

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 941**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2010 E 10762626 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2480220**

54 Título: **Tratamiento y prevención de infección por el VIH**

30 Prioridad:

22.09.2009 EP 09170916

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

09.03.2015

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**BAERT, LIEVEN ELVIRE COLETTE y
KRAUS, GUENTER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 530 941 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 y prevención de infección por el VIH

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento a largo plazo de infección por el VIH administrando intermitentemente una formulación parenteral que comprende brecanavir a intervalos de tiempo relativamente largos. La presente invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas para administración parenteral, que comprenden micro- o nanopartículas de brecanavir, suspensas en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento y la profilaxis de infección por el VIH.

Antecedentes de la invención

15 El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), conocida como la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sigue siendo un reto médico importante. El VIH puede evadir la presión inmunológica, adaptarse a una variedad de tipos de células y condiciones de crecimiento y desarrollar resistencia contra las farmacoterapias actualmente disponibles. Lo último incluye inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NtRTI), inhibidores de la proteasa del VIH (PI) y los inhibidores de la fusión más recientes (también conocidos como inhibidores de la entrada).

Aunque son eficaces en suprimir el VIH, cada uno de estos fármacos, cuando se usa solo, se enfrenta a la aparición de mutantes resistentes. Esto condujo a la introducción de terapia de combinación de varios agentes antirretrovirales que normalmente tienen un perfil de actividad diferente. En particular, la introducción de "HAART" (terapia antirretroviral altamente activa) produjo una sorprendente mejora en la terapia antirretroviral, conduciendo a una gran reducción en la morbilidad y mortalidad asociada al VIH. Las actuales pautas para la terapia antirretroviral recomendaron tal pauta de terapia de combinación triple incluso para el tratamiento inicial. Sin embargo, ninguna de las farmacoterapias actualmente disponibles puede erradicar completamente el VIH. Incluso la HAART puede enfrentarse a la aparición de resistencia, frecuentemente debido al no cumplimiento terapéutico y no persistencia con la terapia antirretroviral. En estos casos, la HAART puede hacerse de nuevo eficaz reemplazando uno de sus componentes con uno de otra clase. Si se aplica correctamente, el tratamiento con combinaciones de HAART puede suprimir el virus durante muchos años, hasta décadas, a un nivel al que ya no puede producir el brote del SIDA.

35 Una clase de fármacos contra el VIH usada frecuentemente en HAART es la de los PI, varios de los cuales están actualmente en el mercado y varios otros están en diversos estados de desarrollo. Un PI que ha estado en desarrollo es el compuesto *N*-[(2*S*,3*R*)-4-(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil-(2-metilpropil)-amino)-3-hidroxi-1-[4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]fenil]butan-2-il]-carbamato de [(3*R*,3*aS*,6*aR*)-2,3,3*a*,4,5,6*a*-hexahidro-furo[5,4-*b*]furan-3-ilo], también llamado *N*-(3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-il-oxicarbonil-, (4*S*,5*R*)-4-[4-(2-metil-tiazolo-4-metiloxi)-bencil]-5-7-butyl-[(3,4-metilendioxi-fenil)sulfonil]-aminometil-2,2-dimetil-oxazolidina (CAS 313682-08-5), genéricamente denominado brecanavir. Aunque este compuesto mostró una marcada actividad contra el VIH no mutado, además de contra variantes mutadas, el desarrollo se suspendió debido a cuestiones insuperables referentes a la formulación.

45 Debido a sus propiedades farmacocinéticas y la necesidad de mantener los niveles en plasma por encima de un nivel mínimo, la mayoría de los fármacos antirretrovirales requiere la administración frecuente de dosis relativamente altas. El número y/o volumen de formas de dosificación que necesitan administrarse se denominan comúnmente la "carga de pastillas". No es deseable una alta carga de pastillas por muchos motivos, tales como la frecuencia de ingestión, frecuentemente combinado con el inconveniente de tener que tragar formas de dosificación grandes, además de la necesidad de guardar y transportar un gran número o volumen de pastillas. Una alta carga de pastillas aumenta el riesgo de que los pacientes no se tomen su dosis entera, dejando así de cumplir la pauta de dosificación recetada. Además de reducir la eficacia del tratamiento, esto también conduce a la aparición de resistencia viral. Los problemas asociados a una alta carga de pastillas se multiplican si un paciente debe tomar una combinación de diferentes agentes antirretrovirales.

55 Por tanto, se desearía proporcionar terapia inhibidora del VIH que redujera la carga de pastillas porque implica la administración de formas de dosificación de tamaño relativamente pequeño y adicionalmente no requiere dosificación frecuente. Sería atractivo proporcionar terapia antirretroviral que implicara la administración de formas de dosificación a intervalos de tiempo prolongados tales como dos semanas o más, o incluso un mes o más.

60 La administración por vía oral de brecanavir sin un agente que tenga un efecto positivo sobre el metabolismo y/o la farmacocinética del fármaco para mejorar la biodisponibilidad tal como, por ejemplo, de ritonavir produjo exposiciones a brecanavir que se predijo que eran insuficientes para inhibir virus resistentes a PI basándose en datos *in vitro*. La co-administración de brecanavir con ritonavir, sin embargo, aumentó significativamente el área de brecanavir en plasma bajo la curva de concentración-tiempo y la concentración máxima, alcanzando concentraciones de brecanavir que se predijo que inhibirían el VIH resistente a PI (Antimicrob. Agents Chemother.

50: 2201-2206). El compuesto brecaonavir, su actividad farmacológica, además de varios procedimientos para su preparación, se han descrito en el documento WO 2000/076961. La co-administración de ritonavir no solo se añade a la carga de pastillas, sino que el propio ritonavir también afecta la eficacia de numerosas otras medicaciones, dificultando saber cómo administrarlas simultáneamente. Además, puede producir un gran número de efectos secundarios solo.

Por tanto, el proporcionar terapia basada en brecaonavir sin la necesidad de co-administrar ritonavir sería una meta deseable, ya que la terapia se simplifica y se eliminan los efectos secundarios de la administración de ritonavir.

El VIH nunca puede erradicarse completamente, de manera que las personas infectadas por el VIH plantean un riesgo continuo de infectar a otras. Después de la infección inicial, se necesita mucho tiempo antes del brote de los primeros síntomas del SIDA. Las personas pueden vivir durante años con la infección sin experimentar ningún efecto de ella, no siendo así conscientes del riesgo de transferir adicionalmente el virus a otros. Por tanto, la prevención de la transmisión del VIH es crucial. La prevención se basa actualmente en evitar la transmisión por contactos sexuales, en particular mediante el uso de preservativos en poblaciones en riesgo de ser infectadas, monitorizando cuidadosamente muestras de sangre para la presencia del VIH y evitando el contacto con sangre de sujetos posiblemente infectados.

A pesar de estas medidas, siempre hay un riesgo inminente de que se infecten individuos que están en contacto con personas infectadas por el VIH. Esto es en particular el caso de aquellos que proporcionan asistencia médica a pacientes infectados o pacientes en riesgo de ser infectados tales como médicos, enfermeras o dentistas. Otro grupo de individuos en riesgo son bebés lactantes cuya madre está infectada o en riesgo de infectarse, especialmente en países en desarrollo en los que las alternativas a la lactancia materna son menos obvias.

Por tanto, existe la necesidad de medios adicionales que proporcionen prevención contra la transmisión del VIH. Hay una necesidad particular de medios de prevención eficaces que sean fáciles de aplicar. El proporcionar tales medios de prevención es otro objetivo de la presente invención.

Ahora se ha encontrado que la administración intermitente de formulaciones parenterales de brecaonavir a intervalos de tiempo de dos semanas o más, tales como hasta un año, produce niveles en plasma que son adecuados en proporcionar prevención eficaz de la infección por el VIH o supresión eficaz de la infección por el VIH. Esto permite un número reducido de administraciones, siendo así beneficioso en términos de carga de pastillas y cumplimiento del paciente con el fármaco. Una ventaja adicional es que no necesita co-administrarse agente adicional que tenga un efecto positivo sobre el metabolismo y/o la farmacocinética del fármaco en cuanto a mejorar la biodisponibilidad, tal como ritonavir, reduciéndose así de nuevo la carga de pastillas, además de evitándose los efectos secundarios asociados a la administración de ritonavir.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere al uso de una formulación parenteral que comprende una cantidad antiviralmente eficaz de brecaonavir o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, para la fabricación de un medicamento para la prevención de la transmisión de la infección por el VIH, o para el tratamiento de un sujeto infectado por el VIH, en el que la formulación se administra o va a administrarse intermitentemente, por inyección subcutánea o intramuscular, en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas a un año.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para prevenir la transmisión de la infección por el VIH, o para tratar un sujeto infectado por el VIH, comprendiendo dicho procedimiento la administración de una formulación parenteral que comprende una cantidad antiviralmente eficaz de brecaonavir o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, en el que la formulación se administra intermitentemente, por inyección subcutánea o intramuscular, en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas a un año.

En una realización, la invención se refiere a un uso o un procedimiento como se ha especificado en el presente documento, en el que la formulación parenteral se administra o va a administrarse en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas 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.

En otra realización, la invención se refiere a un uso o un procedimiento como se ha especificado en el presente documento, en el que la formulación parenteral se administra o va a administrarse una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada tres meses.

Un aspecto de la presente invención se refiere al hecho de que las formulaciones parenterales pueden administrarse sin un agente que tenga un efecto positivo sobre el metabolismo del fármaco y/o la farmacocinética en cuanto a mejorar la biodisponibilidad, concretamente ritonavir.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración por inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de brecanavir o una sal del mismo, en forma de una suspensión de micro- o nanopartículas, que comprende:

- 5 (a) brecanavir o una sal en forma de micro- o nanopartículas, que tiene un modificador superficial adsorbido a la superficie de las mismas; y
- (b) un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable; en el que se suspende el principio activo brecanavir.

10 La invención se refiere adicionalmente a un procedimiento de tratamiento de un sujeto infectado por el VIH, comprendiendo dicho procedimiento la administración, por inyección intramuscular o subcutánea, de una composición farmacéutica de cantidad antirretroviral eficaz como se ha especificado anteriormente o más adelante. O, alternativamente, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se ha especificado anteriormente o más adelante, para la fabricación de un medicamento para tratar infección por el VIH. En una realización, la composición es para el tratamiento a largo plazo de infección por el VIH.

15 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento a largo plazo de un sujeto infectado por el VIH, comprendiendo dicho procedimiento la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se ha especificado anteriormente o más adelante, para administración por inyección intramuscular o subcutánea; en el que la composición se administra o va a administrarse intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas a un año, o dos semanas a un año. O, alternativamente, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se ha especificado anteriormente o más adelante, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento a largo plazo de un sujeto infectado por el VIH, para administración por inyección intramuscular o subcutánea, en el que la composición se administra o va a administrarse intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas a un año, o dos semanas a dos años.

