

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 982**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2007** **E 07712053 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013** **EP 1981506**

54 Título: **Tratamiento a largo plazo de infección por VIH con TCM278**

30 Prioridad:

20.01.2006 EP 06100677

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

23.07.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN R&D IRELAND (100.0%)
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**BAERT, LIEVEN ELVIRE COLETTE;
KRAUS, GUENTER y
VAN 'T KLOOSTER, GERBEN ALBERT
ELEUTHERIUS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 414 982 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

Tratamiento a largo plazo de infección por VIH con TCM278

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere al tratamiento a largo plazo de infección por VIH por administración de manera intermitente de una formulación parenteral que comprende el NNRTI TMC278 a intervalos de tiempo relativamente largos.

10 Antecedentes de la invención

El tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), conocida como causa del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), continúa siendo un reto médico principal. El VIH es capaz de evadir la presión inmunológica, para adaptarse a una variedad de tipos de células y condiciones de crecimiento y para desarrollar resistencia contra los tratamientos con fármacos disponibles en la actualidad. Los últimos incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos (los NRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores de la transcriptasa inversa no de los nucleósidos (los NNRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleótidos (los NtRTI, por sus siglas en inglés), inhibidores de la proteasa de VIH (los PI, por sus siglas en inglés) y los inhibidores de fusión más recientes.

Aunque eficaces en la represión de VIH, cada uno de estos fármacos, cuando se usa sólo, es confrontado con la aparición de mutantes resistentes. Esto conduce a la introducción de tratamiento asociado de diversos agentes anti-VIH normalmente con un perfil de actividad diferente. En particular la introducción de "HAART" (Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo, por sus siglas en inglés) dio como resultado una mejora notable en el tratamiento anti-VIH, conduciendo a una gran reducción de la morbilidad y mortalidad asociada al VIH. Las directrices actuales para el tratamiento antirretroviral recomiendan dicho régimen de tratamiento asociado triple incluso para tratamiento inicial. Sin embargo, ninguno de los tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad es capaz de erradicar completamente el VIH. Incluso HAART puede hacer frente a la aparición de resistencia, con frecuencia debido a la no adherencia y no persistencia con tratamiento antirretroviral. En estos casos HAART se puede hacer eficaz de nuevo reemplazando uno de sus componentes por uno de otra clase. Si se aplica de manera correcta, el tratamiento con asociaciones de HAART puede reprimir el virus durante muchos años, hasta décadas, a un nivel en que ya no puede causar el brote del SIDA.

Una clase de fármacos del VIH con frecuencia usado en HAART es la de los NNRTI, una serie de los cuales está en la actualidad en el mercado y otros varios están en diversas fases de desarrollo. Un NNRTI en la actualidad en desarrollo es el compuesto 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo, también referido como TMC278. Este compuesto no sólo muestra una actividad pronunciada contra VIH natural, sino también contra muchas de sus variantes mutadas. El compuesto TMC278, su actividad farmacológica así como una serie de procedimientos para su preparación se han descrito en la patente internacional WO-03/16306. Diversas formas farmacéuticas convencionales, incluyendo comprimidos, cápsulas, gotas, supositorios, disoluciones orales y disoluciones inyectables se ejemplifican en la misma.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas y la necesidad de mantener los niveles en plasma por encima de un nivel mínimo, los fármacos anti-VIH usados en la actualidad requieren la administración frecuente de dosis relativamente altas. El número y/o el volumen de formas farmacéuticas que se requiere administrar se refieren comúnmente como la "carga de medicamentos". Una carga de medicamentos alta no es deseable por muchas razones, tales como la frecuencia de absorción, combinada con frecuencia con el inconveniente de tener que tragar formas farmacéuticas grandes, así como la necesidad de almacenar y transportar un gran número o volumen de píldoras. Una carga de medicamentos alta aumenta el riesgo de que los pacientes no tomen la dosis total, fracasando de ese modo el cumplimiento de la pauta posológica prescrita. Además de reducir la eficacia del tratamiento, esto también conduce a la aparición de resistencia vírica. Los problemas asociados a una carga de medicamentos alta se multiplican en el caso de que un paciente deba tomar una asociación de diferentes agentes anti-VIH.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar tratamiento inhibidor de VIH que reduzca la carga de medicamentos por que implica la administración de formas farmacéuticas de tamaño relativamente pequeño y adicionalmente no requiere dosificación frecuente. Sería atractivo proporcionar tratamiento anti-VIH que implique la administración de formas farmacéuticas a intervalos de tiempo prolongados tales como una semana o más largos o incluso un mes o más.

Ahora se ha encontrado que la administración intermitente de formulaciones parenterales del NNRTI TMC278 a intervalos de tiempo de una semana o más tal como hasta un año, da como resultado niveles en plasma que son adecuados en la represión de VIH. Esto permite un número reducido de administraciones, siendo beneficioso de ese modo en términos de carga de medicamentos y adhesión al tratamiento con fármacos del paciente.

La patente internacional WO 2006/106103 se refiere al uso de una formulación parenteral que comprende los NNRTI TMC278 durante la prevención a largo plazo de infección por VIH en un individuo con riesgo de ser infectado por VIH, que comprende la administración intermitente de dicha formulación a intervalos de tiempo prolongados.

- 5 La patente internacional WO 2005/021001 se refiere a asociaciones de una pirimidina que contiene NNRTI con inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos y/o inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleótidos útiles para el tratamiento de pacientes infectados por VIH o para la prevención de transmisión o infección por VIH.

