

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 331**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2008 E 08786055 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2175857**

54 Título: **Forma cristalina de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo**

30 Prioridad:

12.07.2007 EP 07112392

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

10.01.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STOKBROEKX, SIGRID CARL MARIA;
LEYS, CARINA;
THEUNISSEN, ELISABETH MARIA HÉLÈNE
EGIDE GHISLAINE y
BAERT, LIEVEN ELVIRE COLETTE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 437 331 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

Forma cristalina de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a un forma cristalina de TMC278, a su uso y preparación. Concieme, además, a formulaciones farmacéuticas que comprenden esta forma cristalina.

10 Antecedentes de la Invención

El tratamiento de una infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), conocida como causa del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sigue siendo un reto médico principal. Las terapias con fármacos actualmente disponibles incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos (NRTIs – siglas en inglés), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (NNRTIs – siglas en inglés), inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleótidos (NtRTIs – siglas en inglés), inhibidores de la proteasa del VIH (PIs – siglas en inglés), inhibidores de la fusión y los inhibidores de CCR5 e integrasa más recientes.

20 A pesar de ser eficaces para la supresión del VIH, cada uno de estos fármacos, cuando se utiliza solo, se ve confrontado con el brote de mutantes resistentes. Esto condujo a la introducción de una terapia de combinación de varios agentes anti-VIH que habitualmente tienen un perfil de actividades diferente. En particular la introducción de “HAART” (siglas inglesas de Terapia Anti-Retroviral Altamente Activa) dio como resultado una notable mejora en la terapia anti-VIH, conduciendo a una reducción drástica de la morbilidad y mortalidad asociadas al VIH. Sin embargo, ninguna de las terapias de combinación actualmente disponibles puede erradicar por completo el VIH. Incluso la HAART puede enfrentarse al brote de resistencia, a menudo debido a la no conformidad con la terapia prescrita. En estos casos, la HAART puede ser hecha de nuevo eficaz reemplazando uno de sus componentes por uno de otra clase. Si se aplica correctamente, combinaciones de HAART pueden suprimir el virus durante muchos años, hasta décadas, a un nivel en el que ya no puede provocar el brote de SIDA.

30 Una clase de fármacos contra el VIH, a menudo utilizada en la HAART, es la de los NNRTIs, de los que un cierto número están actualmente en el mercado y otros varios se encuentran en diversas fases de desarrollo. Un NNRTI actualmente en desarrollo es el compuesto 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo, designado genéricamente como rilpivirina, también conocido como R278474 o TMC278. Este compuesto no sólo muestra una actividad acusada contra el VIH de tipo salvaje, sino también contra muchas de sus variantes mutadas. El compuesto TMC278, su actividad farmacológica así como un cierto número de procesos para su preparación se han descrito en el documento WO 03/16306. El TMC278 descrito en esta referencia es una forma cristalina, y a esta forma se aludirá aquí en lo que sigue como “Polimorfo II” de TMC278. La presente invención se refiere a otra forma polimórfica de TMC278, a la que se aludirá aquí en lo que sigue como “Polimorfo I” de TMC278. Polimorfo I de TMC278 no ha sido previamente descrito y es una forma cristalina que posee propiedades beneficiosas tal como se expondrá aquí en lo que sigue.

45 El documento WO 2004/016581 describe procedimientos para la preparación de TMC278. J. Med. Chem., 48(6), 2072-2079 describe la síntesis de análogos de diaril-pirimidina.

Junto a la actividad, el perfil farmacocinético juega un papel importante en la eficacia de cualquier fármaco dado. Esto coincide, a su vez, con la biodisponibilidad del fármaco que influye sobre la dosificación requerida para alcanzar una concentración terapéuticamente eficaz del fármaco en un paciente. Fármacos con una baja biodisponibilidad necesitan ser administrados en dosis más elevadas, aumentando con ello el riesgo de efectos adversos. Dosis elevadas implican, además, formas de dosificación mayores o un incremento en la frecuencia de administración, o ambas cosas. Estos factores pueden influir sobre la adherencia y la eficacia concomitante de un tratamiento anti-VIH. Un tratamiento inadecuado aumenta, a su vez, el riesgo del brote de cepas de VIH mutantes.

55 TMC278 tiene una solubilidad relativamente baja en agua, dando como resultado una deficiente biodisponibilidad. De manera inesperada, se ha encontrado ahora que una nueva forma cristalina de TMC278 tiene una tasa de disolución intrínseca incrementada y una mayor solubilidad en medios acuosos de carácter ácido. Estas propiedades son beneficiosas en relación con la biodisponibilidad, haciendo a la nueva forma cristalina atractiva para la aplicación en formas de dosificación sólidas, pero también en determinadas formas de dosificación líquidas tales como dispersiones acuosas. Estas últimas pueden encontrar uso en formulaciones para la administración por vía parenteral.

60

Además, es recomendable el uso de una forma polimórfica particular de un ingrediente activo, debido a que la composición de mezclas polimórficas puede variar de lote a lote o puede variar en el tiempo, provocando con ello cambios en las propiedades de ese ingrediente activo. Si la forma polimórfica no se mantiene constante durante los estudios clínicos y de estabilidad, la dosificación exacta utilizada o medida puede no ser equiparable de un lote al siguiente. Una vez que se produce un compuesto farmacéutico para uso humano, es importante reconocer la forma polimórfica suministrada en cada una de las formas de dosificación, para asegurar que el proceso de producción utilice la misma forma y que la misma cantidad de fármaco esté incluida en cada una de las dosis. Por lo tanto, es necesario asegurar que esté presente una única forma polimórfica o alguna combinación conocida de formas polimórficas.

Fármacos anti-VIH actualmente utilizados requieren de una administración frecuente de dosis relativamente elevadas. Al número y/o volumen de formas de dosificación que necesitan ser administradas se alude habitualmente como la "carga de pastillas". Una carga de pastillas elevada provoca que los pacientes fracasen en cumplir con el régimen de dosificación prescrito, reduciendo con ello no solamente la eficacia del tratamiento, sino también causando el brote de mutantes resistentes. Por lo tanto, existe la necesidad de una terapia anti-VIH que evite una elevada carga de pastillas, que implique la administración de formas de dosificación de un tamaño relativamente pequeño y que no requiera de una dosificación frecuente. Además, sería deseable proporcionar una terapia anti-VIH que pueda ser administrada a largos intervalos de tiempo tales como una semana, un mes, o mayores.

Las terapias actuales no permiten erradicar por completo el VIH, de modo que individuos infectados con el VIH plantean un riesgo continuo de infectar a otros. Después de una infección inicial, transcurre mucho tiempo hasta el brote de los primeros síntomas del SIDA. La gente puede vivir durante años con la infección sin experimentar efecto alguno de la misma, no siendo por lo tanto conscientes del riesgo de transferir ulteriormente el virus a otros. La prevención de la transmisión del VIH es, por lo tanto, crucial debido al riesgo inminente de ser infectados individuos que están en contacto con personas infectadas con el VIH. Este es en particular el caso para los que proporcionan un cuidado médico a los pacientes infectados tales como médicos, enfermeras o dentistas. Otro grupo de individuos de riesgo son bebés que son amamantados y cuya madre está infectada o tiene el riesgo de ser infectada, especialmente en países en desarrollo en los que las alternativas para un amamantado son menos obvias. Por lo tanto, existe una necesidad de facilitar la aplicación de medios que proporcionen una prevención eficaz frente a la transmisión del VIH. La provisión de medios de prevención de este tipo es un objeto adicional de la presente invención.

La forma cristalina de TMC278 objeto de esta invención se puede formular en micropartículas o nanopartículas que actúan como formulaciones de depósito en el tratamiento de una infección por el VIH, así como en la prevención de la transmisión del VIH. Se conocen nanopartículas de sustancias farmacológicas, habiéndose descrito, p. ej. en el documento EP-A-0 499 299. Se ha encontrado que formulaciones en micropartículas o nanopartículas de Polimorfo I de TMC278 se pueden administrar de manera intermitente a intervalos de tiempo de una semana o más, dando como resultado niveles en plasma suficientes para suprimir la multiplicación del VIH. Con ello se reduce el número de administraciones, lo cual es beneficioso en términos de la carga de pastillas y de la conformidad con el fármaco del paciente. Formulaciones en micropartículas o nanopartículas de este tipo pueden encontrar uso en el tratamiento a largo plazo o en la prevención del VIH.

Debido a sus propiedades beneficiosas, Polimorfo I de TMC278 es particularmente adecuado para uso en formulaciones en micropartículas o nanopartículas. Se espera que este tipo de formulaciones dé como resultado mayores niveles en plasma sanguíneo para una cantidad dada de TMC278 administrado. Además de ello, los niveles en plasma sanguíneo deseados se alcanzarán de una manera más rápida. Se pueden requerir niveles en plasma sanguíneo relativamente elevados en los casos en los que se deseen elevados márgenes de seguridad.

Descripción de las Figuras

- Figura 1: Espectrometría infrarroja, dispersión de KBr de polimorfo I de TMC278.
 Figura 2: Modelo de difracción de rayos X (XRD) de polvo de polimorfo I de TMC278.
 Figura 3: Calorimetría diferencial de barrido (DSC): polimorfo I de TMC278.
 Figura 4: Gráfica de disolución de polimorfo I de TMC278.
 Figura 5: Espectrometría infrarroja, dispersión de KBr polimorfo II de TMC278.
 Figura 6: Modelo de XRD de polvo de polimorfo II de TMC278.
 Figura 7: DSC: polimorfo II de TMC278.
 Figura 8: Gráfica de disolución de polimorfo II de TMC278.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma cristalina particular de TMC278, es decir, polimorfo I de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, es decir, de TMC278, a la que se alude también como rilpivirina. Es polimorfo se caracteriza por los parámetros físico-químicos mencionados en los Ejemplos.

10 La invención concierne, además, a un procedimiento para preparar esta forma cristalina. En un aspecto adicional, la invención concierne a una composición farmacéutica sólida que comprende, en calidad de ingrediente activo, polimorfo I de TMC278 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Esta invención concierne, además, a una composición farmacéutica en micropartículas o nanopartículas para la administración por inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de polimorfo I de TMC278, en forma de micropartículas o nanopartículas, que tiene un modificador de la superficie adsorbido a la superficie del mismo, suspendido en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable.

20 La invención concierne, además, a un método para tratar a un sujeto infectado con el VIH, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto, por inyección intramuscular o subcutánea, de una cantidad eficaz anti-VIH de una composición en micropartículas o nanopartículas según se especifica en esta memoria. En otro aspecto, dicho método es para el tratamiento a largo plazo, y la composición se administra o se ha de administrar de manera intermitente a un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o de una semana a dos años, o de un mes a tres meses. O, de manera alternativa, la invención se refiere al uso de una composición en micropartículas o nanopartículas según se especifica en esta memoria, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por el VIH. O dicho uso es para el tratamiento a largo plazo, y la composición se administra o se ha de administrar de manera intermitente a un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o de una semana a dos años, o de un mes a tres meses.

