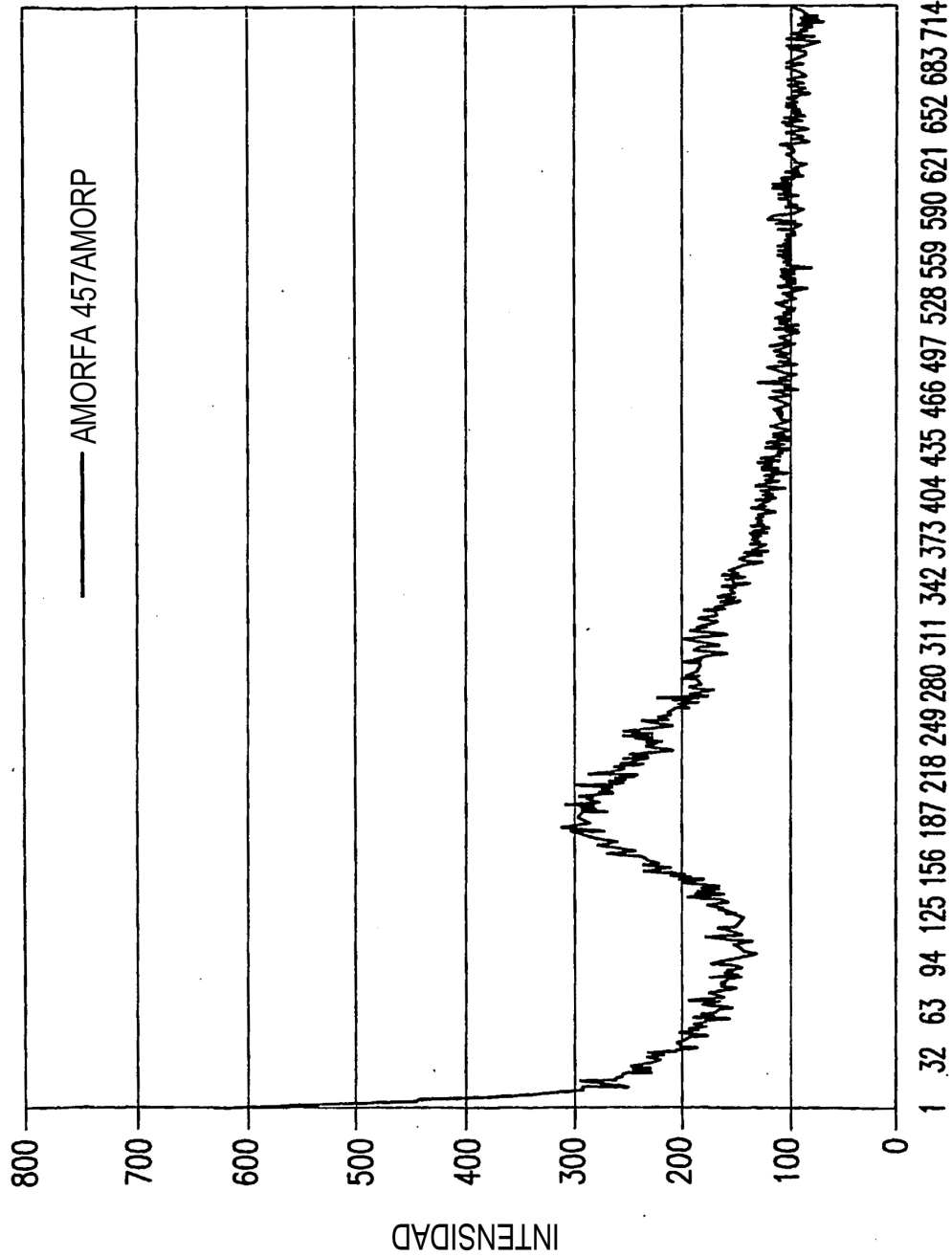


FIG.10