20 La invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la prevención de infección por el VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad, eficaz en prevenir la infección por el VIH, de una composición farmacéutica como se ha especificado anteriormente o como se especifica adicionalmente más adelante, a dicho sujeto. O alternativamente, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se ha especificado anteriormente o como se especifica adicionalmente más adelante para la fabricación de un medicamento para la prevención de infección por el VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH.

30 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la prevención a largo plazo de infección por el VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se ha especificado anteriormente o como se especifica adicionalmente más adelante, en el que la composición se administra o va a administrarse intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas a un año, o dos semanas a dos años.

35 La presente invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica como se ha especificado anteriormente o como se especifica adicionalmente más adelante, para la fabricación de un medicamento para la prevención a largo plazo para la prevención a largo plazo de infección por el VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH, en el que la composición se administra o va a administrarse intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas a un año o dos semanas a dos años.

40 En una realización, la invención se refiere a un uso o un procedimiento como se ha especificado en el presente documento, en el que la composición farmacéutica se administra o va a administrarse en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas 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.

45 En otra realización, la invención se refiere a un uso o un procedimiento como se ha especificado en el presente documento, en el que la composición farmacéutica se administra o va a administrarse una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada dos meses, o una vez cada tres meses.

50 Otras composiciones farmacéuticas, procedimientos de tratamiento o prevención, además de usos para la fabricación de medicamentos basados en estas composiciones, se describirán más adelante.

60 Descripción de las figuras

- Figura 1: Concentración en plasma individual (ng/ml) frente a los perfiles de tiempo tras la dosificación intravenosa de una disolución de brecanavir en ratas a 2 mg/kg.
- Figura 2: Concentraciones en plasma individuales y medias de brecanavir tras una única inyección subcutánea de una disolución de brecanavir a ratas a 16 (Δ) y 56 mg/kg (\circ).
- 65 Figura 3: Perfiles de concentración en plasma individual-tiempo de brecanavir tras una única inyección intramuscular (\circ) y subcutánea (Δ) en ratas de

- A. Microsuspensión de brecaonavir-Tween20 (62,5 mg/ml) a 50 mg/kg;
- B. Nanosuspensión de brecaonavir-Tween20 (100 mg/ml) a 50 mg/kg;
- C. Nanosuspensión de brecaonavir-F108 (100 mg/ml) a 50 mg/kg;
- D. Nanosuspensión de brecaonavir-Tween20 (200 mg/ml) a 50 mg/kg.

5 Figura 4: Perfiles de concentración en plasma individual-tiempo de brecaonavir en conejos tras una única dosis intramuscular de 50 mg/animal de una nanosuspensión de Tween20 (100 mg/ml).

Descripción adicional de la invención

10 Puede usarse brecaonavir en forma de base o como una forma de sal farmacéuticamente aceptable, tal como una forma de sal de adición de ácido. Las sales de adición farmacéuticamente aceptables pretenden comprender formas de sales no tóxicas terapéuticamente activas. Siempre que se usa en el presente documento, el término "brecaonavir" también se refiere a la forma libre como cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 El término "prevención de la infección por el VIH" se refiere a la prevención o el evitar que un sujeto se infecte por el VIH. La fuente de infección puede ser diversa, un material que contiene VIH, en particular un líquido corporal que contiene VIH tal como sangre o esperma, u otro sujeto que está infectado por el VIH. Prevención de la infección por el VIH se refiere a la prevención de la transmisión del virus del material que contiene el VIH o del individuo infectado por el VIH a una persona no infectada, o se refiere a la prevención de la entrada del virus en el cuerpo de una
20 persona no infectada. La transmisión del virus VIH puede ser por cualquier causa conocida de transferencia del VIH tal como por transmisión sexual o por contacto con sangre de un sujeto infectado, por ejemplo, personal médico que proporciona asistencia a sujetos infectados. La transferencia del VIH puede también producirse por contacto con sangre infectada por el VIH, por ejemplo, cuando se manipulan muestras de sangre o con transfusión de sangre. También puede ser por contacto con células infectadas, por ejemplo, cuando se llevan a cabo experimentos de
25 laboratorio con células infectadas por el VIH.

Los términos "tratamiento de la infección por el VIH", "terapia antirretroviral", además de términos similares, se refieren a un tratamiento por el que se reduce la carga viral del VIH (representada como el número de copias de ARN viral en un volumen especificado de suero). Cuanto más eficaz sea el tratamiento, menor será la carga viral.
30 Preferentemente, la carga viral debe reducirse a niveles tan bajos como sea posible, por ejemplo, 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. Las reducciones de carga viral de uno, dos o incluso tres órdenes de magnitud (por ejemplo, una reducción en el orden de aproximadamente 10 a aproximadamente 10², o más, tal como aproximadamente 10³) son una indicación de la eficacia del tratamiento. Otro
35 parámetro para medir la eficacia del tratamiento antirretroviral es la cifra de CD4, que en adultos normales oscila de aproximadamente 500 a aproximadamente 1500 células por μ l. Cifras de CD4 reducidas son una indicación de infección por el VIH y, una vez por debajo de aproximadamente 200 células por μ l, el SIDA puede desarrollarse. Un aumento de la cifra de CD4, por ejemplo, con aproximadamente 50, 100, 200 o más células por μ l, también es una indicación de la eficacia del tratamiento antirretroviral. La cifra de CD4 en particular debe aumentarse a un nivel por
40 encima de aproximadamente 200 células por μ l, o por encima de aproximadamente 350 células por μ l. La carga viral o cifra de CD4, o ambas, pueden usarse para diagnosticar el grado de infección por el VIH.

Los términos "tratamiento eficaz del VIH" y términos similares se refieren a aquel tratamiento que reduce la carga viral, o aumenta la cifra de CD4, o ambos, como se ha descrito anteriormente.
45

El término "tratamiento de la infección por el VIH" también se refiere al tratamiento de enfermedades asociadas a la infección por el VIH, por ejemplo, SIDA, u otras afecciones asociadas a infección por el VIH que incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización progresiva, produciendo demencia y síntomas tales como disartría progresiva, ataxia y desorientación, y otras afecciones a las que también se ha asociado la infección por el VIH, tales como neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (LGP) y complejo relacionado con el SIDA (CRS).
50

El término "prevención eficaz del VIH" y términos similares se refieren a la situación en la que hay una disminución en el número relativo de sujetos recientemente infectados en una población en contacto con una fuente de infección por el VIH tal como un material que contiene VIH, o un sujeto infectado por el VIH. La prevención eficaz puede medirse, por ejemplo, midiendo en una población mixta de individuos infectados y no infectados por el VIH si hay una disminución del número relativo de individuos recientemente infectados, cuando se compara con individuos no infectados tratados con una composición farmacéutica de la invención, e individuos no infectados no tratados. Esta disminución puede medirse por análisis estadístico de los números de individuos infectados y no infectados en una población dada con el tiempo.
60

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad tal de brecaonavir que, tras la administración, proporciona tratamiento eficaz del VIH. El término "niveles eficaces en plasma sanguíneo" se refiere a aquellos niveles en plasma sanguíneo de brecaonavir que producen una reducción de la carga viral, en particular por debajo del número de copias mencionado anteriormente. El término "cantidad eficaz" se refiere similarmente a una cantidad de brecaonavir que, tras la administración, proporciona prevención eficaz del VIH.
65

Los términos “cantidad terapéuticamente eficaz”, “una cantidad, eficaz en prevenir la infección por el VIH”, y términos similares, se refieren a las cantidades del principio activo brecaonavir que producen niveles eficaces en plasma sanguíneo. Con “niveles eficaces en plasma sanguíneo” se indica aquellos niveles en plasma sanguíneo del inhibidor del VIH brecaonavir que proporcionan tratamiento eficaz o prevención eficaz de la infección por el VIH.

5 El término “sujeto” se refiere en particular a un ser humano.

10 El uso o procedimientos de uso de las composiciones parenterales de brecaonavir según la presente invención pueden ser para el tratamiento de infección por el VIH, o para la prevención de la transmisión de la infección por el VIH, durante un largo periodo de tiempo. En el caso de prevención, las composiciones se aplicarán mientras que exista el riesgo de infección. O si el riesgo existe durante un periodo de tiempo limitado, la aplicación será durante el periodo en que está presente el riesgo de infección, por ejemplo, un plazo en el intervalo de dos a tres semanas, o tres a cuatro semanas, o un plazo en el intervalo de uno a dos meses, o dos a tres meses, o tres a seis meses, o seis meses a 12 meses, o 12 meses a 24 meses. Para el tratamiento de infección por el VIH, las composiciones parenterales de brecaonavir se administrarán durante un periodo prolongado de tiempo, tal como un año o varios años.

20 Por la expresión “eficaz durante al menos aproximadamente dos semanas o más” se indica que el valor mínimo de la concentración en plasma en el extremo del intervalo de dosificación, o entre dos intervalos de dosificación del principio activo, brecaonavir, debe estar por encima de un valor umbral. En caso de aplicación terapéutica, dicho valor umbral es el menor nivel en plasma al que el brecaonavir proporciona tratamiento eficaz de la infección por el VIH. En caso de aplicación en la prevención de infección por el VIH, dicho valor umbral es el menor nivel en plasma al que el brecaonavir es eficaz en prevenir la transmisión de la infección por el VIH.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en diversos intervalos de tiempo. Cuando se usan en la prevención de la infección por el VIH, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse solo una vez o un número limitado de veces tal como dos veces, tres, cuatro, cinco o seis veces, o más. Esto puede ser recomendable si la prevención se requiere durante un periodo de tiempo limitado, tal como el periodo durante el que hay un riesgo de infección.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en los intervalos de tiempo mencionados anteriormente, tal como en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas 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. En una realización, la composición farmacéutica puede administrarse 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 uno a dos meses, o dos a tres meses, o tres a cuatro meses, o tres a seis meses, o seis meses a doce meses, o doce meses a 24 meses. El intervalo de tiempo puede ser al menos dos semanas, pero también puede ser varias semanas, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis semanas, o a intervalos de tiempo de un mes, o de varios meses, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis meses o incluso más, por ejemplo, siete, ocho, nueve o doce meses. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran en un intervalo de tiempo de uno, dos o tres meses. Estos periodos más largos entre cada administración de las composiciones farmacéuticas de la invención proporcionan adicionalmente mejoras en términos de carga de pastillas y cumplimiento. Para mejorar adicionalmente el cumplimiento, puede aconsejarse a los pacientes que tomen su medicación en un cierto día de la semana, si la composición se administra en un programa semanal, o en un cierto día del mes, en caso de un programa mensual.