30 La invención concierne, además, a un método para la prevención de una infección por el VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto, por inyección intramuscular o subcutánea, de una cantidad eficaz para prevenir la infección por el VIH de una composición en micropartículas o nanopartículas según se especifica en esta memoria. En otro aspecto, dicho método es para el tratamiento a largo plazo, y la composición se administra o se ha de administrar de manera intermitente a un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o de una semana a dos años, o de un mes a tres meses. O, alternativamente, la invención se refiere al uso de una composición en micropartículas o nanopartículas según se especifica en esta memoria para la fabricación de un medicamento para la prevención de una infección por el VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH. O, dicho uso es para el tratamiento a largo plazo, y la composición se administra o se ha de administrar de manera intermitente a un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o de una semana a dos años, o de un mes a tres meses

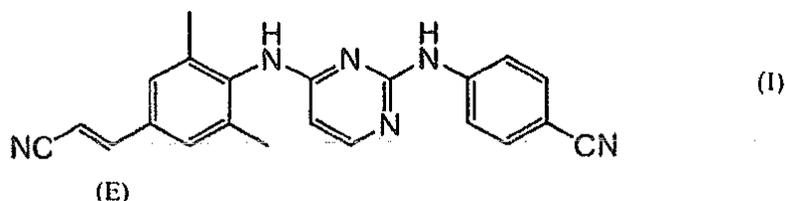
40 Composiciones farmacéuticas adicionales, métodos de tratamiento o prevención, así como usos para la fabricación de medicamentos basados en estas composiciones se describirán aquí en lo que sigue y pretenden ser parte de la presente invención.

45 Descripción de la Invención

Tal como se utiliza en esta memoria, una forma polimórfica de un compuesto se refiere a la misma entidad química, pero en una diferente disposición cristalina.

50 A la forma cristalina I de TMC278, objeto de esta invención, también se le puede aludir como "forma I de TMC278", "polimorfo I de TMC278" o por expresiones similares, y se caracteriza por los parámetros físico-químicos esbozados aquí en lo que sigue. Una segunda forma polimórfica de TMC278 se designa en esta memoria como forma II y es la forma obtenida cuando se sintetiza el compuesto utilizando los procesos del documento WO 03/16306. A ella se le puede aludir también como "forma II de TMC278", "polimorfo II de TMC278" o por expresiones similares.

55 La estructura química de TMC278 se puede representar por la fórmula:



TMC278 existe en dos configuraciones estereoquímicas en el doble enlace del resto cianoetenilo, es decir, en la configuración E (opuesta) (isómero E) y en la configuración Z (juntos) (isómero Z). A menos que se mencione de otro modo, el término TMC278, o términos similares, se refiere al isómero E, en particular el isómero E esencialmente exento del isómero Z. Siempre que se haga referencia en esta memoria al isómero E, el isómero E puro o cualquier mezcla isomérica de los isómeros E y Z, en donde el isómero E está presente de manera predominante, se quiere dar a entender una mezcla isomérica que contiene más de 70% o, en particular, más de 80% del isómero E, más en particular más de 90% del isómero E. De interés particular, el isómero E está esencialmente exento del isómero Z. Sustancialmente exento en este contexto se refiere a las mezclas E-Z sin nada o casi nada de isómero Z, p. ej. mezclas isoméricas que contienen tanto como 90%, en particular 95%, o incluso 98% o 99% del isómero E.

TMC278 es un inhibidor del VIH, en particular del VIH-1, el agente etiológico del síndrome de la deficiencia inmune adquirida (SIDA) en seres humanos. TMC278 muestra actividad frente a fármacos y cepas del VIH resistentes a múltiples fármacos, en particular actividad contra cepas del VIH que tienen una resistencia adquirida a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa de los no nucleósidos, en particular efavirenz, nevirapina y delavirdina. TMC278 puede encontrar uso en el tratamiento de otros estados asociados con la infección por el VIH, incluida trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por una desmielinización progresiva, dando como resultado la demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación, neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y complejo relacionado con el SIDA (ARC).

Polimorfo I de TMC278, objeto de esta invención, es útil en el tratamiento de individuos infectados por el VIH y en la profilaxis de la infección por el VIH. También se puede utilizar en el tratamiento y la prevención de los estados a los que se ha aludido arriba, asociados con el VIH. Por lo tanto, la invención se refiere también a un método para tratar una infección por el VIH en seres humanos, o a un método para prevenir una infección por el VIH en seres humanos, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de polimorfo I de TMC278. Alternativamente, la invención concierne a un método para tratar enfermedades asociadas con una infección por el VIH en seres humanos, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de polimorfo I de TMC278.

Comparado con el Polimorfo II, el Polimorfo I de TMC278 muestra una solubilidad incrementada a pH bajo y tasas de disolución intrínsecas incrementadas. Dada la deficiente solubilidad de TMC278, estas propiedades actuarán beneficiosamente sobre la biodisponibilidad, de modo que se obtienen más fácilmente niveles en plasma sanguíneo eficaces, haciendo al ingrediente activo mejor disponible para ejercer su acción antivírica. Por lo tanto, polimorfo I de TMC278 se resorberá mejor en más medios de carácter ácido tales como en el jugo gástrico.

Polimorfo I de TMC278 se puede preparar disolviendo TMC278 en un disolvente de cetona tal como una dialquil C₁₋₄-cetona, p. ej. 2-butanona, metil-isopropil-cetona, metil-isobutil-cetona, 2-pentanona, 3-pentanona y, en particular, en acetona, que se calienta hasta la temperatura de reflujo, y dejando que esta disolución se enfríe, en particular por debajo de 0°C. Tras la separación del disolvente, se obtienen cristales que se pueden secar. El material de partida TMC278 se puede preparar según se describe en el documento WO 03/16306. El término alquilo C₁₋₄ se refiere a un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, de uno a cuatro átomos de carbono.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica sólida que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, en calidad de ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de polimorfo I de TMC278. La composición puede estar en forma de una forma de dosificación sólida tal como un comprimido o cápsula, o de una suspensión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando una cantidad eficaz del polimorfo I de TMC278 en calidad del ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se formulan preferiblemente en formas de dosificación unitarias, adecuadas para la administración oral tales como comprimidos y cápsulas. El

vehículo puede comprender cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agentes humectantes, cargas, diluyentes, deslizantes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, y excipientes opcionales tales como edulcorantes y colorantes. Los comprimidos pueden estar opcionalmente revestidos con una película. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Las composiciones farmacéuticas en forma de dosis unitaria pueden contener al polimorfo I de TMC278 en una cantidad que está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg, p.ej. aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg. De interés es una composición farmacéutica, tal como se especifica en esta memoria, que comprende:

- (a) de 5 a 50% de polimorfo I de TMC278;
- (b) de 0,01 a 5% de un agente humectante;
- (c) de 40 a 92% de un diluyente;
- (d) de 0 a 10% de un polímero;
- (e) de 2 a 10% de un desintegrante;
- (f) de 0,1 a 5% de un deslizante;
- (g) de 0,1 a 1,5% de un lubricante.

El polimorfo I de TMC278 se puede convertir, además de ello, en suspensiones en micropartículas o nanopartículas que se pueden utilizar en el tratamiento a largo plazo de una infección por el VIH, así como en la prevención a largo plazo de una infección por el VIH, que requiere sólo de un número limitado de administraciones del fármaco. Esto es beneficioso en términos de carga de las pastillas, así como de la conformidad del paciente con el régimen de dosis prescrito.

La expresión "prevención de una infección por el VIH" se refiere a la prevención o evitación de que un sujeto sea infectado con el VIH. La fuente de infección puede ser diversa tal como un material que contiene el VIH, en particular un fluido corporal que contiene el VIH tal como sangre o esperma, u otro sujeto que está infectado con el VIH. La prevención de una infección por el VIH se refiere a la prevención de la transmisión del virus desde el material que contiene el VIH o desde el individuo infectado por el VIH a una persona no infectada, o se refiere a la prevención de que el virus penetre en el cuerpo de una persona no infectada. La transmisión del VIH puede ser por cualquier causa conocida de transferencia del VIH tal como por transmisión sexual o mediante contacto con la sangre de un sujeto infectado, p. ej. el personal médico que proporciona cuidado a sujetos infectados, cuando se manipulan muestras de sangre o con la transfusión de sangre. También puede ser mediante el contacto con células infectadas, p. ej. cuando se llevan a cabo experimentos de laboratorio con células infectadas con el VIH.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "tratamiento de una infección por el VIH" se refiere al tratamiento de un sujeto que está infectado con el VIH. La expresión "tratamiento de una infección por el VIH" también se refiere al tratamiento de enfermedades asociadas con una infección por el VIH arriba mencionada. Las expresiones "tratamiento de una infección por el VIH" y "terapia anti-VIH" así como expresiones similares, se refieren a un tratamiento mediante el cual se reduce la carga viral de VIH (representada como el número de copias de ARN viral en un volumen de suero especificado). Cuanto más eficaz sea el tratamiento, menor será la carga viral. Preferiblemente, la carga viral debería reducirse a niveles lo más bajos posible, p. ej. 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, si es posible por debajo del límite de detección del virus. Reducciones de la carga viral de uno, dos o incluso tres órdenes de magnitud (p. ej. una reducción en el orden de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 10^2 o más, tal como aproximadamente 10^3) son una indicación de la eficacia del tratamiento. Otro parámetro para medir la eficacia de un tratamiento anti-VIH es el recuento de CD4, que en adultos normales oscila entre 500 y 1500 células por μ l. Recuentos de CD4 reducidos son un indicio de una infección por el VIH, y una vez por debajo de aproximadamente 200 células por μ l puede desarrollarse el SIDA. Un aumento en el recuento de CD4, p. ej. con aproximadamente 50, 100, 200 o más células por μ l, también es un indicio de la eficacia del tratamiento anti-VIH. El recuento de CD4 debería, en particular, incrementarse hasta un nivel por encima de aproximadamente 200 células por μ l o por encima de aproximadamente 350 células por μ l. La carga viral o el recuento de CD4, o ambos, pueden utilizarse para diagnosticar el grado de infección por el VIH.

Las expresiones "tratamiento eficaz del VIH" y expresiones similares se refieren al tratamiento que reduce la carga viral o aumenta el recuento de CD4, o ambos, según se describe arriba. Las expresiones "prevención eficaz del VIH" y expresiones similares se refieren a la situación en la que existe una disminución en el número relativo de sujetos últimamente infectados en una población en contacto con una fuente de infección por el VIH tal como un

material que contiene el VIH, o un sujeto infectado por el VIH. La prevención eficaz se puede medir, por ejemplo, midiendo en una población mixta de individuos infectados y no infectados por el VIH, si existe una disminución del número relativo de individuos últimamente infectados cuando se compara con individuos no infectados tratados con una composición en micropartículas o nanopartículas de la invención, e individuos no infectados y no tratados.

5 Esta disminución se puede medir mediante análisis estadístico de los números de individuos infectados y no infectados en una población dada a lo largo del tiempo.

Las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz”, “una cantidad eficaz para prevenir una infección por el VIH” y expresiones similares se refieren a cantidades del ingrediente activo TMC278 que dan como resultado niveles en plasma sanguíneo eficaces. Con “niveles en plasma sanguíneo eficaces” se quiere dar a entender aquellos niveles de plasma sanguíneo del inhibidor del VIH TMC278 que proporcionen un tratamiento eficaz o una prevención eficaz de una infección por el VIH. El término “sujeto” se refiere, en particular, a un ser humano.

La expresión “micropartículas o nanopartículas” se refiere a partículas en el intervalo de micrómetros o nanómetros. En una realización, la composición en micropartículas o nanopartículas de la invención comprende el Polimorfo I de TMC278 en forma de nanopartículas. El tamaño de partículas medio eficaz de las micropartículas o nanopartículas de la presente invención puede ser inferior a aproximadamente 50 μm , o inferior a aproximadamente 20 μm o inferior a aproximadamente 10 μm o inferior a aproximadamente 1000 nm, o inferior a aproximadamente 500 nm, o inferior a aproximadamente 400 nm, o inferior a aproximadamente 300 nm o inferior a aproximadamente 200 nm. El límite inferior de este tamaño de partícula medio eficaz puede ser bajo, p. ej. tan bajo como aproximadamente 100 nm o tan bajo como aproximadamente 50 nm. En una realización, el tamaño de partícula eficaz medio está en el intervalo de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 50 μm , o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 20 μm , o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 10 μm , o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 1000 nm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 300 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 250 nm, o de aproximadamente 125 nm a aproximadamente 175 nm, p. ej. aproximadamente 130 nm o aproximadamente 150 nm.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión tamaño de partícula eficaz medio tiene su significado convencional y se puede medir por técnicas de medición del tamaño de partículas conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento de campo flujo de sedimentación, espectroscopía de correlación fotónica, difracción láser o centrifugación de discos. Los tamaños de partículas eficaces medios mencionados en esta memoria se pueden referir a distribuciones en volumen de las partículas. En ese caso, por “un tamaño de partículas medio eficaz menor que aproximadamente 50 μm ” se quiere dar a entender que al menos el 50% del volumen de las partículas tiene un tamaño de partícula menor que la media eficaz de 50 μm , y esto mismo se aplica a los otros tamaños de partículas eficaces mencionados. De una manera similar, los tamaños de partículas eficaces medios se pueden referir a distribuciones en peso de las partículas, pero habitualmente esto resultará en el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño de partículas eficaz medio.