10 Sumario de la invención

En un aspecto la presente invención se refiere al uso de una formulación parenteral que comprende una cantidad eficaz anti-viral de TMC278 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un individuo infectado por VIH, en el que la formulación se tiene que administrar de manera intermitente por administración subcutánea o intramuscular en un intervalo de tiempo que oscila de dos semanas a un año. O la presente invención se refiere a una formulación parenteral que comprende una cantidad eficaz antivírica de TMC278 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, para uso en el tratamiento de un individuo infectado por VIH, en el que la formulación se tiene que administrar de manera intermitente por administración subcutánea o intramuscular en un intervalo de tiempo que oscila de dos semanas a un año.

En una realización, la invención se refiere a uso como se especificó en la presente memoria, en el que la formulación parenteral se tiene que administrar en un intervalo de tiempo que oscila de dos semanas a un mes, o que oscila de un mes a tres meses o que oscila de tres meses a seis meses o que oscila de seis meses a doce meses.

En otra realización, la invención se refiere a uso como se especificó en la presente memoria, en el que la formulación parenteral se tiene que administrar una vez cada dos semanas o una vez al mes o una vez cada tres meses.

30 Descripción detallada de la invención

El compuesto usado en la invención es 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, que tiene el nombre genérico rilpivirina, también conocida como TMC278 (o referida previamente como R278474). El TMC278 está en desarrollo clínico como un inhibidor de VIH que pertenece a la clase de los NNRTI.

Se puede usar TMC278 en forma de base o como una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en particular como una forma de sal de adición de ácido. Las sales de adición farmacéuticamente aceptables significa que comprenden las formas de sal no tóxicas terapéuticamente activas. Las formas de sal de adición de ácido se pueden obtener tratando la forma básica con ácidos apropiados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrácidos, por ej., clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico o ácido fosfórico o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico o 4-amino-2-hidroxibenzoico.

El término sales de adición también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden proceder del compuesto TMC278. Ejemplos de dichas formas son, por ej., hidratos o alcoholatos.

El TMC278 se encuentra en formas estereoisómeras, más en particular como las formas isómeras E y Z. Ambos isómeros se pueden usar en la presente invención. Siempre que se hace referencia en la presente memoria a TMC278, significa que se tiene que incluir la forma E o la Z así como cualquier mezcla de ambas formas. Una forma preferida de TMC278 para uso en la invención es el isómero E, es decir (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, que puede ser referido como E-TMC278. También se puede usar el isómero Z de TMC278, es decir (Z)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, que puede ser referido como Z-TMC278).

Siempre que se hace referencia en la presente memoria a la forma E de TMC278 (es decir E-TMC278), el isómero E puro o cualquier mezcla isómera de las formas E y la Z en la que la forma E está presente predominantemente significa que está comprendido, es decir una mezcla isómera que contiene más del 50% o en particular más del 80% de la forma E o incluso más del 90% de la forma E. De particular interés es la forma E sustancialmente exenta de la forma Z. Sustancialmente exenta en este contexto se refiere a mezclas E-Z con nada o casi nada de forma Z, por ej., mezclas isómeras que contienen tanto como 90%, en particular 95% o incluso 98% o 99% de la forma E. Igualmente, siempre que se hace referencia en la presente memoria a la forma Z de TMC278 (es decir Z-TMC278), significa que está comprendido el isómero Z puro o cualquier mezcla isómera de la forma Z y la E en la que la forma Z está presente predominantemente, es decir una mezcla isómera que contiene más del 50% o en particular más del

80% de la forma Z o incluso más del 90% de la forma Z. De particular interés es la forma Z sustancialmente exenta de la forma E. Sustancialmente exenta en este contexto se refiere a mezclas E-Z con nada o casi nada de forma E, por ej., mezclas isoméricas que contienen tanto como 90%, en particular 95% o incluso 98% o 99% de la forma Z.

- 5 También significa que se incluyen para uso en esta invención sales de las formas estereoisómeras de TMC278, en particular las sales mencionadas anteriormente de Z-TMC278 o de E-TMC278.

10 Siempre que se usa en la presente memoria, el término "TMC278" se refiere también a la forma básica como cualquier sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y también a las formas estereoisómeras de TMC278 así como cualquier sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dichas formas estereoisómeras. En particular, el término "TMC278" se refiere al isómero E de TMC278 así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 La administración de TMC278 como en la presente invención puede ser suficiente para tratar infección por VIH, pero en una serie de casos puede ser recomendable co-administrar otros inhibidores de VIH. Los últimos incluyen preferiblemente inhibidores de VIH de otras clases, en particular las seleccionadas de los NRTI, los PI e inhibidores de fusión. En una realización, el otro inhibidor de VIH que se coadministra es un PI. En otra realización, el otro inhibidor de VIH que se coadministra es un NRTI. Los inhibidores de VIH que se pueden coadministrar pueden ser los usados en asociaciones de HAART que comprenden un NNRTI. Por ejemplo se pueden coadministrar dos NRTI
20 adicionales o un NRTI y un PI. Dicha co-administración puede ser por administración oral o por vía parenteral.

25 En algunos casos, el tratamiento de la infección por VIH puede estar limitado sólo a la administración de una formulación parenteral de TMC278 según la metodología de esta invención, es decir como monoterapia sin coadministración de inhibidores de VIH adicionales. Esta opción puede estar recomendada, por ejemplo, en el caso de que la carga vírica sea relativamente baja, por ejemplo en el caso de que la carga vírica (representada como el número de copias de ARN vírico en un volumen especificado de suero) esté por debajo de aproximadamente 200 copias/ml, en particular por debajo de aproximadamente 100 copias/ml, más en particular por debajo de 50 copias/ml, específicamente por debajo del límite de detección del virus. En una realización, este tipo de monoterapia es aplicado después de tratamiento inicial con una asociación de fármacos de VIH, en particular
30 con cualquiera de las asociaciones de HAART durante un cierto periodo de tiempo hasta que la carga vírica en el plasma sanguíneo alcanza el nivel vírico bajo ya mencionado.