50 La duración de los intervalos de tiempo entre cada administración de una composición de la presente invención puede variar. Por ejemplo, dichos intervalos de tiempo pueden seleccionarse en función de los niveles en plasma sanguíneo. Los intervalos pueden ser más cortos si los niveles en plasma sanguíneo de brecaonavir se consideran demasiado bajos, por ejemplo, cuando éstos se aproximan al nivel en plasma sanguíneo mínimo especificado más adelante. Los intervalos pueden ser más largos si los niveles en plasma sanguíneo de brecaonavir se consideran demasiado altos. En una realización, las composiciones de la invención se administran a intervalos de tiempo iguales. Las composiciones se administran preferentemente sin ninguna administración adicional interyacente, o en otras palabras, las composiciones pueden administrarse en momentos particulares en el tiempo separados entre sí por un periodo de tiempo de duración variable o igual, por ejemplo, un periodo de tiempo de al menos dos semanas, o cualquier otro periodo de tiempo especificado en el presente documento, durante el que no se administra brecaonavir adicional. El tener intervalos de tiempo de la misma duración tiene la ventaja de que el programa de administración es simple, por ejemplo, la administración tiene lugar el mismo día en la semana, o el mismo día en el mes. Por tanto, tal programa de administración implica “carga de pastillas” limitada, contribuyendo así beneficiosamente al cumplimiento del paciente con la pauta de dosificación recetada.

65 La dosis (o cantidad) de brecaonavir administrada, que es la cantidad de brecaonavir en la formulación parenteral para su uso en la invención, está seleccionada de forma que la concentración en plasma sanguíneo de brecaonavir se mantenga durante un periodo de tiempo prolongado por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo. El término “nivel en plasma sanguíneo mínimo” (C_{\min}) en el contexto del tratamiento del VIH se refiere al menor nivel en plasma

5 sangüíneo eficaz, siendo este último aquel nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir que proporciona tratamiento del VIH eficaz, o en otra expresión, aquel nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir que es eficaz en la supresión del VIH. Los niveles en plasma de brecaNavir deben mantenerse por encima de estos niveles en plasma sanguíneo umbral debido a que a menores niveles el fármaco ya no será eficaz, aumentando así el riesgo de mutaciones. En el caso de la prevención del VIH, el término "nivel en plasma sanguíneo mínimo" (o C_{min}) se refiere al menor nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir que proporciona prevención eficaz de la transmisión de la infección por el VIH, es decir, el menor nivel en plasma sanguíneo que es eficaz en inhibir dicha transmisión.

10 La dosis de brecaNavir administrada también depende del intervalo de tiempo en el que se administra. La dosis será mayor si las administraciones son menos frecuentes.

15 La dosis de brecaNavir administrada depende de la cantidad de brecaNavir en las composiciones farmacéuticas de la invención, o de la cantidad de una composición dada que se administra. Si se desean mayores niveles en plasma sanguíneo, puede administrarse una cualquiera o ambas de una composición de mayor concentración de brecaNavir, o más de una composición dada. Esto se aplica viceversa si se desean menores niveles en plasma. También puede seleccionarse una combinación de intervalos de tiempo variables y dosificación variable para conseguir ciertos niveles en plasma sanguíneo deseados.

20 La dosis (o cantidad) de brecaNavir administrada también depende de la frecuencia de las administraciones (es decir, el intervalo de tiempo entre cada administración). Normalmente, la dosis será mayor si las administraciones son menos frecuentes. Todos estos parámetros pueden usarse para dirigir los niveles en plasma sanguíneo a valores deseados.

25 La pauta de dosificación también depende de si se prevé la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH. En caso de terapia, la dosis de brecaNavir administrada o la frecuencia de dosificación, o ambas, se selecciona de manera que la concentración de brecaNavir en plasma sanguíneo se mantenga por encima del nivel en plasma sanguíneo mínimo. En particular, el nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir se mantiene a un nivel por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo de aproximadamente 24 ng/ml, o por encima de aproximadamente 40 ng/ml, o por encima de aproximadamente 50 ng/ml, o por encima de aproximadamente 75 ng/ml. El nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir puede mantenerse por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo que es mayor, por ejemplo, por encima de aproximadamente 100 ng/ml, o por encima de aproximadamente 150 ng/ml, o por encima de aproximadamente 200 ng/ml. El nivel en plasma sanguíneo mínimo puede determinarse multiplicando el valor de CE_{50} por un factor que expresa la unión a proteína y un margen de seguridad, que puede fijarse a aproximadamente 10. El valor de CE_{50} puede obtenerse en una prueba usando VIH no mutado. También se conoce de Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Apr. 2007, pág. 1202-1208.

40 En una realización, el nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir se mantiene dentro de ciertos intervalos, en particular intervalos que empiezan en un nivel en plasma sanguíneo mínimo seleccionado de aquellos mencionados anteriormente y que terminan a mayores niveles en plasma sanguíneo tales como aproximadamente 100 ng/ml, o aproximadamente 200 ng/ml, o aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 1000 ng/ml. En una realización, el nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir se mantiene dentro del intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 ng/ml, o aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 200 ng/ml, o aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 100 ng/ml, o aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 50 ng/ml.

45 Los niveles en plasma de brecaNavir deben mantenerse por encima de los niveles en plasma sanguíneo mínimos anteriormente mencionados debido a que a menores niveles el virus ya no puede ser suficientemente suprimido, de manera que puede multiplicarse con el riesgo adicional de la aparición de mutaciones.

50 En particular, en el caso de la prevención del VIH, el nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir puede mantenerse a un nivel por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo mencionado anteriormente en relación con la terapia. Sin embargo, en la prevención, el nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir puede mantenerse a un nivel menor, por ejemplo, a un nivel por encima de aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 5 ng/ml, o aproximadamente 10 ng/ml. Los niveles en plasma sanguíneo de brecaNavir deben mantenerse preferentemente por encima de estos niveles en plasma sanguíneo mínimos, debido a que a menores niveles el fármaco ya no puede ser eficaz, aumentando así el riesgo de transmisión del VIH. Los niveles en plasma de brecaNavir pueden mantenerse a niveles algo mayores para tener un margen de seguridad. Tales niveles mayores empiezan a partir de aproximadamente 24 ng/ml o más. El nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir puede mantenerse a un nivel que está en los intervalos mencionados anteriormente en relación con la terapia, pero en el que los límites inferiores incluyen los niveles en plasma sanguíneo de aproximadamente 4 ng/ml, o aproximadamente 5 ng/ml, o aproximadamente 8 ng/ml.

60 En ciertos casos puede desearse mantener los niveles en plasma de brecaNavir a niveles relativamente bajos, por ejemplo, tan próximos como sea posible a los niveles en plasma sanguíneo mínimos especificados en el presente documento. Esto permitirá reducir la frecuencia de las administraciones y/o la cantidad de brecaNavir administrada con cada administración. También permitirá evitar efectos secundarios no deseables, que contribuirán a la aceptación de las formas de dosificación en la mayoría de los grupos de población objetivo que son personas sanas en riesgo de ser infectadas y, por tanto, tienen menos tendencia a tolerar efectos secundarios. Los niveles en

plasma de brecaNavir pueden mantenerse a niveles relativamente bajos en el caso de prevención. En otros casos puede desearse mantener los niveles en plasma de brecaNavir a niveles relativamente mayores, por ejemplo, no es un problema si hay un alto riesgo de infección y dosis más frecuentes y/o mayores. En estos casos, el nivel en plasma sanguíneo mínimo puede ser igual al menor nivel en plasma sanguíneo de brecaNavir que proporciona tratamiento eficaz del VIH, tal como los niveles específicos mencionados en el presente documento.

En el caso de prevención, la dosis que va a administrarse parenteralmente debe calcularse basándose en 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 aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 5 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 3 mg/día. Esto se corresponde con una dosis semanal de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 350 mg, en particular de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 350 mg, en particular de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 70 mg, o aproximadamente 14 mg a aproximadamente 35 mg, por ejemplo, aproximadamente 35 mg, o con una dosis mensual de 6 mg a aproximadamente 3000 mg, en particular aproximadamente 15 mg a aproximadamente 1,500 mg, más en particular de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 60 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 150 mg. Las dosis para otras pautas de dosificación pueden calcularse fácilmente multiplicando la dosis diaria por el número de días entre cada administración.

En el caso de terapia, la dosis que va a administrarse parenteralmente debe ser algo mayor y debe calcularse basándose en 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 aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 15 mg/día. Las dosis semanales o mensuales correspondientes pueden calcularse como se ha expuesto anteriormente. Para aplicaciones en la prevención, las dosis pueden ser inferiores, aunque puede usarse la misma dosificación en cuanto a aplicaciones terapéuticas.

Se ha encontrado que, una vez administrados, los niveles en plasma sanguíneo de brecaNavir son más o menos estables, es decir, fluctúan dentro de márgenes limitados. Se ha encontrado que los niveles en plasma sanguíneo se aproximan más o menos a un modo en estado estacionario o se aproximan más o menos a una tasa de liberación de orden cero durante un periodo de tiempo prolongado. Por "estado estacionario" se indica la condición en la que la cantidad de fármaco presente en el plasma sanguíneo de un sujeto permanece a más o menos el mismo nivel durante un periodo de tiempo prolongado. Los niveles en plasma de brecaNavir generalmente no muestran ninguna disminución por debajo del nivel mínimo en plasma al que el fármaco es eficaz. 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 ejemplo, fluctuaciones dentro de un intervalo de aproximadamente $\pm 30\%$, o aproximadamente $\pm 20\%$, o aproximadamente $\pm 10\%$, o aproximadamente $\pm 5\%$.

Las formulaciones parenterales de brecaNavir se administran intermitentemente en un intervalo de tiempo de al menos dos semanas, o en particular en un intervalo de tiempo mencionado en el presente documento, que significa que la formulación parenteral se administra sin ninguna administración adicional interyacente de brecaNavir. O en otras palabras, el brecaNavir se administra en momentos particulares en el tiempo separados entre sí por un periodo de tiempo de al menos dos semanas, o en particular en un intervalo de tiempo mencionado en el presente documento, durante el cual no se administra el brecaNavir. Por tanto, el programa de administración es simple, requiriendo pocas administraciones y, por tanto, reduce espectacularmente el problema de "carga de pastillas" afrontado con la medicación convencional para el VIH. Esto mejorará a su vez el cumplimiento del paciente con la medicación recetada.

Las formulaciones parenterales de brecaNavir pueden administrarse a los intervalos de tiempo mencionados anteriormente. En una realización, el intervalo de tiempo está en el intervalo de dos a tres semanas o tres a cuatro semanas. En otra realización, el intervalo de tiempo está en el intervalo de uno a dos meses, o dos a tres meses, o tres a cuatro meses. El intervalo de tiempo puede ser al menos dos semanas, pero también puede ser varias semanas, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis semanas, o a intervalos de tiempo de un mes, o de varios meses, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis meses o incluso más, por ejemplo, siete, ocho, nueve o doce meses. En una realización, la formulación parenteral se administra en un intervalo de tiempo de uno, dos o tres meses.