Las composiciones en micropartículas o nanopartículas de polimorfo I de TMC278 proporcionan una liberación del ingrediente activo TMC278 a lo largo de un período de tiempo prolongado y, por lo tanto, también se las puede aludir como composiciones de liberación sostenida o retardada, o como formulaciones de depósito. Después de la administración, este tipo de composiciones permanecen en el cuerpo y liberan de manera continua TMC278, manteniendo el ingrediente activo en el sistema del paciente durante un período de tiempo prolongado, proporcionando con ello un tratamiento anti-VIH o la prevención de una infección por el VIH. Una vez administrado, los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 son más o menos estables, es decir, fluctúan dentro de márgenes limitados. Los niveles en plasma sanguíneo se aproximan más o menos a un modo de estado estacionario o más o menos a una tasa de liberación de orden cero. En algunos casos, puede existir un pico de concentraciones en plasma inicial después de la administración.

Tal como se utiliza en esta memoria, con la expresión “período de tiempo prolongado” se quiere dar a entender un plazo (o período de tiempo) que puede estar en el intervalo de una semana hasta un año o hasta dos años, o un plazo en el intervalo de una a dos semanas, o de dos a tres semanas, o de tres a cuatro semanas, o un plazo en el intervalo de uno a dos meses, o de dos a tres meses, o de tres a cuatro meses o de tres a seis meses, o de seis meses a 12 meses, o de 12 meses a 24 meses.

Los niveles en plasma del ingrediente activo, TMC278, deberían estar por encima de un valor umbral. En el caso de una aplicación terapéutica, dicho valor umbral es el nivel en plasma más bajo al que TMC278 proporciona un tratamiento eficaz de una infección por el VIH. En el caso de la prevención de una infección por el VIH, dicho valor umbral es el nivel en plasma más bajo al que TMC278 es eficaz para prevenir la transmisión de una infección por

el VIH.

- 5 Por "largo plazo", por ejemplo tal como se utiliza en relación con "prevención a largo plazo de una infección por el VIH" o "tratamiento a largo plazo de una infección por el VIH" o terminología similar, se quiere dar a entender plazos que pueden estar en el intervalo de una semana hasta un año o hasta dos años, o más, tal como de cinco o 10 años. En particular, en el caso del tratamiento de una infección por el VIH, dichos plazos serán amplios, del orden de uno a varios años. Plazos de este tipo también pueden ser relativamente cortos, en particular en el caso de la prevención, p. ej. de una semana hasta un año.
- 10 Las composiciones en micropartículas o nanopartículas de polimorfo I de TMC278 se pueden administrar a diversos intervalos de tiempo. Cuando se utilizan en la prevención de la infección por el VIH, las composiciones en micropartículas o nanopartículas de esta invención se pueden administrar sólo una vez o un número limitado de veces, tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis veces, o más. Esto puede ser recomendable en los casos en los que se requiera una prevención durante un período de tiempo limitado tal como el período durante el cual existe un riesgo de infección.
- 15 Las composiciones de micropartículas o nanopartículas de la presente invención se pueden administrar a los intervalos de tiempo arriba mencionados tal como a un intervalo de tiempo que esté en el intervalo de una semana a un mes, o en el intervalo de un mes a tres meses, o en el intervalo de tres meses a seis meses, o en el intervalo de seis meses a doce meses, p. ej. una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada tres meses. En otra realización, el intervalo de tiempo está en el intervalo de una a dos semanas, o de dos a tres semanas o de tres a cuatro semanas, o el intervalo de tiempo está en el intervalo de uno a dos meses, o de dos a tres meses, o de tres a cuatro meses, o de tres a seis meses, o de seis meses a 12 meses o de 12 meses a 24 meses. El intervalo de tiempo puede ser de al menos una semana, pero también puede ser de varias semanas, p. ej. 2, 3, 4, 5 ó 6 semanas, o de un mes, o 2, 3, 4, 5 ó 6 meses, o más, p. ej. 9 ó 12 meses. Para mejorar adicionalmente la conformidad de los pacientes, a éstos se les puede dar instrucciones de tomar su medicación un determinado día de la semana, en los casos en los que la composición se administre en base a un programa semanal, o un determinado día del mes, en el caso de un programa mensual.
- 20
- 25
- 30 La longitud de los intervalos de tiempo entre cada una de las administraciones de una composición de micropartículas o nanopartículas puede variar. Por ejemplo, dichos intervalos de tiempo pueden seleccionarse en función de los niveles en plasma sanguíneo. Los intervalos pueden ser más cortos en los casos en los que los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 se consideren demasiado bajos, o más largos, en los casos en los que los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 se consideren demasiado elevados. Las composiciones en micropartículas o nanopartículas de la invención se pueden administrar a intervalos de tiempo iguales, sin administraciones adicionales interyacentes. El disponer de intervalos de tiempo de la misma longitud tiene la ventaja de que el programa de administración es sencillo, p. ej. la administración tiene lugar el mismo día de la semana o el mismo día del mes.
- 35
- 40 La dosis (o cantidad) de TMC278 administrada depende de la cantidad de TMC278 en las composiciones en micropartículas o nanopartículas de la invención, o de la cantidad de una composición dada que se administre. En los casos en los que se deseen niveles en plasma sanguíneo mayores, se puede administrar una o ambas de una composición de una concentración de TMC278 mayor, o más de una composición dada. Esto se aplica a la inversa si se desean niveles en plasma menores. También puede seleccionarse una combinación de intervalos de tiempo variables y dosificación variable para lograr determinados niveles en plasma sanguíneo deseados. La dosis (o cantidad) de TMC278 administrada también depende de la frecuencia de las administraciones (es decir, el intervalo de tiempo entre cada una de las administraciones). Habitualmente, la dosis será mayor en los casos en los que las administraciones sean menos frecuentes.
- 45
- 50 El régimen de dosificación depende también de si está prevista una prevención o un tratamiento de una infección por el VIH. En el caso de terapia, la dosis de TMC278 administrada o la frecuencia de dosificación, o ambas, se seleccionan de modo que la concentración en plasma sanguíneo de TMC278 se mantenga por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo (o C_{min}). Esta última expresión se refiere al nivel en plasma sanguíneo de TMC278 que proporciona un tratamiento eficaz del VIH. En particular, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene a un nivel por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo de aproximadamente 10 ng/ml, o por encima de aproximadamente 13,5 ng/ml, o por encima de aproximadamente 15 ng/ml, o por encima de aproximadamente 20 ng/ml, o por encima de aproximadamente 40 ng/ml, o mayor, p. ej. por encima de aproximadamente 50 ng/ml, o por encima de aproximadamente 90 ng/ml, o por encima de aproximadamente 270 ng/ml, o por encima de aproximadamente 540 ng/ml. O los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 se pueden mantener dentro de determinados intervalos, en particular intervalos que partan de un nivel en plasma sanguíneo mínimo seleccionado
- 55
- 60

de los mencionados anteriormente y que terminan en niveles de plasma sanguíneo mayores seleccionados de los mencionados anteriormente y seleccionados de 500 ng/ml y 1000 ng/ml, p. ej. de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 20 a aproximadamente 90, de 90 a 270, de 270 a 540, de 540 a 1000, cada vez de aproximadamente el valor indicado en ng/ml hasta aproximadamente el valor indicado en ng/ml.

5 En caso de la prevención del VIH, la expresión “nivel en plasma sanguíneo mínimo” (o C_{min}) se refiere al nivel en plasma sanguíneo más bajo de TMC278 que proporciona una protección eficaz de una infección por el VIH. Para la prevención del VIH, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se puede mantener a un nivel por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo mencionado anteriormente en relación con la terapia, o se puede mantener a un nivel inferior, p. ej. a un nivel por encima de aproximadamente 4 ng/ml o aproximadamente 5 ng/ml o aproximadamente 8 ng/ml. Los niveles en plasma de TMC278 se pueden mantener a niveles algo superiores, con el fin de tener un margen de seguridad. Niveles superiores de este tipo comienzan desde aproximadamente 50 ng/ml o más. El nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se puede mantener a un nivel que se encuentre en los intervalos arriba mencionados en relación con la terapia, pero en los casos en que los límites inferiores incluyan los niveles en plasma sanguíneo de aproximadamente 4 ng/ml o aproximadamente 5 ng/ml o aproximadamente 8 ng/ml.

20 Una ventaja de TMC278 es que puede utilizarse hasta niveles en plasma sanguíneo relativamente elevados sin ningún efecto secundario significativo. Las concentraciones en plasma máximas de TMC278 (C_{max}) pueden alcanzar niveles relativamente elevados, incluso de hasta aproximadamente 500 ng/ml o aproximadamente 1000 ng/ml. En una realización, la cantidad y la frecuencia de las administraciones de TMC278 a administrar se seleccionan de manera que las concentraciones en plasma sanguíneo se mantengan durante un largo período a un nivel comprendido entre un nivel en plasma máximo (o C_{max} según se especifica arriba) y un nivel en plasma sanguíneo mínimo (o C_{min} según se especifica arriba).

25 En determinados casos, puede ser deseable mantener los niveles en plasma de TMC278 a niveles relativamente bajos, p. ej. lo más próximos posible a los niveles en plasma sanguíneo mínimos especificados en esta memoria. Esto permitirá reducir la frecuencia de las administraciones y/o la cantidad de TMC278 administrada con cada una de las administraciones. Los niveles en plasma de TMC278 se pueden mantener a niveles relativamente bajos en el caso de la prevención. En otros casos, puede ser deseable mantener los niveles en plasma de TMC278 a niveles relativamente más altos, p. ej. el nivel en plasma sanguíneo mínimo puede ser igual al nivel en plasma sanguíneo más bajo de TMC278 que proporciona un tratamiento eficaz del VIH tal como los niveles específicos mencionados en esta memoria.

35 En el caso de la prevención, la dosis a administrar debería calcularse sobre una base de aproximadamente 0,2 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, o 0,5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, o de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, o de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 5 mg/día, p. ej. aproximadamente 3 mg/día. Para calcular una dosis semanal, estas cantidades deberían multiplicarse por 7 y, para una dosis mensual, estas cantidades deberían multiplicarse por 30. Dosis para otros regímenes de dosificación pueden calcularse fácilmente multiplicando la dosis diaria por el número de días entre cada una de las administraciones. Para la terapia, la dosis debería ser algo mayor y debería calcularse sobre una base de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, o de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, o de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, o de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, p. ej. aproximadamente 15 mg/día. Las dosis semanales o mensuales correspondientes se pueden calcular como se recoge anteriormente. Para aplicaciones en la prevención, se puede utilizar la misma dosificación que para las aplicaciones terapéuticas.

50 En una realización, las micropartículas o nanopartículas en las composiciones de la invención comprenden principalmente polimorfo I de TMC278 y el modificador de la superficie, cuya cantidad combinada puede comprender al menos aproximadamente 50% o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99% de las micropartículas o nanopartículas.