35 Así, en un aspecto más la presente invención se refiere al uso de una formulación parenteral que comprende una cantidad eficaz antivírica de TMC278 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, para la fabricación de un medicamento para tratar a un individuo infectado por VIH, en el que la formulación se tiene que administrar después de tratamiento de dicho individuo con una asociación de inhibidores de VIH y la formulación es administrada de manera intermitente por administración subcutánea o intramuscular en un intervalo de tiempo que oscila de dos semanas a un año.

40 En una realización, en el uso mencionado en el párrafo previo, se tiene que iniciar el tratamiento intermitente con una formulación parenteral de TMC278 después del tratamiento con una asociación de fármacos anti-VIH que reduce la carga vírica por debajo de aproximadamente 200 copias/ml, en particular por debajo de aproximadamente 100 copias/ml, más en particular por debajo de 50 copias/ml o por debajo del límite de detección del virus.

45 Las formulaciones parenterales de TMC278 se administran de manera intermitente en un intervalo de tiempo de al menos dos semanas o en particular en un intervalo de tiempo mencionado en la presente memoria, que significa que la formulación parenteral es administrada sin administraciones adicionales interyacentes de TMC278. O con otras palabras, el TMC278 es administrado en instantes particulares de tiempo separados entre sí por un periodo de tiempo de al menos dos semanas o en particular en un intervalo de tiempo mencionado en la presente memoria, durante el que no se administra TMC278. Por lo tanto, el plan de administración es simple, requiriendo pocas administraciones y por lo tanto reduce espectacularmente el problema de la "carga de medicamentos" afrontado con medicación de VIH estándar. Esto a su vez mejorará la adhesión del paciente a la medicación prescrita.

55 Las formulaciones parenterales de TMC278 se pueden administrar en los intervalos de tiempo mencionados anteriormente. En una realización, el intervalo de tiempo oscila de dos a tres semanas o tres a cuatro semanas. En otra realización, el intervalo de tiempo oscila de uno a dos meses o dos a tres meses o tres a cuatro meses. El intervalo de tiempo es al menos dos semanas, por ej., 2, 3, 4, 5 ó 6 semanas o en intervalos de tiempo de uno mes, o de varios meses, por ej., 2, 3, 4, 5 ó 6 meses o incluso más tiempo, por ej., 7, 8, 9 ó 12 meses. En una realización, la formulación parenteral es administrada en un intervalo de tiempo de uno, dos o tres meses. Estos periodos más
60 largos entre cada administración de la formulación parenteral consisten en una mejora incluso adicional de la "carga de medicamentos" y la adhesión al tratamiento. Para mejorar además la adhesión al tratamiento, los pacientes pueden ser instruidos para tomar su medicación un determinado día de la semana, en el caso de que la formulación se administre en un plan semanal o en un determinado día del mes en el caso de un plan mensual. Los intervalos de tiempo entre cada administración de una formulación parenteral de TMC278 pueden variar. Por ejemplo, los
65 intervalos pueden ser más cortos en el caso de que los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 se estimen

demasiado bajos, por ej., cuando éstos se aproximan al nivel mínimo en plasma sanguíneo especificado de ahora en adelante. Los intervalos pueden ser mayores en el caso de que los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 se estimen demasiado altos. En una realización, las formulaciones parenterales de TMC278 se administran en los mismos intervalos de tiempo, por ejemplo cada dos semanas, cada mes o en todo intervalo de tiempo mencionado en la presente memoria. Tener intervalos de tiempo de la misma duración tiene la ventaja de que la administración es por ej., el mismo día de la semana, o el mismo día del mes, contribuyendo de ese modo a la adhesión al tratamiento.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento de infección por VIH" se refiere a una situación del tratamiento de un individuo que está infectado por VIH. El término "individuo" en particular se refiere a un ser humano.

Preferiblemente, la formulación parenteral es administrada en una sola administración, por ejemplo mediante una inyección después de un intervalo de tiempo de al menos dos semanas, por ej., mediante una inyección cada dos semanas o mediante una inyección cada mes.

La dosis de TMC278 administrada, que es la cantidad de TMC278 en la formulación parenteral para uso en la invención, se selecciona de manera que la concentración en plasma sanguíneo de TMC278 se mantenga durante un periodo de tiempo prolongado por encima de un nivel mínimo en plasma sanguíneo. El término "nivel mínimo en plasma sanguíneo" en este contexto se refiere al nivel en plasma sanguíneo eficaz más bajo, siendo lo último ese nivel en plasma sanguíneo de TMC278 que proporciona tratamiento de VIH eficaz, o en una expresión alternativa, ese nivel en plasma sanguíneo de TMC278 que es eficaz en la represión de VIH.

Los términos "tratamiento eficaz de VIH", "suprime de manera eficaz la carga vírica" o términos similares significan que el tratamiento da como resultado la multiplicación de VIH que es reprimido a tal nivel que la carga vírica es relativamente baja, por ejemplo para una carga vírica (representada como el número de copias de ARN vírico en un volumen de suero especificado) por debajo de 200 copias/ml, en particular por debajo de 100 copias/ml, más en particular por debajo de 50 copias/ml, específicamente por debajo del límite de detección del virus. Una "cantidad eficaz" se refiere a tal cantidad de TMC278 que, en su administración, reduce la carga vírica, en particular reduce la carga vírica por debajo del número de copias mencionado anteriormente. El término "niveles eficaces en plasma sanguíneo" se refiere a aquéllos niveles en plasma sanguíneo de TMC278 que dan como resultado una reducción de la carga vírica, en particular por debajo del número de copias mencionado anteriormente.