Estos periodos más largos entre cada administración de la formulación parenteral consisten en una mejora incluso adicional de la "carga de pastillas" y del cumplimiento. Para mejorar adicionalmente el cumplimiento, a los pacientes puede aconsejarse que tomen su medicación en un cierto día de la semana, si la formulación se administra en un programa semanal, o en un cierto día del mes, en caso de un programa mensual. Los intervalos de tiempo entre cada administración de una formulación parenteral de brecaNavir pueden variar. Por ejemplo, los intervalos pueden ser más cortos si los niveles en plasma sanguíneo de brecaNavir se consideran demasiado bajos, por ejemplo, cuando éstos se aproximan al nivel en plasma sanguíneo mínimo especificado más adelante. Los intervalos pueden ser más largos si los niveles en plasma sanguíneo de brecaNavir se consideran demasiado altos. En una realización, las formulaciones parenterales de brecaNavir se administran a los mismos intervalos de tiempo, por ejemplo, cada dos semanas, cada mes, o a cada intervalo de tiempo mencionado en el presente documento. El tener intervalos de

tiempo de la misma duración tiene la ventaja de que la administración es, por ejemplo, el mismo día de la semana, o el mismo día en el mes, contribuyendo así al cumplimiento de la terapia.

5 Preferentemente, la formulación parenteral se administra en una única administración, por ejemplo, por una inyección después de un intervalo de tiempo de al menos dos semanas, por ejemplo, por una inyección cada dos semanas, o cada mes, o cada tres meses.

10 Las concentraciones en plasma de brecaNAVIR pueden alcanzar niveles relativamente altos, sin causar efectos secundarios significativos, pero no deben superar un nivel en plasma máximo (o $C_{m\acute{a}x}$), que es el nivel en plasma sanguíneo al que el brecaNAVIR produce efectos secundarios significativos. Como se usa en el presente documento, el término 'efectos secundarios significativos' significa que los efectos secundarios están presentes en una población de pacientes relevante a un grado que los efectos secundarios afectan el funcionamiento normal del paciente. La $C_{m\acute{a}x}$ para brecaNAVIR puede determinarse a partir de la extrapolación de datos de pruebas en ensayos celulares o a partir de la evaluación de pruebas clínicas y preferentemente no deben superar un valor de aproximadamente 1000 ng/ml.

Las formulaciones parenterales de brecaNAVIR se administran por administración subcutánea o intramuscular.

20 Vehículos

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

30 Para potenciar la solubilidad del compuesto activo pueden añadirse componentes adicionales a las formulaciones parenterales de brecaNAVIR que tienen un efecto promotor de la solubilidad tales como solubilizantes y tensioactivos, o componentes que son tanto un tensioactivo como un solubilizante. Ejemplos de tales componentes adicionales son ciclodextrinas o derivados de ciclodextrina. Ciclodextrinas apropiadas son 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} , particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo, β -CD aleatoriamente metilado; hidroxialquilo C_{1-6} , particularmente hidroxietilo, hidroxilpropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C_{1-6} , particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquil C_{1-6} -carbonilo, particularmente acetilo. Son especialmente dignos de mención como complejantes y/o solubilizantes β -CD, β -CD aleatoriamente metiladas, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboxi-metoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

40 Otros componentes tales con propiedades tensioactivas son los poloxámeros, que son copolímeros de bloques de polioxietileno y polioxipropileno que se ajustan generalmente 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 bajo el nombre comercial Pluronic®, por ejemplo, Pluronic® F108, correspondiente al poloxámero 338 en el que los valores promedio de x, y y z son respectivamente 128, 54 y 128. Todavía otros de tales componentes son los succinatos de α -tocoferilpolietilenglicol, en particular la vitamina E TGPS; los ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (también denominados polisorbatos), disponibles bajo el nombre comercial Tween®, por ejemplo, Tween® 80; los polietilenglicoles (PEG) tales como PEG 400.

50 Las formulaciones parenterales de brecaNAVIR pueden comprender, además, agentes de suspensión y tampones y/o agentes de ajuste del pH, y opcionalmente conservantes y agentes isotonzantes. Componentes particulares pueden servir de dos o más de estos agentes simultáneamente, por ejemplo, comportarse como un conservante y un tampón, o comportarse como un tampón y un agente isotonzante.

55 Pueden usarse agentes de tamponamiento y de ajuste del pH en una cantidad suficiente para convertir la dispersión neutra en muy ligeramente básica (hasta pH 8,5), preferentemente en el intervalo de pH de 7 a 7,5. Tampones particulares son las sales de ácidos débiles. Los agentes de tamponamiento y de ajuste del pH que pueden añadirse pueden seleccionarse de ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sodio/ácido láctico, ácido ascórbico, citratos de sodio/ácido cítrico, acetato sódico/ácido acético, bicarbonato sódico/ácido carbónico, succinato de sodio/ácido succínico, benzoato de sodio/ácido benzoico, fosfatos de sodio, tris(hidroximetil)aminometano, bicarbonato sódico/carbonato sódico, hidróxido de amonio, ácido bencenosulfónico, benzoato sódico/ácido, dietanolamina, glucono delta-lactona, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, lisina, ácido metanosulfónico, monoetanolamina, hidróxido sódico, trometamina, glucónico, glicérico, glurático, glutámico, etilendiaminatetraacético (EDTA), trietanolamina, que incluye mezclas de los mismos.

5 Los conservantes comprenden 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 bencetonio, cloruro de miristil- γ -picolinio, acetato fenilmercúrico y timerosal. Los secuestrantes de radicales incluyen BHA, BHT, vitamina E y palmitato de ascorbilo, y mezclas de los mismos. Los secuestrantes de oxígeno incluyen ascorbato de sodio, sulfito de sodio, L-cisteína, acetilcisteína, metionina, tioglicerol, acetona-bisulfito de sodio, ácido isoascórbico, hidroxipropilciclodextrina. Los agentes quelantes incluyen citrato de sodio, EDTA de sodio y ácido málico.

10 Los agentes isotonzantes son, por ejemplo, cloruro sódico, dextrosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, manitol, glicerina, sorbitol, xilitol, lactosa, sulfato de sodio. Las suspensiones comprenden convenientemente del 0 al 10 % (peso/volumen), en particular 0 al 6 % de agente isotonzante. Se prefieren isotonzificadores no iónicos típicos, en particular glicerina, ya que los electrolitos pueden afectar la estabilidad coloidal.

15 En una realización, las formulaciones parenterales de brecaNAVIR para su uso según la presente invención toman la forma de una disolución que comprende una cantidad eficaz de brecaNAVIR y un vehículo acuoso. Preferentemente, se añade un solubilizante o tensioactivo, en particular cualquiera de los solubilizantes o tensioactivos mencionados anteriormente.

20 Se ha encontrado adicionalmente que las propiedades fisicoquímicas de brecaNAVIR permiten la fabricación de suspensiones de micro- o nanopartículas que pueden usarse para el tratamiento a largo plazo de infección por el VIH, además de en la prevención a largo plazo de infección por el VIH.

25 El término "micro- o nanopartículas" se refiere a partículas en el intervalo micrométrico o nanométrico. El tamaño de las partículas debe estar por debajo de un tamaño máximo por encima del cual la administración por inyección subcutánea o intramuscular se afecta o incluso ya no es posible. Dicho tamaño máximo depende, por ejemplo, de las limitaciones impuestas por el diámetro de la aguja o por reacciones adversas del cuerpo a partículas grandes, o ambos. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden brecaNAVIR en forma de nanopartícula.

30 El tamaño de partícula efectivo promedio de las micro- o nanopartículas de la presente invención puede estar por debajo de aproximadamente 50 μm , o por debajo de aproximadamente 20 μm , o por debajo de aproximadamente 10 μm , o por debajo de aproximadamente 1000 nm, o por debajo de aproximadamente 500 nm, o por debajo de aproximadamente 400 nm, o por debajo de aproximadamente 300 nm, o por debajo de aproximadamente 200 nm. El límite inferior del tamaño de partícula efectivo promedio puede ser bajo, por ejemplo, de tan solo aproximadamente 100 nm o de tan solo aproximadamente 50 nm. En una realización, el tamaño de partícula efectivo promedio está en el intervalo de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 50 μm , o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 20 μm , o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 10 μm , o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 1000 nm, aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 400 nm, o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 300 nm, o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 250 nm, o aproximadamente 100 nm a aproximadamente 250 nm, o aproximadamente 150 nm a aproximadamente 220 nm, o 100 a 200 nm, o aproximadamente 150 nm a aproximadamente 200 nm, por ejemplo, aproximadamente 130 nm, o aproximadamente 150 nm.

45 Como se usa en el presente documento, el término tamaño de partícula efectivo promedio tiene su significado convencional como es conocido para el experto en la materia y puede medirse por técnicas de medición del tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento por flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación fotónica, difracción láser o centrifugación en disco. Los tamaños de partícula efectivos promedio mencionados en el presente documento pueden relacionarse con distribuciones volumétricas de las partículas. En ese caso, por "un tamaño de partícula promedio efectivo inferior a aproximadamente 50 μm " se indica que al menos el 50 % del volumen de las partículas tiene un tamaño de partícula inferior al promedio efectivo de 50 μm , y lo mismo se aplica a los otros tamaños de partícula efectivos mencionados. En un modo similar, los tamaños de partícula efectivos promedio pueden relacionarse con distribuciones en peso de las partículas, pero normalmente esto producirá el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño de partícula efectivo promedio.

55 Las composiciones en micro- o nanopartículas de la presente invención proporcionan liberación del principio activo brecaNAVIR durante un periodo de tiempo prolongado. Después de la administración, estas composiciones permanecen en el cuerpo y liberan estacionariamente brecaNAVIR, manteniendo este principio activo en el sistema del paciente durante un periodo de tiempo prolongado, proporcionando así, durante dicho periodo, terapia antirretroviral o prevención de la transmisión de la infección por el VIH.

60 Las composiciones en micro- o nanopartículas de la invención muestran buena tolerancia local y facilidad de administración. Buena tolerancia local se refiere a irritación e inflamación mínima en el sitio de inyección; facilidad de administración se refiere al tamaño de aguja y la duración de tiempo requerida para administrar una dosis de una formulación de fármaco particular. Además, muestran buena estabilidad y tienen una estabilidad en almacén aceptable.

65

Las micro- o nanopartículas de la presente invención tienen un modificador superficial adsorbido sobre la superficie de las mismas. La función del modificador superficial es actuar de agente humectante, además de estabilizador de la suspensión coloidal.