55 Las micropartículas o nanopartículas de la presente invención tienen un modificador de la superficie adsorbido sobre su superficie, que actúa como un agente humectante así como en calidad de un estabilizador de la suspensión. Modificadores de la superficie adecuados se pueden seleccionar de diversos excipientes tales como gelatina, caseína, lecitina, sales de fosfolípidos cargados negativamente o la forma ácida de los mismos (tales como fosfatidil-glicerol, fosfatidil-inosita, fosfatidil-serina, ácido fosfático y sus sales tales como sales de metales alcalinos, p. ej. sus sales de sodio, por ejemplo fosfatidil-glicerol sódico de huevo, tal como el producto disponible bajo el nombre comercial Lipoid™ EPG), goma acacia, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, polioxietilén-alquil-

éteres, p. ej., macrogol-éteres tales como cetomacrogol 1000, derivados del aceite de ricino polioxietilenado; estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, dodecilsulfato sódico, carboximetilcelulosa sódica, sales biliares tales como taurocolato sódico, desoxitaurocolato sódico, desoxicolato sódico; metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, aluminato-silicato de magnesio, poli(alcohol vinílico) (PVA), poloxámeros tales como Pluronic™ F68, F108 y F127, que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno; tiloxapol; vitamina E-TGPS (succinato de α -tocoferil-polietilenglicol, en particular succinato de α -tocoferil- polietilenglicol 1000); poloxaminas tal como Tetronic™ 908 (T908), que es un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina; dextrano; lecitina; éster dioctílico de ácido sulfosuccínico sódico tales como los productos vendidos bajo el nombre comercial Aerosol OT™ (AOT); lauril-sulfato sódico (Duponol™ P); alquil-aril-poliéter-sulfonato, disponible bajo el nombre comercial Triton™ X-200; ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbitán (Tweens™ 20, 40, 60 y 80); ésteres de ácidos grasos de sorbitán (Span™ 20, 40, 60 y 80 o Arlacel™ 20, 40, 60 y 80); polietilenglicoles (tales como los vendidos bajo el nombre comercial Carbowax™ 3550 y 934); mezclas de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa, tales como el producto disponible bajo el nombre comercial Crodesta™ F110 o Crodesta™ SL-40; cloruro de hexildecil-trimetil-amonio (CTAC); polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden utilizar en combinación dos o más modificadores de la superficie.

Modificadores de la superficie particulares se seleccionan de poloxámeros, succinatos de α -tocoferil-polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbitán y sales de fosfolípidos cargados negativamente o la forma ácida de los mimos. Más en particular, los modificadores de la superficie se seleccionan de Pluronic™ F108, vitamina E TGPS, Tween™ 80 y Lipoid™ EPG. Se puede utilizar uno o más de estos modificadores de la superficie. Pluronic™ F108 corresponde a poloxámero 338 y es el copolímero de bloques de polioxietileno / polioxipropileno que se ajusta generalmente a la fórmula $\text{HO} - [\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x - [\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y - [\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z - \text{H}$, en que los valores medios de x, y y z son, respectivamente, 128, 54 y 128. Otros nombres comerciales del poloxámero 338 son Hodag Nonionic™ 1108-F y Synperonic™ PE/F108. En una realización, el modificador de la superficie comprende una combinación de un éster de ácido graso de polioxietilen-sorbitán y una sal de fosfatidil-glicerol (en particular, fosfatidil-glicerol sódico de huevo).

La cantidad relativa (p/p) de polimorfo I de TMC278 al modificador de la superficie puede variar, pero puede estar en el intervalo de 1:2 a aproximadamente 20:1, en particular en el intervalo de 1:1 a aproximadamente 10:1, p. ej. aproximadamente 4:1.

Las micropartículas o nanopartículas de polimorfo I de TMC278 se pueden preparar por medio de una reducción en el tamaño de las partículas (nanonización) por medios mecánicos. El polimorfo I de TMC278, preferiblemente en forma micronizada, se dispone en un medio en dispersión acuosa en presencia de un modificador de la superficie y se emplean medios de molienda para reducir el tamaño de partícula al tamaño de partícula eficaz deseado. Un proceso general para preparar las partículas de esta invención comprende

- obtener polimorfo I de TMC278 en forma micronizada;
- añadir el TMC278 micronizado o medio líquido para formar una pre-mezcla/pre-dispersión; y
- someter la pre-mezcla a medios mecánicos en presencia de un medio de molienda para reducir el tamaño de partículas eficaz medio.

Polimorfo I de TMC278 en forma micronizada se prepara utilizando técnicas conocidas en la técnica. El tamaño de partículas eficaz medio del agente activo TMC278 en la pre-dispersión puede ser menor que aproximadamente 100 μm según se determina mediante análisis por tamizado. En los casos en los que el tamaño de partículas eficaz medio sea mayor que aproximadamente 100 μm , preferiblemente éste se reduce a menos de aproximadamente 100 μm . El polimorfo I de TMC278 micronizado puede luego añadirse a un medio acuoso para formar una pre-dispersión.

Los medios mecánicos empleados para reducir el tamaño de partícula eficaz medio del polimorfo I de TMC278 comprenden un molino de rodillos o medios similares que utilicen perlas tales como perlas de ZrO_2 . La reducción del tamaño tiene lugar a una temperatura que no degrada significativamente al compuesto TMC278, preferiblemente menor que 30 a 40°C, p. ej. a la temperatura ambiente, en caso necesario utilizando enfriamiento.

Las composiciones en micropartículas o nanopartículas de acuerdo con la presente invención contienen un vehículo acuoso que es farmacéuticamente aceptable, p. ej. agua estéril, opcionalmente en mezcla con otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, tampones, agentes ajustadores del pH, conservantes, agentes isotonzantes.

Agentes tampón y agentes ajustadores del pH adecuados deberían utilizarse en una cantidad suficiente para hacer

que la dispersión fuese de un carácter de neutro a muy ligeramente básico (hasta pH 8,5), preferiblemente en el intervalo de pH de 7 a 7,5. Tampones particulares son las sales de ácidos débiles. Agentes tampón y ajustadores del pH que se pueden añadir se pueden seleccionar de ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sodio/ácido láctico, ácido ascórbico, citratos de sodio/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, ácido glucónico, ácido glicérico, ácido glutárico, ácido glutámico, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), trietanolamina, incluidas mezclas de los mismos.

Conservantes comprenden agentes antimicrobianos y antioxidantes que pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido benzoico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, cloruro de benzetonio, cloruro de miristil- γ -picolinio, acetato fenilmercúrico y timerosal. Agentes depuradores de radicales incluyen BHA, BHT, vitamina E y palmitato de ascorbilo, y mezclas de los mismos. Agentes depuradores de oxígeno incluyen ascorbato sódico, sulfito sódico, L-cisteína, acetilcisteína, metionina, tioglicerol, acetona bisulfito de sodio, ácido isoascórbico, hidroxipropil-ciclodextrina. Agentes quelantes incluyen citrato de sodio, EDTA sódico y ácido málico.

Puede estar presente un agente isotonzante o isotonzificador para asegurar la isotonicidad de las composiciones de micropartículas o nanopartículas de la invención, e incluye azúcares tales como glucosa, dextrosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, lactosa, azúcar-alcoholes polihídricos, preferiblemente azúcar-alcoholes trihídricos o superiores tales como glicerol, eritritol, arabitol, xilitol, sorbitol y manitol. Alternativamente, para hacer las disoluciones isotónicas se pueden utilizar cloruro de sodio, sulfato de sodio u otras sales inorgánicas apropiadas. Estos isotonzificadores se pueden utilizar solos o en combinación. Las suspensiones comprenden convenientemente de 0 a 10% (p/v), en particular 0 a 6% de agente isotonzante. De interés son isotonzificadores no iónicos, p. ej. glucosa, dado que los electrolitos pueden afectar a la estabilidad coloidal.

La viscosidad de las composiciones en micropartículas o nanopartículas de polimorfo I de TMC278 debería ser lo suficientemente baja para permitir una administración por inyección, por debajo de aproximadamente 75 mPa·s, o por debajo de 60 mPa·s.

Preferiblemente, las composiciones en micropartículas o nanopartículas de la invención comprenden polimorfo I de TMC278 en tanta cantidad como pueda ser tolerada con el fin de mantener el volumen inyectado en un mínimo, en particular de 3 a 40% (p/v), o de 3 a 30% (p/v), o de 3 a 20% (p/v), o de 10 a 30% (p/v) de polimorfo I de TMC278. En una realización, las composiciones en micropartículas o nanopartículas contienen aproximadamente 10%, o aproximadamente 20%, o aproximadamente 30% (p/v) de polimorfo I de TMC278.

En una realización, las suspensiones acuosas pueden comprender, en peso, basado en el volumen total de la composición:

- (a) de 3% a 50% (p/v), o de 10% a 40% (p/v), o de 10% a 30% (p/v) de polimorfo I de TMC278;
- (b) de 0,5% a 10%, o de 0,5% a 2% (p/v) de un agente humectante;
- (c) de 0% a 10%, o de 0% a 5%, o de 0% a 2%, o de 0% a 1% de uno o más agentes tampón;
- (d) de 0% a 10%, o de 0% a 6% (p/v) de un agente isotonzante;
- (e) de 0% a 2% (p/v) de conservantes; y
- (f) agua para inyección c. s. hasta 100%.

A las suspensiones se puede añadir opcionalmente una cantidad de ácido o base para llevar el pH a un valor de aproximadamente pH 7. Ácidos o bases adecuados son cualquiera de los que son fisiológicamente aceptables, p. ej. HCl, HBr, ácido sulfúrico, hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH.

La administración de polimorfo I de TMC278 como en la presente invención puede ser suficiente para tratar una infección por el VIH, a pesar de que en un cierto número de casos puede ser recomendable co-administrar otros inhibidores del VIH, tales como inhibidores del VIH de otras clases, en particular los seleccionados de NRTIs, PIs, inhibidores de fusión, inhibidores de integrasa e inhibidores de CCR5.

En determinados casos, el tratamiento de una infección por el VIH puede limitarse a sólo la administración de una composición en micropartículas o nanopartículas de polimorfo I de TMC278, es decir, en forma de monoterapia, sin la co-administración de inhibidores del VIH adicionales. Esta opción puede ser recomendada, por ejemplo, en los casos en los que carga viral sea relativamente baja, por ejemplo en los casos en los que la carga viral se

encuentre 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, al que se puede aludir como terapia de mantenimiento, se aplica después de un tratamiento inicial con una combinación de fármacos contra el VIH, en particular con cualquiera de las combinaciones de HAART durante un período de tiempo determinado hasta que la carga viral en el plasma sanguíneo alcance el nivel viral bajo antes mencionado.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de una composición en micropartículas o nanopartículas que comprende una cantidad anti-viralmente eficaz de Polimorfo I de TMC278, para la fabricación de un medicamento para la terapia de mantenimiento de un sujeto que está infectado con el VIH, en donde la composición se administra o se ha de administrar de manera intermitente a un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana o un año, o de una semana a dos años, o de un mes a tres meses, o en cualquiera de los otros intervalos de tiempo mencionados en esta memoria.

Esta invención proporciona también un método para el tratamiento a largo plazo de un paciente infectado con el VIH, comprendiendo dicho método

- (a) el tratamiento de dicho paciente con una combinación de inhibidores del VIH; seguido de
- (b) la administración intermitente de una composición en micropartículas o nanopartículas que comprende una cantidad anti-viralmente eficaz de polimorfo I de TMC278 según se especifica en esta memoria, en donde la composición se administra en un intervalo de tiempo que oscila entre una semana y un año, o entre un mes y tres meses, o en cualquiera de los otros intervalos de tiempo mencionados en esta memoria.