En particular, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene a un nivel por encima de un nivel mínimo en plasma sanguíneo que está en el intervalo de 5 a 500 ng/ml o 5 ng/ml a 200 ng/ml o 5 ng/ml a 100 ng/ml o 10 ng/ml a 50 ng/ml. Más en particular, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene a un nivel por encima de un nivel mínimo en plasma sanguíneo que está en el intervalo de 5 a 50 ng/ml o en el intervalo de 10 a 50 ng/ml o en el intervalo de 15 a 50 ng/ml. En algunas realizaciones, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene a un nivel por encima de un nivel mínimo de plasma sanguíneo de 10 ng/ml o 15 ng/ml o 20 ng/ml o 40 ng/ml o 100 ng/ml o 200 ng/ml o 400 ng/ml. En una realización particular, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene por encima de un nivel de 13,5 ng/ml o 20,3 ng/ml.

Los niveles en plasma de TMC278 se deberían mantener por encima de estos niveles en plasma sanguíneo umbrales debido a que a niveles inferiores el fármaco ya no puede ser eficaz aumentando de ese modo el riesgo de mutaciones.

La dosis de TMC278 administrada también depende del intervalo de tiempo en que se administra. La dosis será mayor en el caso de que las administraciones sean menos frecuentes.

La dosis que se tiene que administrar cada vez se debería calcular sobre una base de 0,5 mg/día a 50 mg/día o 1 mg/día a 20 mg/día o 1 mg/día a 10 mg/día o 3 mg/día a 7 mg/día, por ej., 5 mg/día. Esto corresponde a una dosis semanal de 3,5 mg a 350 mg o 7 mg a 140 mg o 7 mg a 70 mg o 21 mg a 49 mg por ej., 35 mg o una dosis mensual de desde 15 mg a 1.500 mg o 30 mg a 600 mg o 30 mg a 300 mg o 90 mg a 210 mg, por ej., 150 mg. Multiplicar las dosis mencionadas anteriormente al día por el número de días en un intervalo de tiempo determinado proporciona las dosis o intervalos de dosis para ese intervalo de tiempo.

Se ha encontrado que, una vez administrada, los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 son más o menos estables, es decir fluctúan dentro de márgenes limitados. Se ha encontrado que los niveles en plasma sanguíneo se aproximan a un modo de estado estacionario durante un periodo de tiempo prolongado. Por "estado estacionario" se quiere decir la condición en que la cantidad de fármaco presente en el plasma sanguíneo de un individuo permanece a más o menos el mismo nivel durante un periodo de tiempo prolongado. Los niveles en plasma de TMC278 en general no muestran ninguna caída por debajo del nivel mínimo en plasma a que es eficaz el fármaco. El término "permanece a más o menos el mismo nivel" no excluye que pueda haber pequeñas fluctuaciones de las concentraciones en plasma dentro de un intervalo aceptable, por ej., dentro de 30% en particular, dentro de 20%, más en particular dentro del 10%.

La concentración (o "C") de TMC278 en el plasma de un individuo se expresa en general como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos por mililitro (ng/ml). Por conveniencia, esta concentración se puede referir como "concentración de fármaco en plasma" o "concentración en plasma" en la presente memoria.

5 Las concentraciones en plasma de TMC278 pueden alcanzar niveles relativamente altos, sin causar efectos secundarios significativos pero no debería exceder de un nivel máximo en plasma (o $C_{m\acute{a}x}$), que es el nivel en plasma sanguíneo donde TMC278 causa efectos secundarios significativos. Como se usa en la presente memoria, el término "efectos secundarios significativos" significa que los efectos secundarios están presentes en una población de pacientes pertinente hasta una extensión que los efectos secundarios afecten a la actuación normal de los
10 pacientes. La $C_{m\acute{a}x}$ para TMC278 se puede determinar de la extrapolación de los datos de ensayo en pruebas celulares o de la evaluación del ensayo clínico y preferiblemente no debería exceder de un valor de 1.000 ng/ml.

En algunos casos puede ser un pequeño pico de concentración en plasma inicial poco después de la administración, después de lo cual los niveles en plasma consiguen un "estado estacionario" como se mencionó anteriormente.

15 Las formulaciones parenterales de TMC278 se pueden administrar por inyección intravenosa o preferiblemente por administración subcutánea o intramuscular.

20 La presente invención se basa en el uso de formulaciones parenterales del ingrediente activo TMC278 y por lo tanto la naturaleza del portador tendrá que seleccionarse de manera que se adapte a administración parenteral. El portador será líquido y puede ser oleoso pero en la mayoría de los casos será acuoso. En el último caso, el portador comprende agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes. El portador también puede contener un co-disolvente, por ejemplo un alcohol tal como etanol, propanol, etilenglicol, propilenglicol o un polímero que actúa como co-disolvente tal como polietilenglicol (PEG) o aceite de ricino polietoxilado (Cremophor®).

25 Para mejorar la solubilidad del compuesto activo se pueden añadir ingredientes adicionales a las formulaciones parenterales del ingrediente activo TMC278 que tengan un efecto activador de la solubilidad tal como solubilizantes y tensioactivos o ingredientes que sean tanto un tensioactivo como un solubilizante. Ejemplos de dichos ingredientes adicionales son ciclodextrinas o derivados de ciclodextrina. Son ciclodextrinas apropiadas α -, β -, γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas en los que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C_{1-6} , en particular metilo, etilo o isopropilo, por ej., β -CD metilado de manera aleatoria; hidroxialquilo C_{1-6} , en particular hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C_{1-6} , en particular carboximetilo o carboxietilo; [alquil C_{1-6}]carbonilo, en particular acetilo. Especialmente son considerables como complejantes y/o solubilizantes β -CD, β -CD metilado de manera aleatoria, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

30 Otros ingredientes con propiedades de tensioactivo son los poloxámeros, que son polioxietileno, copolímeros de bloque de polioxipropileno que se ajustan en general a la fórmula $HO-[CH_2CH_2O]_x-[CH(CH_3)CH_2O]_y-[CH_2CH_2O]_z-H$ en la que x, y y z pueden tener diversos valores, disponibles con el nombre comercial Pluronic®, por ej., Pluronic® F108, que corresponde a poloxámero 338 en que los valores promedio de x, y y z son respectivamente 128, 54 y 128. Otros ingredientes más son los succinatos de α -tocoferilpolietilenglicol, en particular Vitamina E TGPS; los ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán (también referidos como polisorbatos), disponibles con el nombre comercial Tween®, por ej., Tween® 80; los polietilenglicoles (los PEG) tales como PEG 400.