5 En una realización, las micro- o nanopartículas en las composiciones de la invención comprenden principalmente brecaonavir cristalino o una sal del mismo; y el modificador superficial, cuya cantidad combinada puede comprender al menos aproximadamente el 50 %, o al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 %, o al menos aproximadamente el 95 %, o al menos aproximadamente el 99 % de las micro- o nanopartículas.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración por inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de brecaonavir, o un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica del mismo, en forma de una suspensión de partículas que consiste esencialmente en:

- 15 (1) brecaonavir, o un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica del mismo en forma de micro- o nanopartículas, que tiene un modificador superficial adsorbido a la superficie del mismo; y
 (2) un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable; en el que el principio activo se suspende.

20 Modificadores superficiales adecuados pueden seleccionarse de excipientes orgánicos e inorgánicos farmacéuticos conocidos, que incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Modificadores superficiales particulares incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos. Ejemplos representativos de modificadores superficiales incluyen gelatina, caseína, lecitina, sales de fosfolípidos negativamente cargados o la forma de ácido de las mismas (tales como fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfático, y sus sales tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sus sales de sodio, por ejemplo, fosfatidilglicerol sódico de
 25 huevo, tal como el producto disponible bajo el nombre comercial Lipoid™ EPG), goma arábiga, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, éteres de polioxietilentalquilo, por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000, derivados de aceite de ricino con polioxietileno; estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa sódica, sales biliares tales como taurocolato de sodio, desoxitaurocolato de sodio, desoxicolato de sodio; 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 -tocoferilpolietilenglicol, en particular succinato de α -tocoferilpolietilenglicol 1000); poloxaminas, tales como Tetric™ 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 de sodio tal como los productos comercializados bajo el nombre comercial Aerosol OT™ (AOT); laurilsulfato de sodio (Duponol™ P); sulfonato de alquilarilpoliéter disponible bajo el nombre comercial Triton™ X-200; ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (Tweens™ 20, 40, 60 y 80); ésteres de sorbitano de ácidos grasos (Span™ 20, 40, 60 y 80 o Arlacel™ 20, 40, 60 y 80); polietilenglicoles (tales como aquellos comercializados bajo el nombre comercial Carbowax™ 3550 y 934); estearato de sacarosa y mezclas de diestearato de sacarosa tales como
 35 el producto disponible bajo el nombre comercial Crodesta™ F110 o Crodesta™ SL-40; cloruro de hexildeciltrimetilamonio (CTAC); polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden usarse dos o más modificadores superficiales en combinación.

45 Modificadores superficiales particulares están seleccionados de poloxámeros, succinatos de α -tocoferilpolietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, y sales de fosfolípidos negativamente cargados o la forma de ácido de los mismos. Más en particular, los modificadores superficiales están seleccionados de Pluronic™ F108, vitamina E TGPS, Tween™ 80, Tween™ 20 y Lipoid™ EPG. Puede usarse uno o más de estos modificadores superficiales. Pluronic™ F108 se corresponde con el poloxámero 338 y es el copolímero de bloques de polioxietileno y 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 la que los valores promedio 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 superficial comprende una combinación de un éster de ácidos grasos de polioxietilensorbitano y una sal de fosfatidilglicerol (en particular, fosfatidilglicerol sódico de huevo).

55 La cantidad relativa óptima de brecaonavir en relación con el modificador superficial depende del modificador superficial seleccionado, el área superficial específica de la suspensión de brecaonavir que se determina por el tamaño de partícula efectivo promedio y la concentración de brecaonavir, la concentración micelar crítica del modificador superficial si forma micelas, etc. La cantidad relativa (peso/peso) de brecaonavir con respecto al modificador superficial está preferentemente en el intervalo de 1 : 2 a aproximadamente 20 : 1, en particular en el intervalo de 1 : 1 a aproximadamente 10:1, por ejemplo, aproximadamente 4 : 1.

65 Las partículas pueden prepararse por medio de micronización/reducción del tamaño de partícula/nanonización por medios mecánicos y por precipitación controlada de una disolución supersaturada, o usando fluidos supercríticos tales como en la técnica GAS ("gas anti-disolvente"), o cualquier combinación de tales técnicas. Se usa un procedimiento que comprende las etapas de dispersar brecaonavir en un medio de dispersión líquido y aplicar medios mecánicos en presencia de medios de molienda para reducir el tamaño de partícula de brecaonavir a un tamaño de

partícula efectivo promedio inferior a aproximadamente 50 μm , en particular inferior a aproximadamente 1.000 nm. Las partículas pueden reducirse en tamaño en presencia de un modificador superficial.

Un procedimiento general para preparar las partículas comprende

- (a) obtener brecanavir en forma microparticulada o, si se desea, obtener brecanavir microparticulado en forma micronizada;
- (b) añadir el brecanavir a un medio líquido para formar una premezcla/predispersión; y
- (c) someter la premezcla/predispersión a medios mecánicos en presencia de un medio de molienda para reducir el tamaño de partícula efectivo promedio.

El material de partida de brecanavir debe ponerse en forma microparticulada, que significa que su tamaño de partícula efectivo promedio está en el intervalo micrométrico. Se prefiere que el tamaño de partícula efectivo promedio del agente activo de brecanavir para preparar la predispersión sea inferior a aproximadamente 100 μm como se ha determinado por análisis granulométrico. Si el tamaño de partícula efectivo promedio del brecanavir micronizado es superior a aproximadamente 100 μm , se prefiere que las partículas de brecanavir se reduzcan en tamaño a menos de 100 μm por micronización usando técnicas conocidas en la técnica.

El brecanavir pueden añadirse entonces a un medio líquido en el que es esencialmente insoluble para formar una predispersión. La concentración de brecanavir en el medio líquido (porcentaje de peso en peso) puede variar ampliamente y depende del modificador superficial seleccionado y otros factores. Concentraciones adecuadas de brecanavir en las composiciones varían entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 60 %, o entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 60 %, o entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 50 %, o entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 30 %, por ejemplo, aproximadamente el 10 %, 20 % o el 30 % (cada % en este párrafo se refiere a peso/volumen).

La premezcla puede usarse directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula efectivo promedio en la dispersión a menos de 2.000 nm. La premezcla puede usarse directamente cuando se usa un molino de bolas para el desgaste. Alternativamente, brecanavir y, opcionalmente, el modificador superficial, pueden dispersarse en el medio líquido usando agitación adecuada tal como, por ejemplo, un molino de rodillos, hasta que se logra una dispersión homogénea.

Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño de partícula efectivo promedio de brecanavir pueden tomar convenientemente la forma de un molino de dispersión. Molinos de dispersión adecuados incluyen un molino de bolas, un desgastador/molino de desgaste, un molino vibratorio, un molino planetario, molinos de materiales, tales como un molino de arena y un molino de perlas. Se prefiere un molino de materiales debido al tiempo de molienda relativamente más corto requerido para proporcionar la reducción deseada en el tamaño de partícula.

Los materiales de molienda para la etapa de reducción del tamaño de partícula pueden seleccionarse de materiales rígidos, preferentemente esféricos o en forma de partículas, que tienen un tamaño promedio inferior a 3 mm y, más preferentemente inferior a 1 mm (perlas de tan solo 200 μm). Tales materiales pueden proporcionar deseablemente las partículas de la invención con tiempos de procesamiento más cortos y conferir menos desgaste al equipo de molienda. Ejemplos de materiales de molienda son ZrO_2 tal como 95 % de ZrO_2 estabilizado con magnesia o estabilizado con itrio, silicato de circonio, materiales de molienda de vidrio, perlas poliméricas, acero inoxidable, titanía, alúmina y similares. Los materiales de molienda preferidos tienen una densidad superior a 2,5 g/cm^3 e incluyen 95 % de ZrO_2 estabilizado con magnesia y perlas poliméricas. Los materiales de molienda son preferentemente perlas de ZrO_2 .

Las partículas deben reducirse en tamaño a una temperatura que no degrade significativamente el compuesto de brecanavir. Se prefieren generalmente temperaturas de procesamiento inferiores a 30 a 40 $^{\circ}\text{C}$, en particular la temperatura ambiente.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen un vehículo acuoso que es preferentemente farmacéuticamente aceptable. Dicho vehículo acuoso comprende agua estéril opcionalmente en una mezcla con otros componentes farmacéuticamente aceptables. Los últimos comprenden cualquier componente para su uso en formulaciones inyectables. Estos componentes pueden seleccionarse de uno o más de un agente de suspensión, un tampón, un agente de ajuste del pH, un conservante, un agente isotonizante, y componentes similares. En una realización, dichos componentes están seleccionados de uno o más de un agente de suspensión, un tampón, un agente de ajuste del pH, y opcionalmente, un conservante y un agente isotonizante. Componentes particulares pueden servir de dos o más de estos agentes simultáneamente, por ejemplo, comportarse como un conservante y un tampón, o comportarse como un tampón y un agente isotonizante.

Deben usarse agentes de tamponamiento y agentes de ajuste del pH adecuados en cantidad suficiente para convertir la dispersión neutra en muy ligeramente básica (hasta pH 8,5), preferentemente en el intervalo de pH de 7 a 7,5. Tampones particulares son las sales de ácidos débiles. Los agentes de tamponamiento y de ajuste del pH que pueden añadirse pueden seleccionarse de ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sodio/ácido láctico, ácido

ascórbico, citratos de sodio/ácido cítrico, acetato sódico/ácido acético, bicarbonato sódico/ácido carbónico, succinato de sodio/ácido succínico, benzoato de sodio/ácido benzoico, fosfatos de sodio, tris(hidroximetil)aminometano, bicarbonato sódico/carbonato sódico, hidróxido de amonio, ácido bencenosulfónico, benzoato de sodio/ácido, dietanolamina, glucono delta-lactona, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, lisina, ácido metanosulfónico, monoetanolamina, hidróxido sódico, trometamina, glucónico, glicérico, glurático, glutámico, etilendiaminatetraacético (EDTA), trietanolamina, que incluyen mezclas de los mismos.

Los conservantes comprenden 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 bencetonio, cloruro de miristil- γ -picolinio, acetato fenilmercúrico y timerosal. Los secuestrantes de radicales incluyen BHA, BHT, vitamina E y palmitato de ascorbilo, y mezclas de los mismos. Los secuestrantes de oxígeno incluyen ascorbato de sodio, sulfito de sodio, L-cisteína, acetilcisteína, metionina, tioglicerol, acetona-bisulfito de sodio, ácido isoascórbico, hidroxipropilciclodextrina. Los agentes quelantes incluyen citrato de sodio, EDTA de sodio y ácido málico.

Puede estar presente un agente isotonzante o isotonicador para garantizar la isotonicidad de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, e incluye azúcares tales como glucosa, dextrosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, lactosa; alcoholes de azúcar polihidroxilados, preferentemente alcoholes de azúcar trihidroxilados o superiores, tales como glicerina, eritritol, arabitól, xilitol, sorbitol y manitol. Alternativamente, pueden usarse cloruro sódico, sulfato de sodio, u otras sales inorgánicas apropiadas para convertir las disoluciones en isotónicas. Estos isotonicadores pueden usarse solos o en combinación. Las suspensiones comprenden convenientemente del 0 al 10 % (peso/volumen), en particular 0 al 6 % de agente isotonzante. Son de interés los isotonicadores no iónicos, por ejemplo, glucosa, ya que los electrolitos pueden afectar la estabilidad coloidal.