La presente invención concierne también a una composición en micropartículas o nanopartículas según se describe en esta memoria para uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de una infección por el VIH, y al uso de una composición en micropartículas o nanopartículas según se describe en esta memoria, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una infección por el VIH. La invención concierne, además, a un método para tratar a un sujeto infectado con el VIH, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición en micropartículas o nanopartículas según se describe en esta memoria.

El polimorfo I de TMC278 se puede utilizar solo o en combinación con otros agentes antivirales, en particular agentes anti-retrovirales. Así, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) polimorfo I de TMC278 y (b) uno o más de otros compuestos anti-retrovirales, en forma de un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento anti-VIH. Diferentes agentes se pueden combinar en un único preparado junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Así, la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo I de TMC278 y (b) uno o más de otros agentes anti-retrovirales.

Dichos otros compuestos anti-retrovirales comprenden cualesquiera compuestos anti-retrovirales tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfonormiato trisódico); inhibidores de transcriptasa inversa de los nucleósidos (NRTIs), p. ej. zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), amdoxovir (DAPD), elvucitabina (ACH-126, 443), AVX 754 ((-)-dOTC), fozivudina tidoxil (FZT), fosfazida, HDP-990003, KP-1461, MIV-210, racivir (PSI-5004), UC-781 y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa de los no nucleósidos (NNRTIs) tales como delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), dapivirina (TMC120), etravirina (TMC125), DPC-082, (+)- Calanolida A, BILR-355, y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleótidos (NtRTIs), p. ej. tenofovir ((R)-PMPA) y fumarato de tenofovir disoproxil (TDF), y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa que compiten con nucleótidos (NcRTIs), p. ej. los compuestos del documento WO 2004/046143; inhibidores de proteínas trans-activantes tales como inhibidores TAT, p. ej. RO-5-3335, BI-201 y similares; inhibidores de REV; inhibidores de proteasa, p.ej. ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378 o LPV), indinavir (IDV), amprenavir (APV o VX-478), TMC126, nelfinavir (NFV o AG-1343), atazanavir (BMS 232, 632), darunavir (TMC114), fosamprenavir (GW433908 o VX-175), brecanavir (GW-640385, VX-385), P-1946, PL-337, PL-100, tipranavir (TPV o PNU-140690), AG-1859, AG-1776, Ro-0334649 y similares; inhibidores de entrada que comprenden inhibidores de fusión (p. ej. enfuvirtida (T-20)), inhibidores de la fijación e inhibidores de co-receptores, comprendiendo estos últimos los antagonistas del CCR5 (p. ej. ancriviroc, CCR5mAb004, maraviroc (UK-427, 857), PRO-140, TAK-220, TAK-652, vicriviroc (SCH-D, SCH-417, 690)) y antagonistas de CXR4 (p. ej. AMD-070, KRH-27315), ejemplos de inhibidores de entrada son PRO-542, TNX-355, BMS-488, 043, BlockAide/CR™, FP 21399, hNM01, nonakina, VGV-1; un inhibidor de la maduración, por ejemplo, es PA-457; inhibidores de la integrasa viral, p. ej. raltegravir (MK-0518), elvitegravir (JTK-303 o GS-9137), BMS-

538, 158; ribozimas; inmunomoduladores; anticuerpos monoclonales; terapia génica; vacunas; siARNs; ARNs antisentido; microbicidas; inhibidores del dedo de zinc.

Tal como se utiliza en esta memoria, la palabra “sustancialmente” no excluye “completamente”, p. ej. una composición que está “sustancialmente exenta” de Y puede estar completamente exenta de Y. En caso necesario, la palabra “sustancialmente” se puede omitir de la definición de la invención. El término “aproximadamente” en relación con un valor numérico quiere dar a entender que tiene su significado habitual en el contexto del valor numérico. En caso necesario, la palabra “aproximadamente” se puede reemplazar por el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$. Todas las referencias citadas en esta memoria se incorporan como referencia en su totalidad.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de polimorfo I de TMC278

Polimorfo I de TMC278 se preparó disolviendo aproximadamente 4,2 g de TMC278 en 500 ml de 2-propanona, al tiempo que se agitaba y calentaba la disolución hasta la temperatura de reflujo, hasta obtener una disolución transparente. Después de filtrar esta disolución transparente, ésta se enfrió por debajo de 0°C en un baño de etanol y hielo seco (CO₂ sólido). El disolvente se evaporó hasta obtener un precipitado. Los cristales obtenidos se secaron durante una noche bajo vacío a la temperatura ambiente.

Ejemplo 2: Espectrometría infrarroja (IR) dispersión de KBr

Polimorfo I de TMC278 se mezcló con haluro de metal alcalino y se prensó para formar un gránulo.

aparato:	espectrofotómetro IR a transformada de Fourier (FTIR) Nicolet Magna 560™
número de barridos:	32
resolución:	1 cm ⁻¹
intervalo de longitudes de onda:	4000 a 400 cm ⁻¹
corrección de la línea base:	sí
detector:	DTGS con ventanas de KBr
separador de haces:	Ge sobre KBr
haluro de metal alcalino:	KBr

Polimorfo I de TMC278 se caracterizaba por un espectro de FTIR con bandas de absorción típicas a aproximadamente 3348, 3274, 2217, 2209, 1477 y 1334 cm⁻¹. Bandas de absorción adicionales se observaron a 3190, 1611, 1523, 1509, 1102, 970, 963, 829 y 820 cm⁻¹. Véase la Figura 1.

Polimorfo II de TMC278 se caracterizaba por un espectro de FTIR con bandas de absorción típicas a aproximadamente 3316, 2223, 2215, 1483 y 1325 cm⁻¹. Bandas de absorción adicionales se observaron a 3201, 1617, 1516, 1505, 1303, 1106 y 967 cm⁻¹. Véase la Figura 5.

Todos los valores arriba mencionadas para las bandas de absorción son ± 2 cm⁻¹.

Ejemplo 3: XRD de polvo

Se llevaron a cabo análisis de difracción de rayos X (XRPD) de polvo en un difractómetro Philips X'PertPRO MPD PW3050/60, con generador PW3040. El instrumento estaba equipado con un tubo de rayos X de Cu LFF PW3373/00. Polimorfo I de TMC278 se dispersó sobre un porta-muestras de fondo cero.

Los parámetros del instrumento eran los siguientes:

tensión del generador:	45 kV
amperaje del generador:	40 mA
geometría:	Bragg-Brentano
fase:	fase del centrifugador

Las condiciones de medición eran las siguientes:

modo de barrido:	continuo
intervalo de barrido:	3 a 50° 2θ

	tamaño de paso:	0,01675°/paso
	tiempo de recuento:	60,59 s/paso
	tiempo de revolución del concentrador:	1 s
	tipo de radiación:	CuK α
5	longitud de onda de la radiación:	1,54056 Å

	<i>Trayectoria del haz incidente</i>	<i>Trayectoria del haz difractado</i>
	rendija de divergencia program.: 15 mm	escudo antidispersión largo: +
	rendija Soller: 0,04 rad	rendija Soller: 0,04 rad
10	máscara del haz: 15 mm	filtro de Ni: +
	rendija anti-dispersión: 1°	detector: X'Ceerator
	cuchilla del haz: +	

15 El polimorfo I de TMC278 se caracterizaba por picos de difracción principales en las posiciones dos-teta $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $24,2^\circ \pm 0,2^\circ$. El polimorfo I de TMC278 se caracterizaba adicionalmente por picos de difracción de rayos X de polvo en las posiciones dos-teta $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $27,6^\circ \pm 0,2^\circ$. Véase la Figura 2.

20 El polimorfo II de TMC278 se caracterizaba por picos de difracción principales en las posiciones dos-teta $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $27,9^\circ \pm 0,2^\circ$. El polimorfo II de TMC278 se caracterizaba adicionalmente por picos de difracción de rayos X de polvo en las posiciones dos-teta $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $24,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Véase la Figura 6.

25 Los picos en los espectros de XRD pueden mostrar variaciones de intensidad debido a un cierto número de razones, la más importante debido al historial de tratamiento de la muestra.

Ejemplo 4: Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

30 Aproximadamente 3 mg de Polimorfo I de TMC278 se transfirieron a una bandeja de muestras de aluminio estándar de TA-Instruments. La bandeja de muestras se cerró con la cubierta apropiada y la curva DSC se registró en un MTDSC de TA-Instruments Q1000 equipado con una unidad de refrigeración RCS. Se utilizaron los siguientes parámetros:

	temperatura inicial:	25°C
	tasa de calentamiento:	10°C/min
35	temperatura final:	280°C
	flujo de nitrógeno:	30 ml/min

40 La fusión de polimorfo I de TMC278 se produjo a $257,5^\circ\text{C}$ (máximo del pico) con un calor de fusión de 122 J/g. Véase la Figura 3.

La fusión de polimorfo II de TMC278 se produjo a $234,2^\circ\text{C}$ (máximo del pico) con un calor de fusión de 153 J/g, seguido de una conversión polimórfica de polimorfo II en polimorfo I. Debido a la conversión que se producía, el DSC no era adecuado para la determinación de la composición polimórfica de TMC278. Véase la Figura 7.

Ejemplo 5: Disolución intrínseca

50 Se utilizó una estación de ensayo de disolución Hanson Research SR6™, equipada con un aparato de disolución USP 2 como paleta y un porta-comprimidos de poli(tetrafluoroetileno) (PTFE). Se utilizó la espectrometría UV para determinar la concentración de TMC278 en disolución. El análisis UV se llevó a cabo en un espectrofotómetro Agilent 8453™ utilizando una cubeta de 2 ml. Se registró una sola medición de longitud de onda a 266 nm con un análisis de un solo componente (SCA – siglas en inglés), una medición de un solo componente.

Formación de comprimidos

55 Aproximadamente 125 mg del compuesto se pesaron en un molde con un diámetro de 0,8 cm. Se preparó un comprimido con una prensa Specca que impone una presión de 1 tonelada para la formación de comprimidos. La superficie específica del comprimido era $0,5026\text{ cm}^2$. El comprimido se adhirió al porta-comprimidos de PTFE.

Disolución de referencia para el análisis UV

60

21,8 mg de TMC278 se pesaron en un matraz aforado de 25 ml. El producto se disolvió en una mezcla 1:1,5 de tetrahidrofurano/metanol. Una parte alícuota de 1 ml se transfirió a un matraz aforado de 200 ml y se diluyó hasta la marca utilizando HCl 0,01 N. La concentración de la disolución de referencia era 0,4364 mg/ml.

5 Disolución

Los porta-comprimidos con los comprimidos se colocaron en un baño de disolución USP2. Los recipientes contenían 500 ml de HCl 0,01N/metanol 1:1 y se controlaron termostáticamente a 37°C. Las paletas se utilizaron con una velocidad de rotación de 150 rpm (revoluciones por minuto). Una muestra se retiró cada 10 minutos, y la concentración se determinó con espectrometría de UV. La pendiente se calculó sobre los puntos de medición entre 0 y 60 minutos. La pendiente se expresó como % de mg/minuto. Se calculó la tasa de disolución intrínseca (IDR – siglas en inglés), expresada como mg/(cm² x min).

Disolución intrínseca

15 La tasa de disolución intrínseca media de polimorfo I de TMC278 era 0,3362. Las gráficas de disolución de polimorfo I de TMC278 se presentan en la Figura 4.

	Polimorfo I de TMC278	
	pendiente	mg(cm ² /min)
Muestra 1	0,0358	0,3559
Muestra 2	0,0353	0,3508
Muestra 3	0,0309	0,3074
Muestra 4	0,0347	0,3447
Muestra 5	0,0343	0,3417
Muestra 6	0,0319	0,3169
Media	0,0338	0,3362

La pendiente se calculó de 0 a 60 min.