45 Las formulaciones parenterales del ingrediente activo TMC278 pueden comprender además agentes de suspensión y tampones y/o agentes de ajuste del pH y opcionalmente conservantes y agentes isotonzantes. Los ingredientes particulares pueden funcionar como dos o más de estos agentes simultáneamente, por ej., se comportan como un conservante y un tampón o se comportan como un tampón y un agente isotonzante.

50 Los agentes tampón y de ajuste del pH se deberían usar en una cantidad suficiente para hacer la dispersión neutra a muy ligeramente alcalina (hasta pH 8,5), preferiblemente en el intervalo de pH de 7 a 7,5. Son tampones particulares las sales de ácidos débiles. Los tampones y agentes de ajuste del pH que se pueden añadir se pueden seleccionar de: ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato sódico/ácido láctico, ácido ascórbico, citratos sódicos/ácido cítrico, acetato de sodio /ácido acético, bicarbonato de sodio /ácido carbónico, succinato de sodio/ácido succínico, benzoato de sodio / ácido benzoico, fosfatos de sodio, tris(hidroximetil)aminometano, bicarbonato de sodio/carbonato de sodio, hidróxido de amonio, ácido bencenosulfónico, benzoato de sodio/ácido, dietanolamina, glucono delta lactona, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, lisina, ácido metanosulfónico, monoetanolamina, hidróxido de sodio, trometamina, glucónico, glicérico, glutárico, glutámico, etilendiaminotetracético (AEDT), trietanolamina, incluyendo mezclas de los mismos.

60 Los conservantes comprenden antimicrobianos y anti-oxidantes que pueden ser seleccionados del grupo que consiste en: ácido benzoico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, AEDT, fenol, clorocresol, metacresol, cloruro de benzetonio, cloruro de miristil- γ -picolinio, acetato fenilmercúrico y timerosal. Los eliminadores de radicales incluyen BHA, BHT, Vitamina E y

palmitato de ascorbilo y mezclas de los mismos. Los eliminadores de oxígeno incluyen: ascorbato de sodio, sulfito de sodio, L-cisteína, acetilcisteína, metionina, tioglicerol, acetona bisulfito de sodio, ácido isoacórbico, hidroxipropilciclodextrina. Los agentes quelantes incluyen citrato de sodio, AEDT sódico y ácido málico.

5 Los agentes isotonzantes son, por ejemplo, cloruro de sodio, dextrosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, manitol, glicerina, sorbitol, xilitol, lactosa, sulfato de sodio. Las suspensiones, comprenden convenientemente de 0 a 10% (p/v), en particular 0 a 6% de agente isotonzante. Se prefieren isotonzantes no iónicos típicos, en particular glicerina, como electrolitos pueden afectar a la estabilidad coloidal.

10 En algunos casos, las formulaciones parenterales con TMC278 se pueden formular con, o en una liberación controlada o liberación prolongada o portador de liberación prolongada, adecuado.

Por ejemplo, el ingrediente activo TMC278 se puede encapsular en microesferas poliméricas pequeñas que se degradan lentamente y liberan el ingrediente activo a una velocidad controlada. Una forma de las microesferas son
 15 aquéllas en las que el ingrediente activo está encapsulado en un polímero biodegradable tal como polímeros o copolímeros de polilactida/poliglicolida. Otra tecnología basada en polímeros es la tecnología ReGel™ de MacroMed, que usa copolímeros tribloque de poli(lactida-co-glicolida) y polietilenglicol. Estos son polímeros termosensibles y biodegradables que llegan a ser un gel con calentamiento y vuelven a su estado original con enfriamiento. Estos sistemas de polímeros/hidrogeles son aplicados como disoluciones a temperatura de
 20 administración y llegan a ser geles insolubles en el sitio de inyección. Un medicamento de liberación lenta gel insoluble se forma inmediatamente con inyección y se mantiene en el sitio durante un periodo de varias semanas. La liberación de fármaco se controla por una combinación de difusión desde y degradación de, el polímero. Otro tipo de formas farmacéuticas inyectables de liberación prolongada se basan en sistemas liposomales, que se pueden usar en el caso de fármacos lipófilos o profármacos modificados de manera lipófila. Las partículas de liposomas se
 25 pueden recubrir, por ej., con polietilenglicol para evadir el sistema inmunitario. Son aún otro tipo de formas farmacéuticas inyectables de liberación prolongada las partículas microscópicas, esféricas, conocidas como DepoFoam™ de SkyePharma. Estas partículas, esencialmente lípidos por naturaleza, contienen una multitud de pequeñas cámaras acuosas que encapsulan el fármaco que se tiene que suministrar.

30 Preferiblemente, el portador se selecciona de manera que la forma farmacéutica sea tolerada, con efectos secundarios mínimos o ninguno.

Las formas farmacéuticas parenterales de TMC278 cuando se administran según la presente invención proporcionan tratamiento eficaz de infección por VIH por que la carga vírica se reduce al tiempo que se mantiene la replicación vírica reprimida. El número limitado de administraciones de fármacos y la ausencia de efectos secundarios no deseables después de cada administración se añaden a la adhesión al tratamiento de los pacientes. La adhesión al tratamiento de los pacientes se puede mejorar además cuando se seleccionan formulaciones parenterales que muestran buena tolerancia local y facilidad de administración.