Una característica deseable para una composición farmacéutica de la invención se refiere a la facilidad de administración. La viscosidad de las composiciones farmacéuticas de la invención debe ser suficientemente baja para permitir la administración mediante inyección. En particular, deben diseñarse de manera que puedan ser fácilmente cargadas en una jeringa (por ejemplo, de un vial), inyectarse mediante una aguja fina (por ejemplo, una aguja de calibre 20 (G) 1½, de calibre 21 (G) 1½, de calibre 22 (G) 2 o de calibre 22 (G) 1½) en un periodo de tiempo no demasiado largo. En una realización, la viscosidad de las composiciones de la invención está por debajo de aproximadamente 75 mPa·s, o por debajo de 60 mPa·s. Suspensiones acuosas de tal viscosidad o menor normalmente cumplen los criterios anteriormente mencionados.

Idealmente, las suspensiones acuosas según la presente invención comprenderán tanto brecanavir como pueda ser tolerado de manera que mantenga el volumen inyectado a un mínimo, en particular del 3 al 40 % (peso/volumen), o del 3 al 30 % (peso/volumen), o del 3 al 20 % (peso/volumen), o del 10 al 30 % (peso/volumen), de brecanavir. En una realización, las suspensiones acuosas de la invención contienen aproximadamente el 10 % (peso/volumen) de brecanavir, o aproximadamente el 20 % (peso/volumen) de brecanavir, o aproximadamente el 30 % (peso/volumen) de brecanavir.

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

- (a) del 3 % al 50 % (peso/volumen), o del 10 % al 40 % (peso/volumen), o del 10 % al 30 % (peso/volumen), de brecanavir;
- (b) del 0,5 % al 10 %, o del 0,5 % al 2 % (peso/volumen) de un agente humectante;
- (c) del 0 % al 10 %, o del 0 % al 5 %, o del 0 % al 2 %, o del 0 % al 1 % de uno o más agentes de tamponamiento;
- (d) del 0 % al 10 %, o del 0 % al 6 % (peso/volumen) de un agente isotonzante
- (e) del 0 % al 2 % (peso/volumen) de conservantes; y
- (f) agua para inyección c.s.p. hasta el 100 %.

A las suspensiones pueden añadirse 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 aquellos que son fisiológicamente aceptables, por ejemplo, HCl, HBr, ácido sulfúrico, hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH.

La administración de brecanavir como en la presente invención puede ser suficiente para tratar infección por el VIH, aunque en varios casos puede ser recomendable co-administrar otros inhibidores del VIH. Los últimos incluyen preferentemente inhibidores del VIH de otras clases, en particular aquellos seleccionados de NRTI, NNRTI e inhibidores de la fusión. En una realización, el otro inhibidor de VIH que se co-administra es un NNRTI. Los inhibidores del VIH que pueden co-administrarse por preferencia son aquellos usados en combinaciones de HAART que comprenden un PI. Por ejemplo, pueden co-administrarse dos NRTI adicionales o un NRTI y un NNRTI. Tal co-administración puede ser por administración por vía oral o parenteralmente.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica como se ha descrito antes en el presente documento para su uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de infección por el VIH.

Además, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de infección por el VIH.

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para tratar un sujeto infectado por el VIH, comprendiendo dicho procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, la palabra “sustancialmente” no excluye “completamente”, por ejemplo, una composición que está “sustancialmente libre” de Y puede estar completamente libre de Y. Si es necesario, la palabra “sustancialmente” puede omitirse de la definición de la invención. Se indica que el término “aproximadamente” a propósito de un valor numérico tiene su significado usual en el contexto del valor numérico. Si es necesario, la palabra “aproximadamente” puede sustituirse por el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$. Todos los documentos en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitantes de la invención a los mismos.

Ejemplo

Este ejemplo muestra un estudio que tiene como objetivo demostrar que la administración de una formulación parenteral de brecaonavir produce niveles en plasma sanguíneo estables durante un periodo de tiempo prolongado. Aumentando la dosis de brecaonavir de la formulación parenteral pueden obtenerse mayores niveles en plasma sanguíneo.

Se realizaron estudios farmacocinéticos en ratas con administración parenteral (intravenosa, intramuscular y subcutánea) de brecaonavir como disolución y brecaonavir como nano- o microsuspensión acuosa para estudiar la cinética en plasma a diferentes dosis.

Inyección intravenosa de disolución de brecaonavir

Se inyectó brecaonavir intravenosamente como una disolución de 1 mg/ml (PEG400/solución salina 70:30) en ratas (n=3) para determinar la cinética en plasma de brecaonavir en estos animales. Se recogieron muestras de plasma de cada una de las ratas en momentos de tiempo seleccionados después de la administración; se analizaron muestras para concentraciones de brecaonavir con EM/CL (Véase la Figura 1).

Tras la inyección i.v. de brecaonavir, el compuesto mostró altas concentraciones y, por tanto, un volumen de distribución de moderado a pequeño. El compuesto se eliminó eficazmente del plasma con una eliminación del plasma moderada.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de brecaonavir tras la inyección i.v. de una disolución en ratas (n=3)

	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Media
ABC _{última} ng·h/ml	1374	1066	1149	1196
Cl l/h/kg	1,4	1,8	1,7	1,7
Vc l/kg	0,70	0,46	0,52	0,56
t _{1/2β} h	2,3	1,5	1,5	1,8

Inyección subcutánea de disolución de brecaonavir

Se inyectaron ratas Sprague-Dawley (CrI:CD[®] (SD)IGS) de 200-300 g una vez subcutáneamente con una disolución acuosa de brecaonavir a 16 (n=4) y a 56 (n=4) mg/kg. La disolución se preparó un día antes de la administración de la dosis; se formuló brecaonavir en una disolución acuosa al 30 % (peso/volumen) de DMA/50 % (peso/volumen) de PEG400 a 35 mg/ml. Los componentes de la disolución fueron: brecaonavir, DMA 30 % (peso/volumen), PEG 400 50 % (peso/volumen) y agua libre de pirógenos. El contenido de brecaonavir en la formulación se comprobó usando CL-UV. La concentración de brecaonavir en la formulación fue 35 mg/ml.

Se recogieron muestras de sangre (0,3 ml sobre EDTA) de las ratas mediante la vena de la cola a 1, 2, 4, 7 y 24 h y adicionalmente 3, 4, 8, 14, 29, 42 y 56 días después de la dosificación. Se analizaron muestras de plasma para brecaonavir con un procedimiento de investigación cualificado en EM/CL/EM. Se representaron las concentraciones en plasma en función del tiempo después de la dosificación (Figura 2). Se calcularon los parámetros farmacocinéticos usando el software WinNonlin. La inyección subcutánea de una disolución acuosa de brecaonavir en ratas produjo un perfil farmacocinético de liberación prolongada con duración de al menos 8 semanas (Figura 2). A partir del perfil de concentración en plasma-tiempo y la comparación de los valores de semivida entre la administración i.v. y s.c., es evidente que el brecaonavir tras la inyección subcutánea de una disolución a alta dosis muestra una absorción muy lenta del compuesto en la circulación sistémica. La biodisponibilidad absoluta promedio de la dosis de 16 mg/kg fue prácticamente completa (F=0,91), pero algo menor para la mayor dosis, 56 mg/kg (F=0,66).

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de brecanavir tras una inyección s.c. única de una disolución de brecanavir en ratas (n=4) a 16 y 56 mg/kg.

16 mg/kg						
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Media	
C _{máx}	ng/ml	273	289	591	234	369
t _{1/2,z}	h	262	134	536	409	335
ABC _{última}	ng·h/ml	6505	9630	9291	9448	8719
56 mg/kg						
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Media	
C _{máx}	ng/ml	360	204	417	305	322
t _{1/2,z}	h	1272	388	460	1072	798
ABC _{última}	ng·h/ml	29890	17602	24284	15221	21749

Inyecciones intramusculares y subcutáneas de nano- y microsuspensiones de brecanavir

5 Se formuló brecanavir como una nanosuspensión acuosa que contenía 25 mg/ml de polisorbato 20 parenteral y 100 mg/ml de brecanavir. Los componentes de la nanosuspensión fueron: brecanavir, polisorbato 20 parenteral 2,5 % (peso/volumen), dextrosa 5 % (peso/volumen) y agua libre de pirógenos. Se comprobó el contenido de brecanavir en la formulación usando CL-UV. La concentración de brecanavir en la formulación fue 100 mg/ml. La distribución del tamaño de partícula se midió en un Malvern Mastersizer™ usando difracción láser. El valor de d₅₀ fue 125 nm.

10 Se inyectaron ratas Sprague-Dawley (CrI:CD®(SD)IGS) de 200-300 g una vez con una nanosuspensión acuosa de brecanavir a 50 mg/kg por vía intramuscular (n=4) y subcutánea (n=4). Se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola a las 1, 7 y 24 horas y adicionalmente 2, 6, 10, 13, 16, 20, 24, 27, 31, 36, 43, 48, 55 y 59 días después de la dosificación. Se separó el plasma y se analizó para brecanavir con un procedimiento de investigación cualificado por EM/CL/EM. Se representaron las concentraciones en plasma en función del tiempo después de la dosificación (Figura 3). Se calcularon los parámetros farmacocinéticos usando el software WinNonlin™.

15 La inyección i.m. de la nanosuspensión acuosa de brecanavir produjo una concentración de liberación prolongada en el perfil de plasma-tiempo durante un periodo de 56 días. Las concentraciones en plasma tras la inyección intramuscular fueron superiores a aquellas después de la inyección subcutánea. Se estima que la cantidad liberada en la circulación sistémica durante este periodo es completa (F ~1) después de la inyección intramuscular y aproximadamente la mitad (F ~0,5) tras la inyección subcutánea. En comparación con la inyección subcutánea de la disolución, fue evidente que la inyección s.c. de la nanosuspensión produjo una exposición al plasma pico mucho menor después de la inyección. Por tanto, después de la inyección s.c. de la nanosuspensión, la concentración en plasma sigue siendo muy estable durante un periodo de tiempo prolongado a aproximadamente 10 ng/ml, a diferencia de la disolución en la que la concentración en plasma continúa disminuyendo lentamente después de las 2 semanas iniciales.

20 Brecanavir se formuló como una micro que contiene 25 mg/ml de polisorbato 20 parenteral y 100 mg/ml de brecanavir. Los componentes de la nanosuspensión fueron: brecanavir, polisorbato 20 parenteral 2,5 % (peso/volumen), dextrosa 5 % (peso/volumen) y agua libre de pirógenos. El contenido de brecanavir en la formulación se comprobó usando CL-UV. La concentración de brecanavir en la formulación fue 62,5 mg/ml. La distribución del tamaño de partícula se midió en un Malvern Mastersizer™ usando difracción láser. El valor de d₅₀ fue 1,613 µm.