20 La tasa de disolución intrínseca media de polimorfo II era de 0,2886. Las gráficas de disolución de polimorfo II de TMC278 se presentan en la Figura 8.

	Polimorfo II de TMC278	
	Pendiente	mg(cm ² /min)
Muestra 1	0,0283	0,2819
Muestra 2	0,0281	0,2795
Muestra 3	0,0290	0,2886
Muestra 4	0,0305	0,3035
Muestra 5	0,0288	0,2861
Muestra 6	0,0294	0,2921
Media	0,0290	0,2886

La pendiente se calculó de 0 a 60 min.

25 Solubilidad

La siguiente tabla muestra la solubilidad de polimorfo I de TMC278 en tampón pH 4, tampón pH 2 y HCl 0,01 N.

Medio	Polimorfo I de TMC278	
	Solubilidad mg/100 ml	pH
Tampón pH 4	0,07	4,0
Tampón pH 2	0,64	2,1
HCl 0,01N	4,1	2,1

30 La solubilidad de polimorfo II de TMC278 en tampón pH 4, tampón pH 2 y HCl 0,01 N se presenta en la siguiente tabla.

Polimorfo II de TMC278		
Medio	Solubilidad mg/100 ml	pH
Tampón pH 4	0,03	4,0
Tampón pH 2	0,64	2,1
HCl 0,01N	1,9	2,1

Ejemplo 6: Preparación de nanosuspensiones de polimorfo I de TMC278

- 5 Botellas de vidrio de 250 ml y perlas de ZrO₂, utilizadas como medios de molienda, se esterilizan en un autoclave. Cinco gramos de la sustancia farmacológica se disponen en una botella de vidrio de 250 ml junto con una disolución de 1,25 g de Pluronic F108 en 60 ml de agua para inyección. Se añaden 300 g de perlas de ZrO₂ con un tamaño de partícula medio de 500 µm, y la botella se coloca en un molino de rodillos. La suspensión se microniza a 100 rpm durante 72 h. Al término del proceso de molienda, la nanosuspensión concentrada se retira con una jeringa y se introduce en viales. La formulación resultante es Fórmula 1 en la siguiente tabla. La determinación de la concentración se hace mediante HPLC/UV. Se realiza una dilución hasta una concentración final de 25 mg/ml de TMC278. La suspensión resultante se protege de la luz.

- 15 Utilizando procesos similares se preparan las Formulaciones 2, 3 y 4. Éstas se titulan con una disolución de hidróxido de sodio 1 N hasta un pH de aproximadamente 7. En las Formulaciones 2, 3 y 4, el Lipoid™ EPG se solubiliza en el Tween™ 80.

Ingrediente	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Polimorfo I de TMC278	5 g	300 mg	300 mg	300 mg
Pluronic™ F108	1,25 g	-	-	-
Tween™ 80	-	75 mg	75 mg	75 mg
Lipoid™ EPG	-	9,375 mg	9,375 mg	9,375 mg
Glucosa	-	50 mg	50 mg	50 mg
NaH ₂ PO ₄ 1 ac.	-	-	2 mg	2 mg
ácido cítrico 1 ac.	-	-	-	1 mg
NaOH 1 N	-	a pH 6,72	a pH 6,98	a pH 6,99

- 20 El siguiente estudio compara la cinética en plasma de TMC278 después de inyección intramuscular (IM) o subcutánea única de una nanosuspensión (Fórmula 1, véase antes) a razón de 5 mg/kg en perros beagle machos.

- 25 Se utilizan cuatro perros beagle machos sanos, con pesos corporales que oscilan entre 8 y 16 kg al comienzo del estudio. Los perros se identifican mediante un número tatuado en la oreja. A dos perros se les dosifica por vía intramuscular (IM) en el músculo bíceps femoral izquierdo y derecho. A dos perros se les dosifica por vía subcutánea (SC) en la región toracal izquierda y derecha. El volumen de inyección es 2 x 0,1 ml/kg en todos los grupos de tratamiento. Se utiliza una aguja de 20 G.

- 30 Muestras de sangre de 3 ml se toman de la vena yugular izquierda de todos los perros el día 0 a las 0 h (pre-dosis), a los 20 min, 1 h, 3 h, 8 h y 24 h post-dosis y, además, en los días 2, 3, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 27, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 y 92 a aproximadamente las 8 a.m. Las muestras de sangre se colocan sobre EDTA (EDTA Vacuette Greiner, Nº de Cat. 454086, Greiner Labortechnik N.V.). En el espacio de 2 h de muestreo de sangre, las muestras se centrifugan a la temperatura ambiente a aproximadamente 1900x g durante 10 minutos para permitir la separación del plasma, y el plasma se transfiere inmediatamente a un segundo tubo y se almacena en el congelador en el espacio de 2 h después del comienzo de la centrifugación. Muestras de plasma se analizan individualmente para TMC278 por medio de un método LC-MS/MS validado.

tamaño de partículas eficaz medio de polimorfo I de micropartículas o nanopartículas de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo está en el intervalo de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 250 nm.

5 11.- Una composición en micropartículas o nanopartículas según se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de polimorfo I de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo se calcula sobre una base de una dosis de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo que oscila entre 0,5 mg/día y aproximadamente 50 mg/día.

10 12.- Una composición en micropartículas o nanopartículas según se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de polimorfo I de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo se calcula sobre una base de una dosis de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo que oscila entre aproximadamente 5 mg/día y aproximadamente 50 mg/día.

15 13.- Una composición en micropartículas o nanopartículas según se define en la reivindicación 5, que comprende en peso, basado en el volumen total de la composición:

- 20 (a) de 3% a 50% (p/v), o de 10% a 40% (p/v), o de 10% a 30% (p/v) de polimorfo I de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo;
- (b) de 0,5% a 10%, o de 0,5% a 2% (p/v) de un agente humectante;
- (c) de 0% a 10%, o de 0% a 5%, o de 0% a 2%, o de 0% a 1% de uno o más agentes tampón;
- (d) de 0% a 10%, o de 0% a 6% (p/v) de un agente isotonzante;
- 25 (e) de 0% a 2% (p/v) de conservantes; y
- (f) agua para inyección c. s. hasta 100%.

14.- El uso de una composición en micropartículas o nanopartículas según se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13 para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por el VIH.

30 15.- El uso de una composición en micropartículas o nanopartículas según se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, para la fabricación de un medicamento para la prevención de una infección por el VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH.

35 16.- El uso de la reivindicación 14 ó 15, en donde la composición se administra o se ha de administrar intermitentemente a un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o de una semana a dos años.

40 17.- El uso de la reivindicación 14 ó 15, en donde la composición se administra o se ha de administrar intermitentemente a un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un mes, o en el intervalo de un mes a tres meses, o en el intervalo de tres meses a seis meses.

18.- El uso de la reivindicación 17, en donde la composición se administra o se ha de administrar intermitentemente una vez cada mes.

45 19.- El uso de la reivindicación 17, en donde la composición se administra o se ha de administrar intermitentemente una vez cada tres meses.

50 20.- El uso de la reivindicación 14 ó 15, en donde la cantidad eficaz de polimorfo I de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo en la composición se selecciona de modo que la concentración en plasma sanguíneo de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo se mantiene a un nivel que oscila entre aproximadamente 20 ng/ml y aproximadamente 90 ng/ml.

55 21.- Una composición farmacéutica sólida según la reivindicación 4 en forma de un comprimido o cápsula.

22.- Una composición farmacéutica sólida según la reivindicación 21, que contiene de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg de polimorfo I de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo.

60 23.- Una composición farmacéutica sólida según la reivindicación 4, que comprende:

- 5
- (a) de 5 a 50% de polimorfo I de (E) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrilo;
 - (b) de 0,01 a 5% de un agente humectante;
 - (c) de 40 a 92% de un diluyente;
 - (d) de 0 a 10% de un polímero;
 - (e) de 2 a 10% de un desintegrante;
 - (f) de 0,1 a 5% de un deslizante;
 - (g) de 0,1 a 1,5% de un lubricante.