40 **Ejemplo**

Este ejemplo muestra un estudio dirigido a demostrar que la administración de una formulación parenteral de TMC278 da como resultado niveles en plasma sanguíneo estables durante un periodo de tiempo prolongado. Aumentando la dosis de TMC278 de la formulación parenteral se obtienen niveles en plasma sanguíneo mayores,
 45 por ejemplo se espera que una dosis de aproximadamente 10 mg/kg de cómo resultado niveles eficaces en plasma sanguíneo. Administrando la formulación parenteral de manera intermitente en intervalos de tiempo de un mes, se obtienen niveles en plasma sanguíneo estables de TMC278, que reprimen de manera eficaz la multiplicación vírica.

Se realizó el estudio para estudiar la cinética del plasma y la biodisponibilidad absoluta de TMC278 en el perro beagle después de administración intramuscular única (IM) de una disolución acuosa de dimetilacetamida al 30% (DMA/ polietilenglicol 400 al 50% (PEG400) de TMC278 a 2,5 mg/kg. A los perros se les administró IM.

Se usaron dos perros beagle macho (perro N° 16.924 y 16.854), de aproximadamente 3 años y que pesaban entre 11 y 12 kg al comienzo de la fase experimental, en el presente experimento. A los perros se les administró por vía
 55 intramuscular a 0,1 ml/kg de peso corporal inyectando la formulación en el *m. biceps femoris* izquierdo (perro N° 16.924) o derecho (perro N° 16.854).

Una día antes de la administración de la dosis, se formuló TMC278 en una disolución acuosa de DMA al 30% (p/v) /PEG400 al 50% (p/v) a 25 mg/ml. Los ingredientes de la disolución fueron: TMC278, DMA 30% (p/v), PEG 400 50 % (p/v) y agua libre de pirógenos. El contenido de TMC278 en la formulación se comprobó usando LC. La
 60 concentración de TMC278 en la formulación fue 25 mg/ml.

Se tomaron muestras de sangre (4 ml en AEDT) de una vena yugular de los perros a las 0 (= predosis); 0,5; 1; 2; 4; 8; 24; 32; 48; 72; 96; 144; 192; 240 y 312 h después de administración de la dosis. Después de muestreo, las
 65 muestras de sangre se pusieron inmediatamente sobre hielo fundido y se protegieron de la luz. Se centrifugaron las

muestras de sangre a aproximadamente 1.900 x g durante 10 minutos a 5°C para permitir la separación del plasma. Inmediatamente después de la separación, se protegieron las muestras de plasma de la luz, se pusieron sobre hielo fundido y se almacenaron a $\leq -18^\circ\text{C}$ hasta análisis. Se transfirieron las muestras de plasma congeladas para bioanálisis. Como TMC278 aún era detectable en las muestras de plasma a las 312 h post-dosis, se recogieron muestras de sangre adicionales de ambos perros los días 36, 50, 64, 78, 92, 106, 120, 134 y 148. Estas muestras se trataron y se analizaron de manera análoga.

El día 232 post-dosis, se realizó una biopsia (perro N° 16.924 sólo) en el ganglio linfático ilíaco (en el lado de la inyección), en un músculo de la pata posterior no inyectada y en un músculo en el lado de la inyección después de examen ultrasonográfico. Se protegieron de la luz todas las muestras de tejido tanto como fue posible y se almacenaron en hielo fundido. Se protegieron de la luz todas las muestras y se almacenaron a $\leq -18^\circ\text{C}$. Finalmente, se recogió una muestra de sangre adicional el día 272. Se trató y se analizó esta muestra de manera similar a las otras muestras de sangre.

Se determinó la concentración de TMC278 en plasma de perro mediante un método de LC-MS/MS de investigación cualificada después de extracción en fase sólida (SPE, por sus siglas en inglés). Se determinaron las concentraciones en plasma de TMC278 después de limpiar la muestra apropiada. Se extrajeron las muestras (alícuotas de 0,1 ml de plasma) usando un método de extracción en fase sólida (columnas de fase sólida Bond Elut Certify, 130 mg, SPE, Varian). Se acondicionó la columna SPE con 3 ml de metanol, 3 ml de agua y 1 ml de ácido acético 1 M.

Después de adición de 3 ml de ácido acético a alícuotas de 0,1 ml de plasma, se extrajeron las muestras en la columna seguido por lavado de la columna con 1 ml de agua, 1 ml de ácido acético 1 M y 3 ml de metanol. Se eluyó la columna con 3 ml de metanol/ NH_4OH al 25% (98:2, v/v). Se evaporó el extracto a sequedad y se reconstituyó en 150 μl de formiato de amonio 0,01 M (ajustado a pH 4 con ácido fórmico) / metanol (50/50). Se inyectaron alícuotas de 20 μl sobre una columna de LC de fase inversa (100 x 4,6 mm de DI, se envasaron con 3 μm de Hypersil C18 BDS) con un flujo de 800 $\mu\text{l}/\text{min}$. La mezcla de elución fue formiato de amonio 0,01 M (ajustado a pH 4 con ácido fórmico)/metanol (40:60, v/v). El caudal al espectrómetro de masas fue aproximadamente 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ después de fraccionamiento. Se llevó a cabo el análisis por LC-MS/MS en un sistema API-3000 (Applied Biosystems), acoplado a un sistema de HPLC.