25 Se inyectaron ratas Sprague-Dawley (CrI:CD®(SD)IGS) de 200-300 g una vez con una nanosuspensión acuosa de brecanavir a 50 mg/kg por vía intramuscular (n=4). Se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola a las 1, 7 y 24 horas y adicionalmente 2, 6, 10, 14, 16, 20, 24, 27, 31, 36, 43, 48, 55 y 59 días después de la dosificación. Se separó el plasma y se analizó para brecanavir con un procedimiento de investigación cualificado por EM/CL/EM. Se representaron las concentraciones en plasma en función del tiempo después de la dosificación (Figura 3). Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el software WinNonlin™.

30 Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de brecanavir tras una única inyección i.m y s.c. de una nano- y microsuspensión de brecanavir a 50 mg/kg.

Nanosuspensión de Tween20 (100 mg/ml) i.m.						
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Media	
C _{máx}	ng/ml	86,5	127	89,1	134	109
ABC _{última}	ng·h/ml	29097	33753	26686	36728	31566
Nanosuspensión de Tween20 (100 mg/ml) s.c						
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Media	
C _{máx}	ng/ml	30,2	32,3	32,4	37,0	33,0
ABC _{última}	ng·h/ml	13644	12470	12478	13545	13034

Microsuspensión de Tween20 (62,5 mg/ml) i.m.						
		Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Media
$C_{m\acute{a}x}$	ng/ml	34,5	40,4	82,0	68,7	56,4
$ABC_{\acute{u}ltima}$	ng·h/ml	5371	8416	7272	8056	7279
Nanosuspensión de F108 (100 mg/ml) i.m.						
		Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Media
$C_{m\acute{a}x}$	ng/ml	1580	2430	1120	1370	1625
$ABC_{\acute{u}ltima}$	ng·h/ml	49007	67432	41803	56420	53666
Nanosuspensión de Tween20 (200 mg/ml) i.m.						
		Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Media
$C_{m\acute{a}x}$	ng/ml	107	95,7	132	106	110
$ABC_{\acute{u}ltima}$	ng·h/ml	28988	31139	34090	38176	33098

Inyección intramuscular de nanosuspensión de brecañavir en conejos

- 5 Se formuló brecañavir como una nanosuspensión acuosa que contenía 25 mg/ml de polisorbato 20 parenteral y 100 mg/ml de brecañavir. Los componentes de la nanosuspensión fueron: brecañavir, polisorbato 20 parenteral 2,5 % (peso/volumen), dextrosa 5 % (peso/volumen) y agua libre de pirógenos. El contenido de brecañavir en la formulación se comprobó usando CL-UV. La concentración de brecañavir en la formulación fue 100 mg/ml. La distribución del tamaño de partícula se midió en un Malvern Mastersizer™ usando difracción láser. El valor de d_{50} fue 125 nm.
- 10 Se inyectaron conejos blancos de Nueva Zelanda de aprox. 2,5 kg una vez con una nanosuspensión acuosa de brecañavir a 50 mg por conejo por vía intramuscular (n=5). Se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola 6 y 24 horas y adicionalmente 2, 5, 8, 12, 15, 19, 22, 26, 29, 33, 36, 40, 43, 47, 50, 54, 57, 64 y 71 días después de la dosificación. Se separó el plasma y se analizó para brecañavir con un procedimiento de investigación cualificado por EM/CL/EM. Se representaron las concentraciones en plasma en función del tiempo después de la dosificación (Figura 4). Se calcularon parámetros farmacocinéticos usando el software WinNonlin™.
- 15

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de brecañavir en conejos tras una única inyección i.m. con una nanosuspensión de Tween20 (100 mg/ml) de brecañavir en conejos.

Nanosuspensión de Tween20 (100 mg/ml) i.m.							
		Conejo 1	Conejo 2	Conejo 3	Conejo 4	Conejo 5	Media
$C_{m\acute{a}x}$	ng/ml	56,5	32,3	48,5	61,9	33,7	46,6
$ABC_{\acute{u}ltima}$	ng·h/ml	19089	14855	17388	19346	15045	17144

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una formulación parenteral que comprende una cantidad antiviralmente eficaz de brecanavir o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, sin un agente adicional que tenga un efecto positivo sobre el metabolismo del fármaco y/o la farmacocinética en cuanto a mejorar la biodisponibilidad, en el que el agente adicional es ritonavir para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto infectado por el VIH, en el que la formulación va a administrarse por inyección subcutánea o intramuscular intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas a un año.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que la formulación parenteral es una disolución que comprende una cantidad eficaz de brecanavir y un vehículo acuoso.
3. El uso según la reivindicación 2, en el que se añade un solubilizante o tensioactivo a dicha disolución.
- 15 4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que la formulación va a administrarse en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas a un mes.
5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que la formulación va a administrarse en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de un mes a tres meses.
- 20 6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que la formulación va a administrarse en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de tres meses a seis meses.
7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que la formulación va a administrarse una vez cada mes.
- 25 8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que la formulación va a administrarse una vez cada tres meses.
- 30 9. El uso según la reivindicación 1, en el que el nivel en plasma sanguíneo se mantiene a un nivel por encima de 28 ng/ml.
10. Una composición farmacéutica para administración por inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de brecanavir o una sal del mismo, en forma de una suspensión de micro- o nanopartículas que comprende:
- 35 (a) brecanavir o una sal del mismo, en forma de micro- o nanopartícula, que tiene un modificador superficial adsorbido a la superficie del mismo; y
- (b) un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable; en el que se suspende el principio activo brecanavir.
- 40 11. Una composición según la reivindicación 10, en la que el modificador superficial está seleccionado del grupo de poloxámeros, succinatos de α -tocoferilpolietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, y sales de fosfolípidos negativamente cargados.
- 45 12. Una composición según las reivindicaciones 10 u 11, en la que el modificador superficial está seleccionado de poloxámero 338, vitamina E-TGPS, polisorbato-80, polisorbato-20 y fosfatidilglicerol sódico de huevo.
13. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que el tamaño de partícula efectivo promedio de las micro- o nanopartículas de brecanavir está por debajo de 200 nm.
- 50 14. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la formulación parenteral es una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13.