Figura 1: Espectrometría infrarroja, dispersión de KBr polimorfo I de TMC278

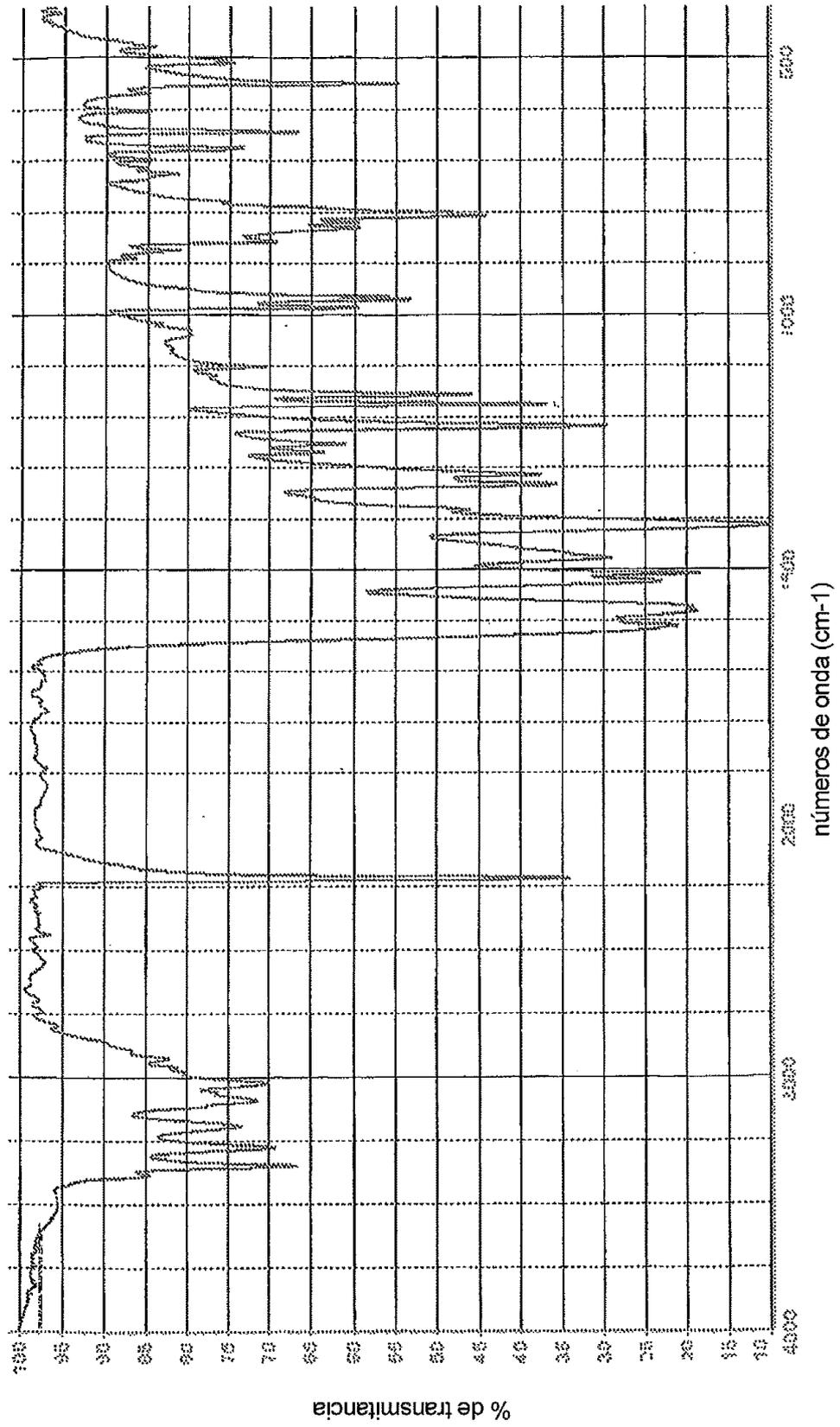


Figura 2: Modelo de XRD de polvo de polimorfo I de TMC278

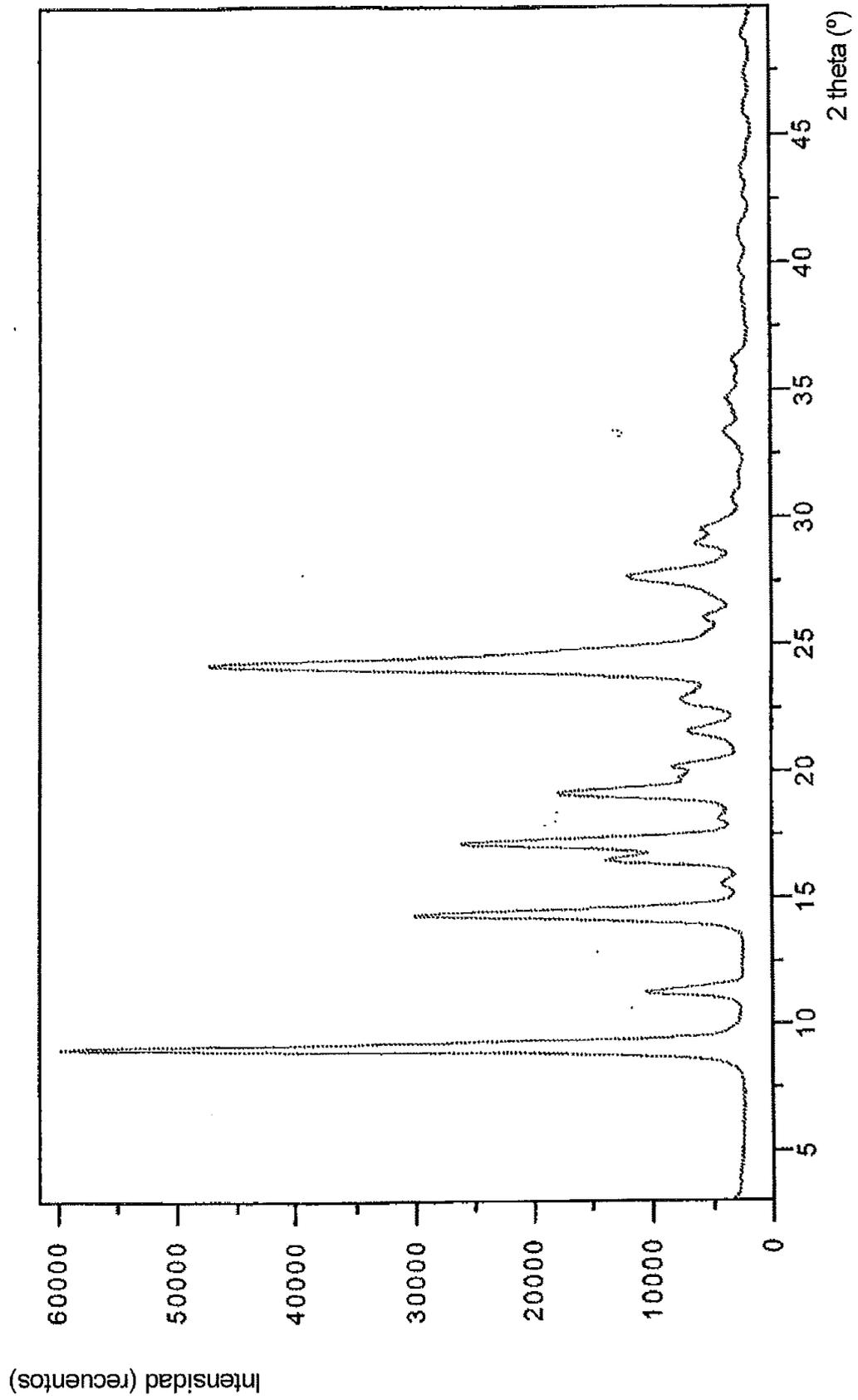
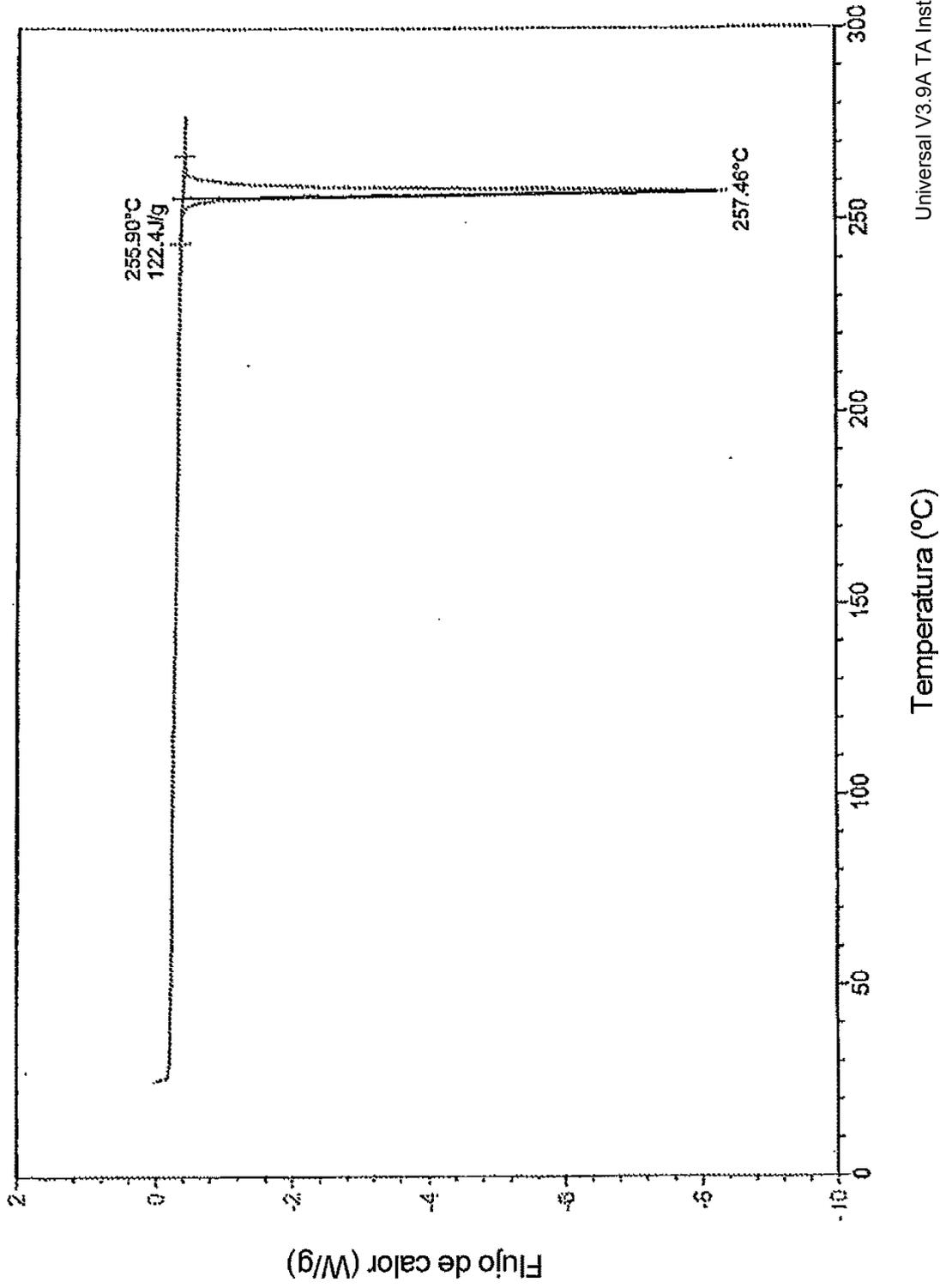