La concentración de TMC278 en muestras de tejido de perro también se determinó por un método de LC-MS/MS de investigación cualificada. Se homogeneizaron muestras de tejido con una dilución de 10 veces en agua Milli-Q por medio de un Ultra-Turrax. Los homogenizados de tejido (alícuota de 200 μl) se extrajeron por adición de 600 μl de metanol (que contenían TMC278 y/o R152929 y/o metanol). Después de agitación vorticial y centrifugación, se transfirió el sobrenadante a un vial de HPLC y se inyectaron alícuotas de 20 μl . Las condiciones de LC y MSMS fueron las mismas que se describieron anteriormente. El límite de cuantificación inferior fue tejido de 10,0 ng/g. las muestras fueron protegidas de la luz durante el análisis bioanalítico.

Se sometieron los perfiles de concentración-tiempo de plasma individuales a un análisis farmacocinético no compartimental. Se determinaron las concentraciones en plasma de los picos ($C_{\text{máx}}$) y los tiempos ($T_{\text{máx}}$) de los picos correspondientes. El AUC (por sus siglas en inglés) desde el tiempo 0 al tiempo t (AUC_{0-t} , donde t es el instante de tiempo asociado a la última concentración medible por encima del límite de cuantificación) se calculó por medio de la regla trapezoidal lineal/log: es decir regla trapezoidal lineal hasta $T_{\text{máx}}$: $\text{AUC}_{0-T_{\text{máx}}} = \sum [(t_{i+1} - t_i) \cdot (C_i + C_{i+1})/2]$ y trapezoidal log para el resto de la curva: $\text{AUC}_{T_{\text{máx}}-t} = \sum [(t_{i+1} - t_i) \cdot (C_i + C_{i+1})/\ln(C_i/C_{i+1})]$, siendo C_i y C_{i+1} las concentraciones en plasma para los tiempos t_i y t_{i+1} , respectivamente. El área bajo la curva extrapolada a infinito ($\text{AUC}_{0-\infty}$) y la biodisponibilidad absoluta de TMC278 en la presente formulación no se podían calcular de manera adecuada puesto que las concentraciones en plasma permanecían bastante constantes o aumentaban ligeramente entre 72 h y 312 h después de dosificación. Se calculó la vida media entre 1 h y 24 h ($t_{1/2, 1-24 \text{ h}}$) u 8 h y 24 h ($t_{1/2, 8-24 \text{ h}}$) y entre 24 h y 72 h post-dosis ($t_{1/2, 24-72 \text{ h}}$) según $t_{1/2} = \ln(2)/k$, correspondiendo k a la constante de velocidad por los intervalos de tiempo respectivos. Se calcularon las concentraciones en plasma ($n = 2$) medias y los parámetros farmacocinéticos.

Las concentraciones en plasma individual y media ($n = 2$) y/o algunos parámetros farmacocinéticos básicos se indican en la Tabla 1 y la Tabla 2. Los niveles de tejido (ganglio linfático ilíaco, músculo), recogidos el día 232 después de dosificación, se muestran en la Tabla 3.

Después de administración intramuscular de una disolución acuosa de DMA al 30% /PEG400 al 50% de TMC278 a 2,5 mg/kg, las concentraciones en plasma de pico medias ($C_{\text{máx}}$) ascendieron a 31,9 ng/ml. Los niveles en plasma de pico individuales se alcanzaron en 1 a 8 h después de dosificación. Después de la $C_{\text{máx}}$, los niveles en plasma descendieron rápidamente hasta 24 h post-dosis, seguido por un descenso más lentamente hasta 72 h después de dosificación con una vida media ($t_{1/2, 24-72 \text{ h}}$) de 63 h. Después de 72 h post-dosis, los niveles en plasma permanecieron bastante constantes o aumentaron ligeramente hasta 312 h post-dosis. El valor medio de $\text{AUC}_{0-132 \text{ h}}$ ascendió a 1.863 ng.h/ml.

Como las concentraciones en plasma permanecieron bastante constantes y aumentaron ligeramente entre 72 h y 312 h post-dosis, se tomaron muestras de sangre adicionales los días 36, 50, 64, 78, 92, 106, 120, 134 y 148. Durante este periodo de lavado, los niveles en plasma permanecieron bastante constantes (intervalo: 1,24-4,23 ng/ml). Por lo tanto, se realizó una biopsia en el ganglio linfático ilíaco (en el lado de la inyección), en un músculo de la pata posterior no inyectada y en un músculo en el lado de la inyección. Se realizó la biopsia el día 232 en el perro N° 16.924 sólo. Los niveles de TMC278 en los músculos estuvieron por debajo del límite de cuantificación (10,0 ng/g). El nivel en el ganglio linfático ascendió a 72,6 ng/g, que era alto con respecto a las concentraciones en plasma el día 148 (es decir, de promedio 1,33 ng/ml) y el día 272 (< 1,00 ng/ml).

- 5
- 10 **Tabla 1:** Concentraciones en plasma individual y media (n = 2) (ng/ml) y algunos parámetros farmacocinéticos básicos de TMC278 en perros beagle después de administración intramuscular única de una disolución acuosa al 30% de DMA/50% de PEG400 de TMC278 a 2,5 mg/kg.

Grupo de dosis		2,5 mg/kg		
Perro N°		16.854	16.924	Media
Tiempo (h)				
0		< 1,00	< 1,00	< 1,00
0,5		13,5	21,3	17,4
1		17,0	23,8	20,4
2		20,6	20,9	20,8
4		27,2	17,1	22,2
8		39,9	15,1	27,5
24		11,4	7,70	9,55
32		10,7	6,65	8,68
48		9,03	6,03	7,53
72		7,37	3,90	5,64
96		6,40	3,97	5,19
144		3,19	3,65	3,42
192		2,80	3,57	3,19
240		6,16	4,38	5,27
312		4,24	5,97	5,11
C _{máx}	ng/ml	39,9	23,8	31,9
T _{máx}	h	8	1	5
t _{½, 1-24 h}	h	8,9 ¹⁾	15,1	NC ²⁾
t _{½, 24-72 h}	h	75,2	51,0	63,1
AUC _{0-312 h}	ng.h/ml	2.122	1.603	1.863

¹⁾ t_{1/2, 8-24 h}

²⁾ NC: No calculado.