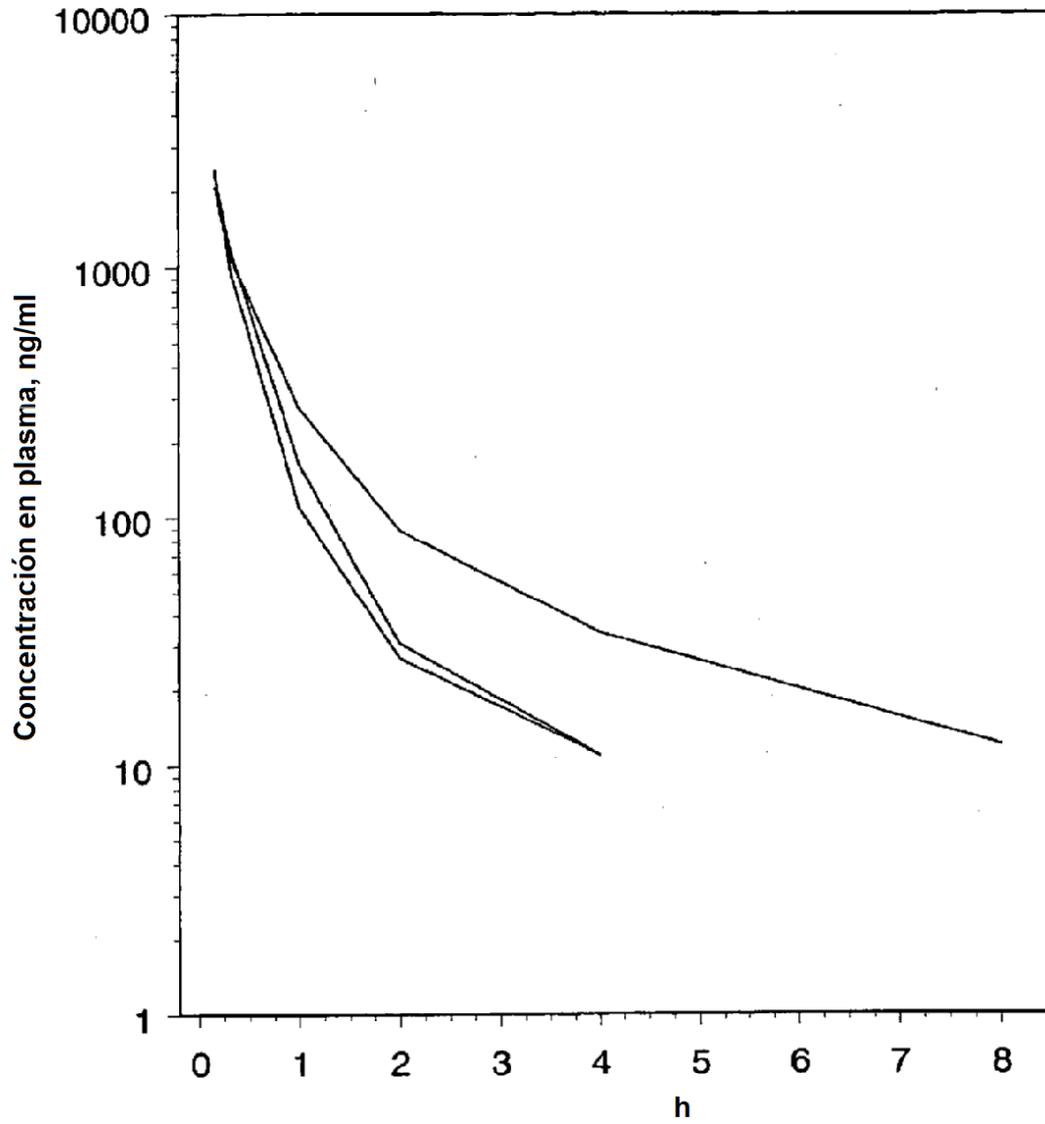


Figura 1

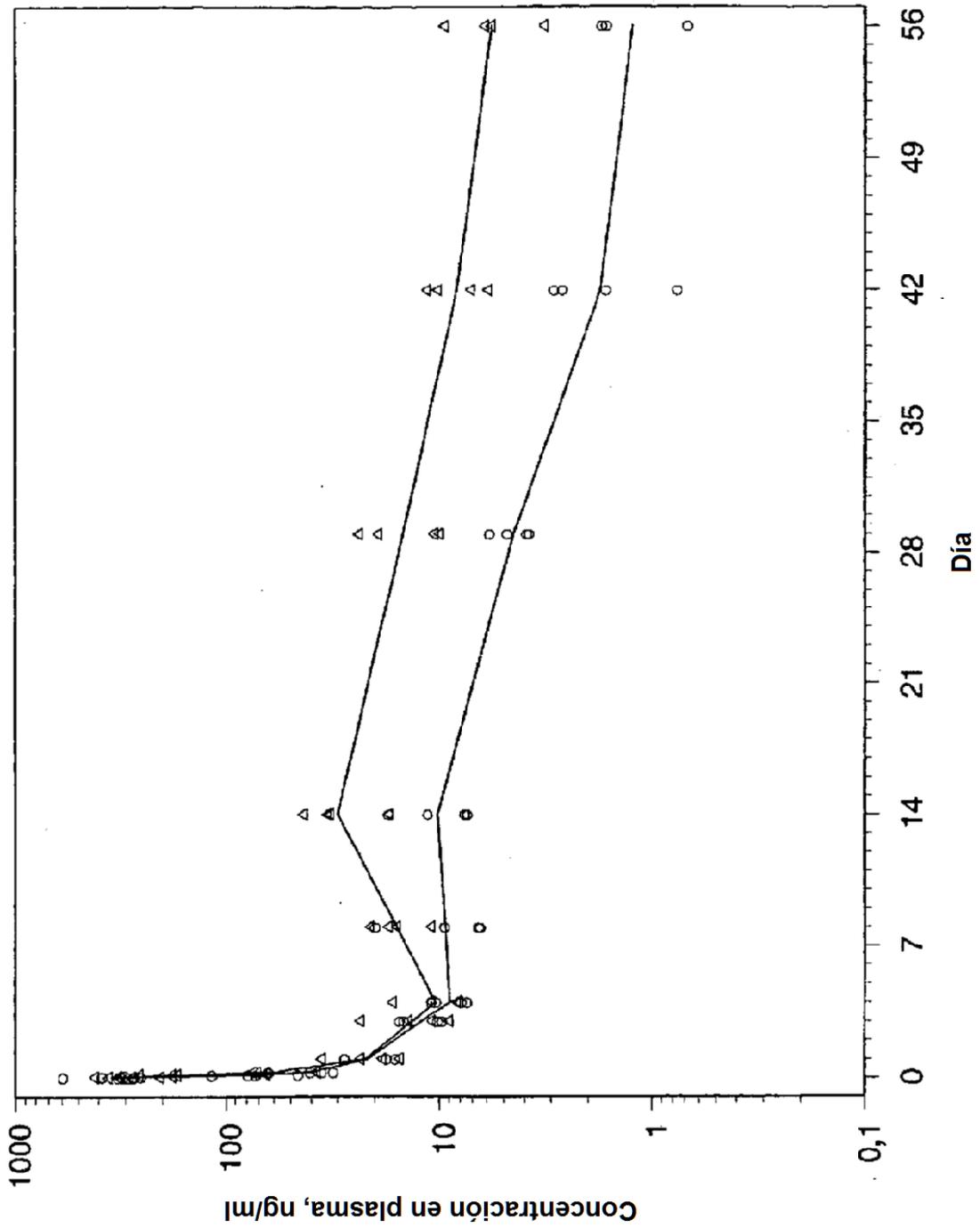


Figura 2

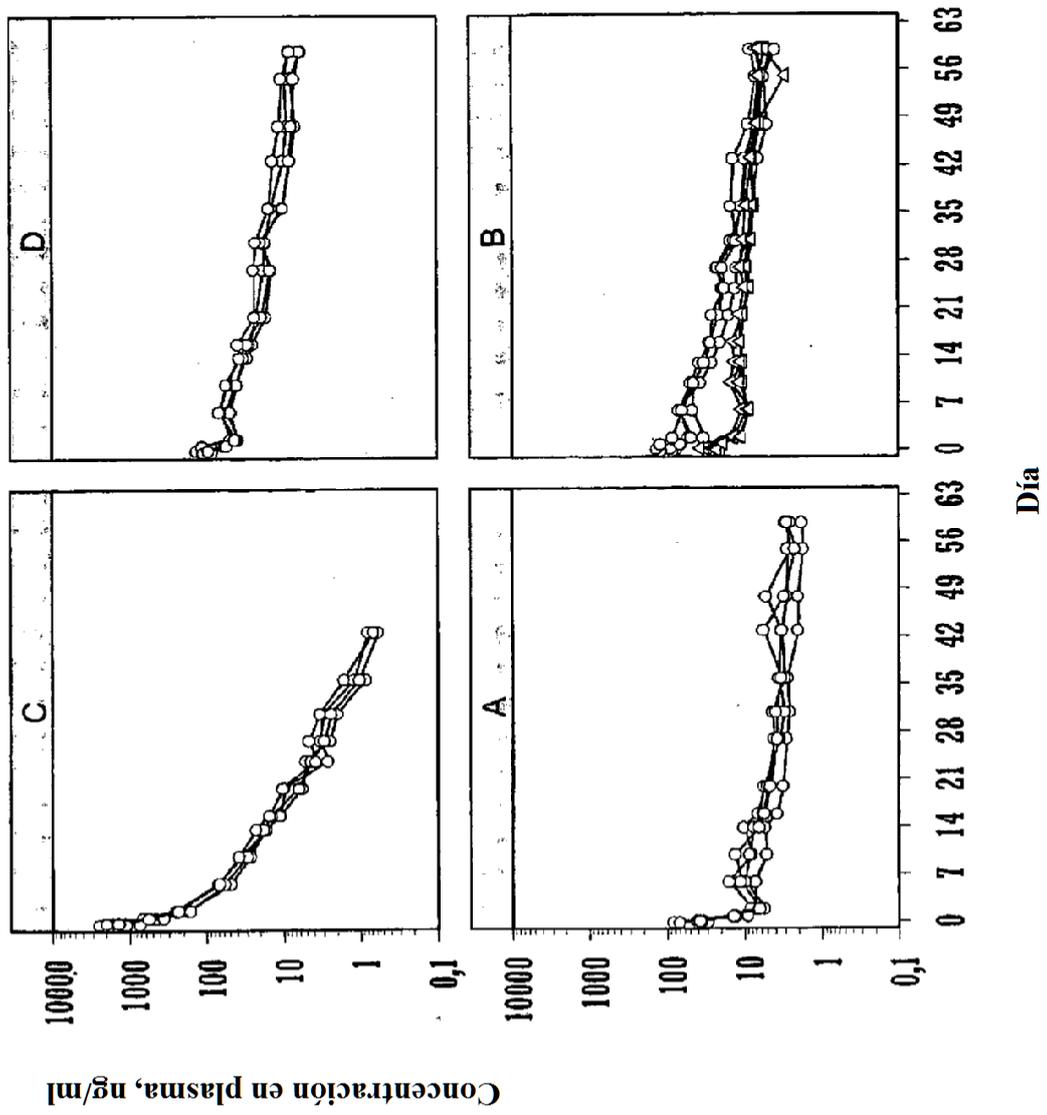


Figura 3

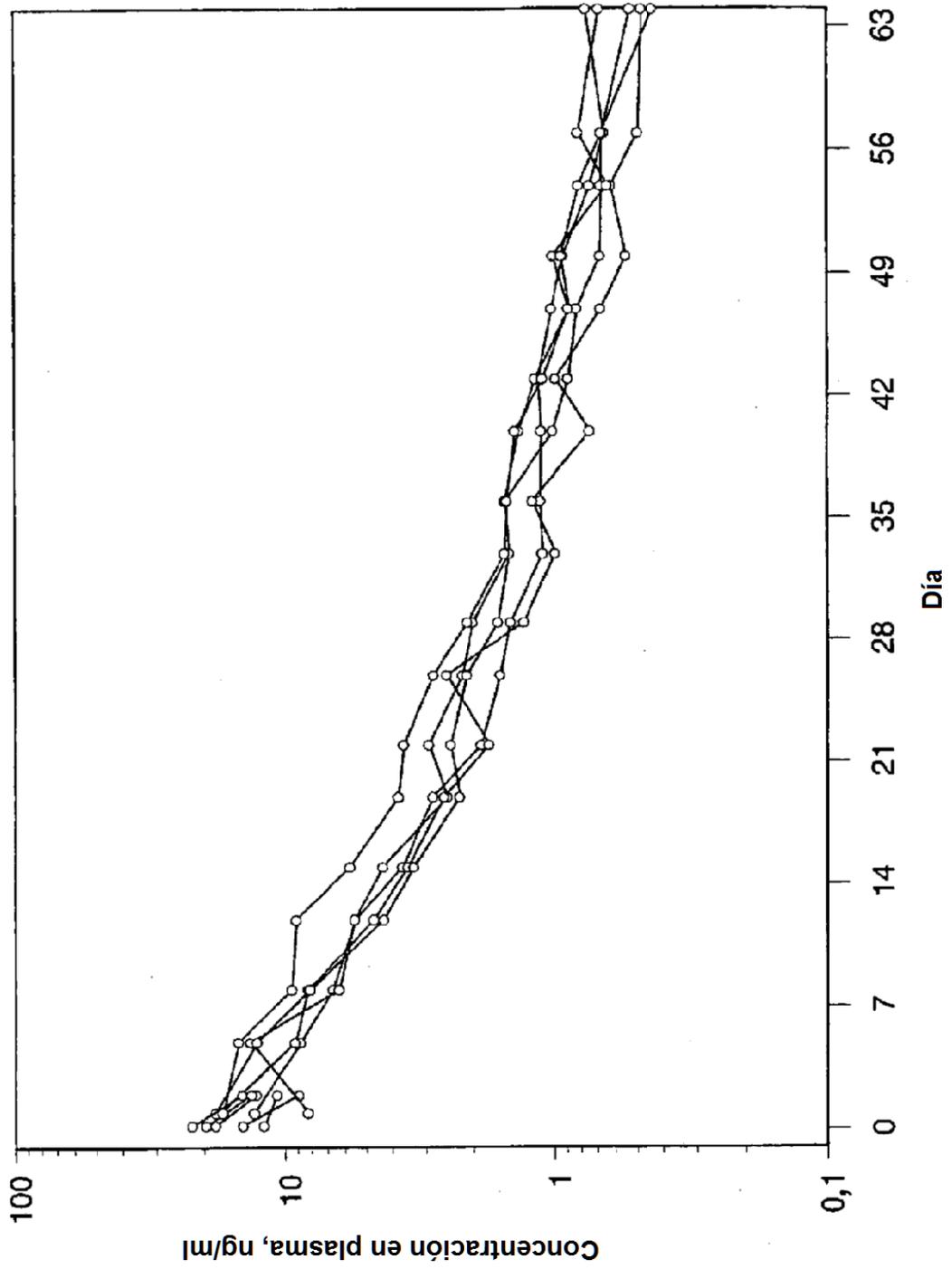


Figura 4