Figura 3: Calorimetría diferencial de barrido (DSC); polimorfo I de TMC278



Universal V3.9A TA Instrumetros

Figura 4: Gráfica de disolución de polimorfo I de TMC278

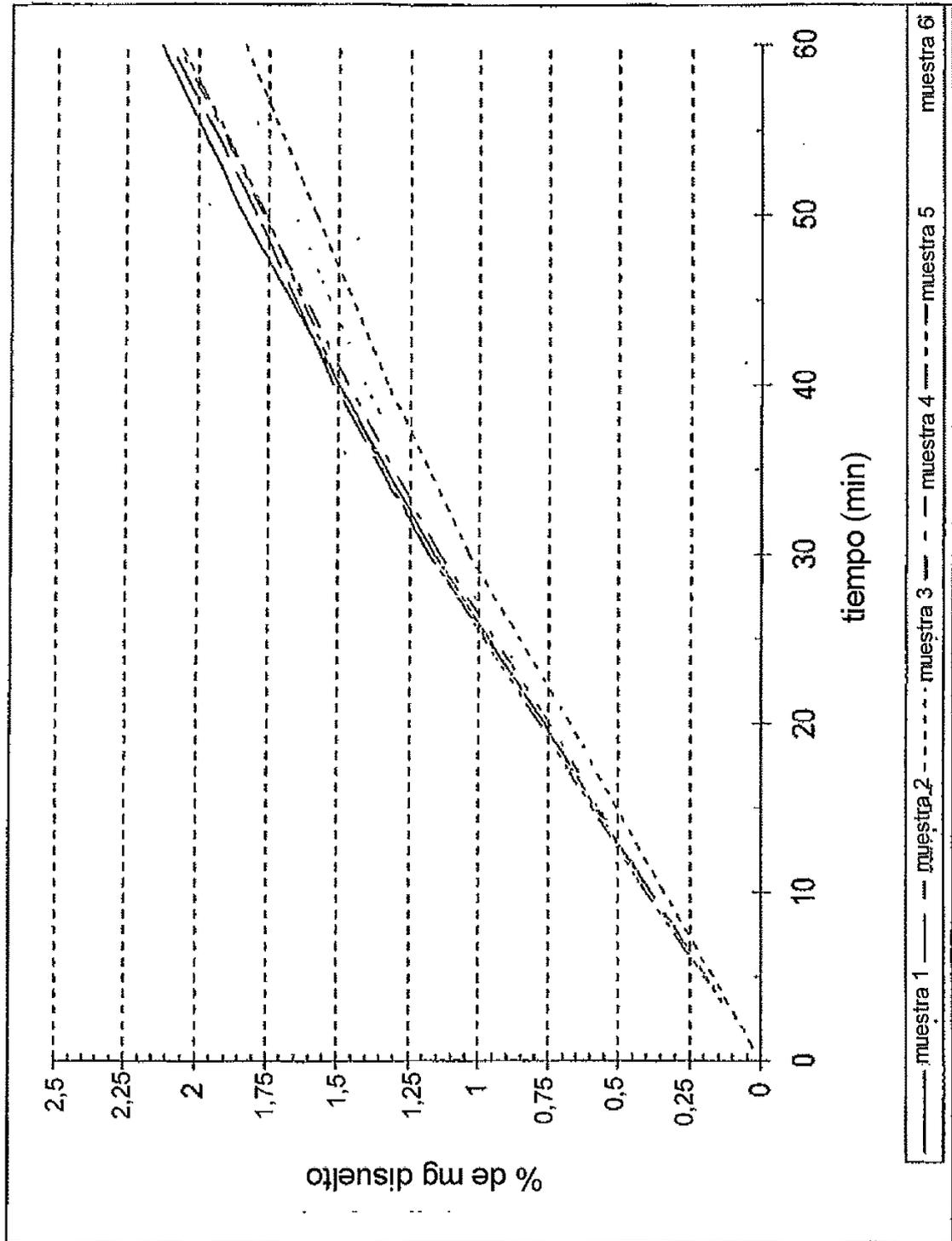


Figura 5: Espectrometría infrarroja, dispersión de KBr polimorfo II de TMC278

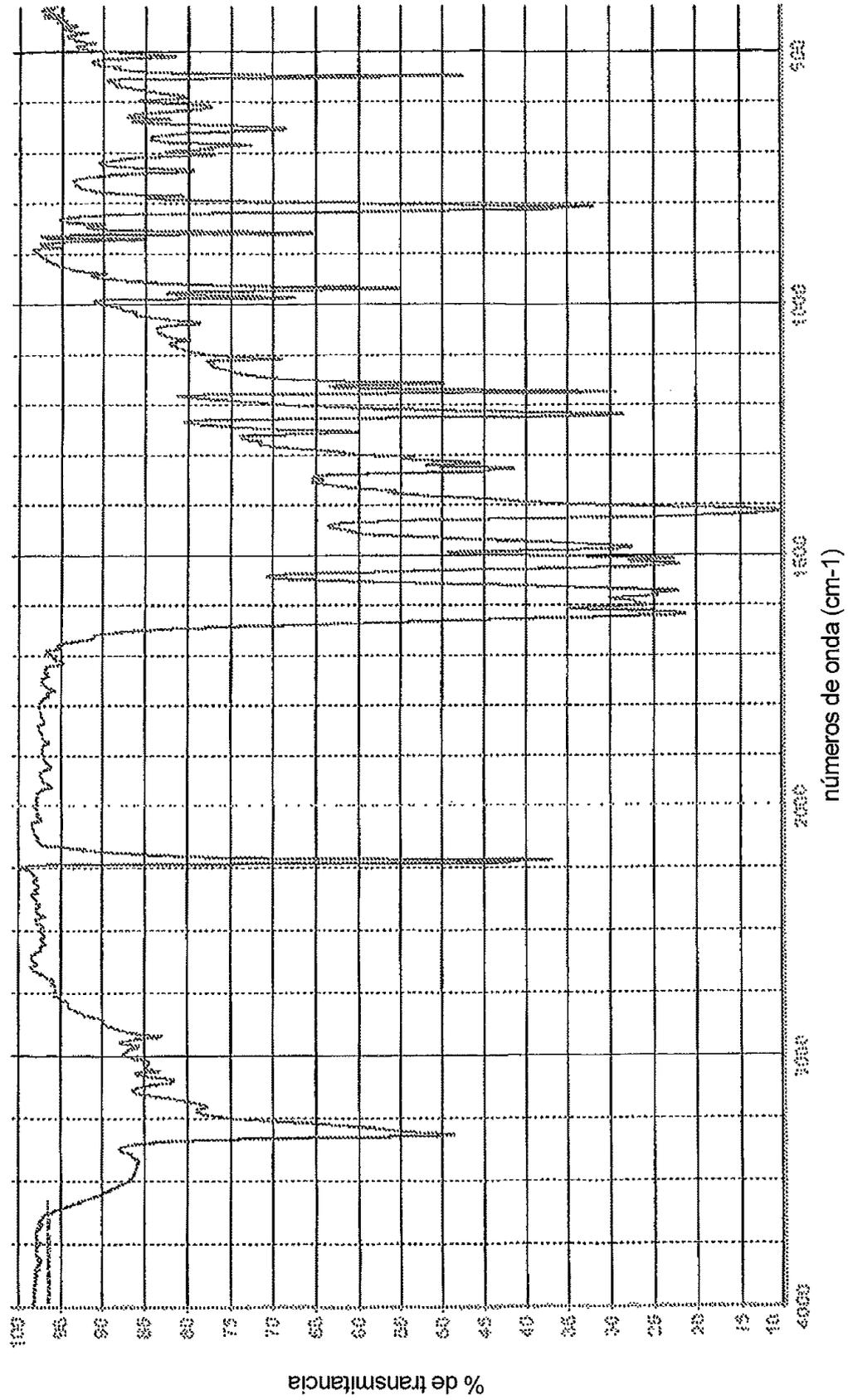


Figura 6: Modelo de XRD de polvo de polimorfo II de TMC278

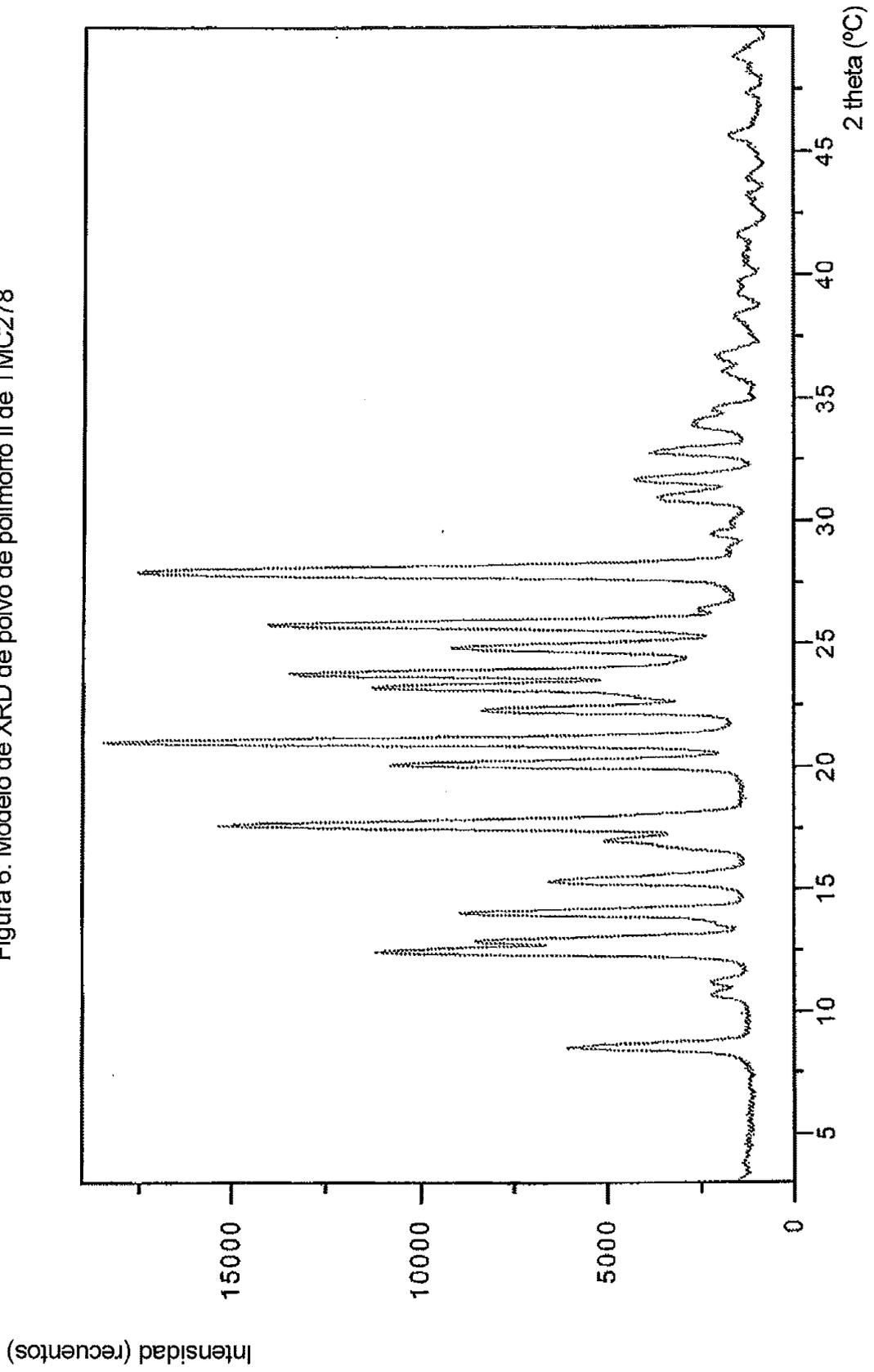
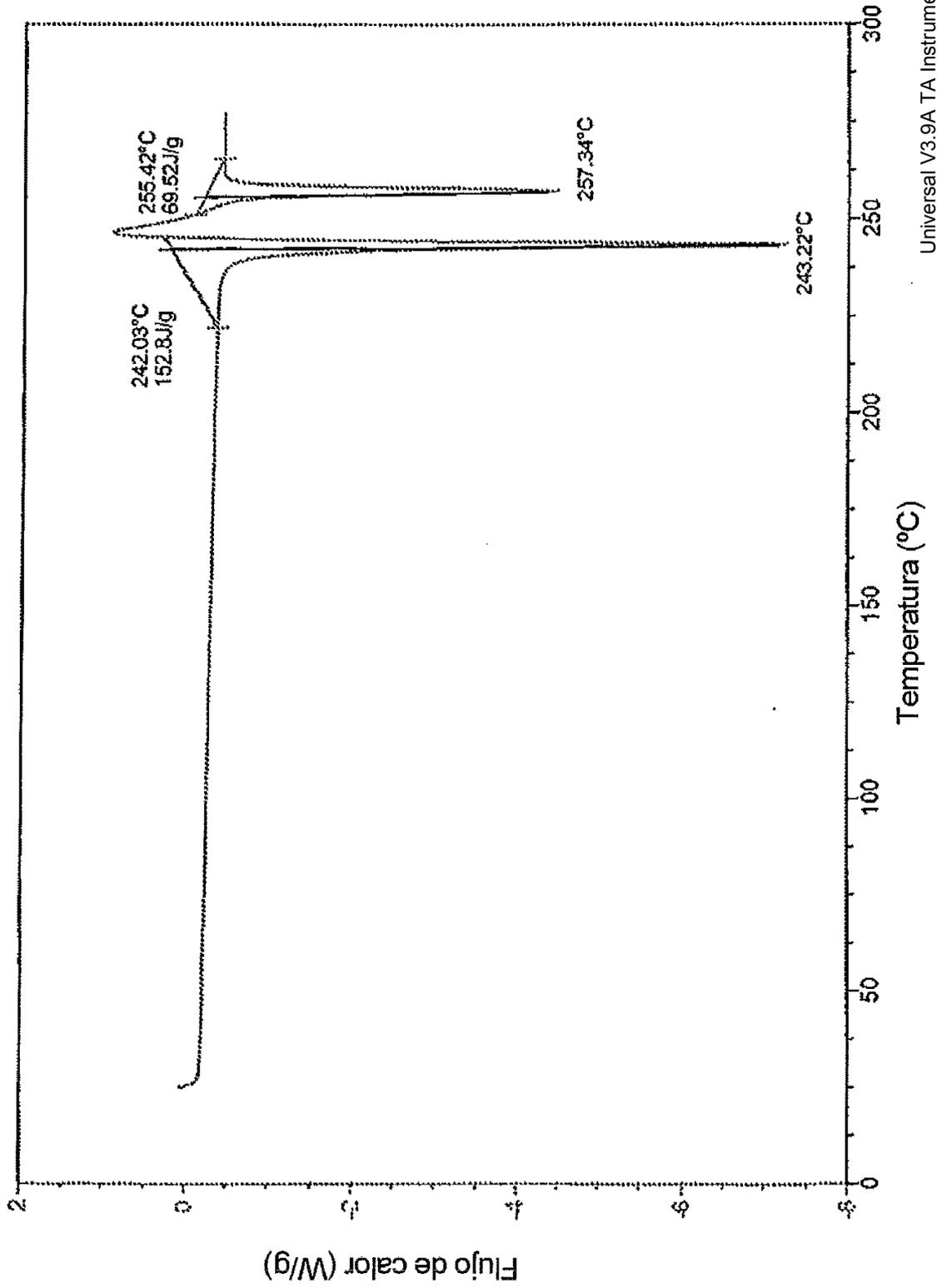


Figura 7: Calorimetría diferencial de barrido (DSC): polimorfo II de TMC278



Universal V3.9A TA Instrumetros

Figura 8: Gráfica de disolución de polimorfo II de TMC278