Tabla 2: Concentraciones en plasma individual y media (n = 2) (ng/ml) de TMC278 en perros beagle durante el periodo de lavado después de administración intramuscular única de una disolución acuosa al 30% de DMA/50% de PEG400 de TMC278 a 2,5 mg/kg.

5

Grupo de dosis	2,5 mg/kg		
Perro N°	16.854	16.924	Media
Día			
36	3,66	3,05	3,36
50	4,10	2,12	3,11
64	2,18	2,42	2,30
78	2,62	1,69	2,16
92	2,32	2,51	2,42
106	2,02	1,75	1,89
120	1,87	4,23	3,05
134	1,67	1,61	1,64
148	1,41	1,24	1,33
272	ND ¹⁾	<1,00	ND

¹⁾ND: No determinado.

Tabla 3: Concentraciones de tejido (ng/g) de TMC278 en perros beagle el día 232 después de administración intramuscular única de una disolución acuosa al 30% de DMA/50% de PEG400 de TMC278 a 2,5 mg/kg.

10

Grupo de dosis	2,5 mg/kg
Perro N°	16.924
Tejido	
ganglio linfático ilíaco en el lado de la inyección	72,6
músculo de la pata posterior no inyectada	<10,0
músculo en el lado de la inyección	<10,0

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una formulación parenteral que comprende una cantidad eficaz antivírica de TMC278 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de VIH, en el que el medicamento se tiene que administrar de manera intermitente por administración subcutánea o intramuscular en un intervalo de tiempo que oscila de dos semanas a un año.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se tiene que administrar en un intervalo de tiempo que oscila de dos semanas a cuatro semanas.
3. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se tiene que administrar en un intervalo de tiempo que oscila de un mes a tres meses.
- 15 4. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se tiene que administrar en un intervalo de tiempo que oscila de tres meses a seis meses.
5. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se tiene que administrar una vez cada dos semanas.
- 20 6. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se tiene que administrar una vez al mes.
7. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se tiene que administrar una vez cada dos meses.
8. El uso según la reivindicación 1, en el que el medicamento se tiene que administrar una vez cada tres meses.
- 25 9. El uso según la reivindicación 1, en el que la cantidad eficaz de TMC278 en la formulación parenteral se selecciona de manera que la concentración en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado por encima del nivel en plasma sanguíneo mínimo que es el nivel en plasma sanguíneo más bajo que causa que el inhibidor de VIH sea eficaz en la represión del VIH.
- 30 10. El uso según la reivindicación 9, en el que el nivel en plasma sanguíneo se mantiene a un nivel igual a, o por encima de, 20 ng/ml.
- 35 11. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la dosis de TMC278 que se tiene que administrar cada vez se calcula sobre una base de 0,5 mg/día a 50 mg/día.
12. El uso según la reivindicación 11, en el que la dosis de TMC278 que se tiene que administrar cada vez se calcula sobre una base de 1 mg/día a 20 mg/día.
- 40 13. El uso según la reivindicación 12, en el que la dosis de TMC278 que se tiene que administrar cada vez se calcula sobre una base de 1 mg/día a 10 mg/día.
14. El uso según la reivindicación 13, en el que la dosis de TMC278 que se tiene que administrar cada vez se calcula sobre una base de 3 mg/día a 7 mg/día.
- 45 15. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 6, 7 u 8, en el que la dosis mensual de TMC278 oscila de 30 mg a 600 mg.
16. El uso según la reivindicación 15, en el que la dosis mensual de TMC278 oscila de 30 mg a 300 mg.
- 50 17. El uso según la reivindicación 16, en el que la dosis mensual de TMC278 oscila de 90 mg a 210 mg.
18. El uso según la reivindicación 17, en el que la dosis mensual de TMC278 es 150 mg.
- 55 19. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la formulación comprende además un solubilizante o tensioactivo.
20. El uso según la reivindicación 19, en el que el tensioactivo es seleccionado de: poloxámeros, succinatos de α -tocoferilpolietilenglicol, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán y polietilenglicoles.
- 60 21. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el TMC278 está en forma de base.
22. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el TMC278 se encuentra en su forma isomérica E.
- 65 23. Una formulación parenteral que comprende una cantidad eficaz antivírica de TMC278 o una sal de adición de

ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, para uso en el tratamiento de VIH, en el que la formulación se tiene que administrar de manera intermitente por administración subcutánea o intramuscular en un intervalo de tiempo que oscila de dos semanas a un año.

- 5 24. Una formulación parenteral para uso según la reivindicación 23, en el que la formulación se tiene que administrar una vez al mes, una vez cada dos meses o una vez cada tres meses.
- 10 25. Una formulación parenteral para uso según la reivindicación 23 ó 24, en el que la dosis de TMC278 que se tiene que administrar cada vez se calcula sobre una base de 0,5 mg/día a 50 mg/día o se calcula sobre una base de 1 mg/día a 20 mg/día o se calcula sobre una base de 1 mg/día a 10 mg/día o se calcula sobre una base de 3 mg/día a 7 mg/día.
- 15 26. Una formulación parenteral para uso según la reivindicación 24, en el que la dosis mensual de TMC278 oscila de 30 mg a 600 mg u oscila de 30 mg a 300 mg u oscila de 90 mg a 210 mg o es 150 mg.
- 20 27. Una formulación parenteral para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en la que TMC278 está en forma de base.
28. Una formulación parenteral para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en la que el TMC278 se encuentra en su forma isomérica E.