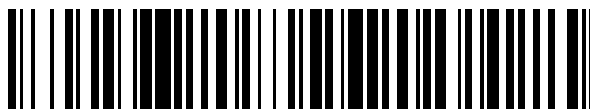


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 162**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2008 E 08717800 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2043608**

54 Título: **Polvos para reconstitución**

30 Prioridad:

14.03.2007 EP 07104082

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BAERT, LIEVEN ELVIRE COLETTE;
VAN GYSEGHEM, ELKE;
VAN DEN MOOTER, GUY RENÉ JAAK y
VAN REMOORTERE, PETER JOZEF MARIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 535 162 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

Polvos para reconstitución

Campo de la invención

Esta invención se refiere a polvos para reconstitución que comprenden el NNRTI TMC278 dispersado en ciertos polímeros solubles en agua, útiles en el tratamiento de infección por VIH.

Antecedentes de la invención

El tratamiento de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), conocido como causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sigue siendo un reto médico principal. El VIH puede evitar la presión inmunológica, para adaptarse a una variedad de tipos de células y condiciones de crecimiento y desarrollar resistencia frente a tratamientos con fármacos disponibles en la actualidad. Lo último incluye inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (los NRTI), inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (los NNRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos (los NtRTI), inhibidores de la proteasa de VIH (los PI) y los inhibidores de fusión más recientes.

Aunque eficaz en la supresión del VIH, cada uno de estos fármacos, cuando se usan solos, se enfrenta a la aparición de mutantes resistentes. Esto conduce a la introducción de tratamiento asociado de diversos agentes anti-VIH que tienen normalmente un perfil de actividad diferente. En particular, la introducción de "HAART" (Terapia Anti-Retroviral Altamente Activa, por sus siglas en inglés) dio como resultado una mejora notable en tratamiento anti-VIH, conduciendo a una gran reducción en la morbilidad y mortalidad asociada a VIH. Las directrices actuales para tratamiento antirretroviral recomienda dicho triple tratamiento asociado incluso para tratamiento inicial. Sin embargo, ningún tratamiento farmacológico disponible en la actualidad puede erradicar completamente el VIH. Incluso la HAART puede afrontar la aparición de resistencia, con frecuencia debido a la no adhesión a, y no persistencia con, terapia antirretroviral. En estos casos la HAART se puede hacer eficaz de nuevo por reemplazo de uno de sus componentes por uno de otra clase. Si se aplica correctamente, el tratamiento con asociaciones de HAART puede suprimir el virus durante muchos años, hasta décadas, a un nivel en que se detiene el brote o el progreso del SIDA.

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

Bebés y niños constituyen un grupo de crecimiento de pacientes infectados por VIH. La medicación anti-VIH pediátrica plantea retos particulares por que las pautas posológicas varían en una gran medida debido a variaciones en la edad y el peso corporal (bebés - niños). Especialmente en el primer año de edad, un bebé experimenta cambios rápidos y el peso corporal aumenta espectacularmente. Debido a estos cambios rápidos a edad joven, se requiere ajustar la dosis de un fármaco con frecuencia y se requiere que las formas farmacéuticas ofrezcan flexibilidad en la dosificación. Las formas farmacéuticas tradicionales tales como las píldoras y cápsulas carecen de la flexibilidad de dosificación requerida en aplicaciones pediátricas. Por otra parte, estas formas farmacéuticas no se ajustan a la administración a niños pequeños y especialmente a bebés en cuyo caso las formulaciones bebibles son la vía de administración preferida. Estas comprenden formulaciones líquidas tales como jarabes así como formulaciones secas tales como polvos para reconstitución en que se distribuye el fármaco en forma seca y se convierte en forma líquida por adición de agua.

Los polvos para reconstitución son atractivos sobre formas farmacéuticas orales líquidas debido a su compacidad haciéndolos más convenientes para almacenar y transportar. La incorporación de TMC278 en un polvo para reconstitución plantea retos particulares por que es poco soluble en agua. Con la adición de agua, sólo se disuelve una cantidad limitada que no da como resultado una absorción eficaz del ingrediente activo. Convertir la forma básica libre en una sal de adición de ácido puede aumentar la solubilidad de este agente activo, pero sólo las formas de sal con ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico, muestran perfiles de solubilidad viables. Para aplicaciones pediátricas estas sales no son atractivas debido a su bajo pH. Por lo tanto, el reto es proporcionar un polvo de reconstitución usando la forma básica de TMC278 que en la adición de agua dé como resultado una forma farmacéutica que presente concentraciones terapéuticas eficaces del principio activo.

Ahora se ha encontrado que el NNRTI TMC278 se puede convertir en un polvo para reconstitución que permita una aplicación flexible del ingrediente activo y, por otra parte, sirva para aplicaciones pediátricas. Los polvos para reconstitución de esta invención también se pueden aplicar a grupos de pacientes adultos que tienen dificultad o

encuentran molestia para tragar, por ejemplo las personas mayores. Los polvos para reconstitución de esta invención pueden contener diversos ingredientes activos permitiendo de ese modo la administración de cócteles de fármacos en una administración. Esto da como resultado un número reducido de administraciones que son beneficiosas de ese modo en términos de carga de medicamentos y cumplimiento con el medicamento del paciente.

5 Descripción de la invención

En un aspecto la presente invención se refiere al uso de un polvo que comprende TMC278, dispersado en un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero, que se tiene que mezclar con agua, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un individuo infectado con VIH. En una realización dicho polvo se obtiene por secado por atomización.

En un aspecto más, se proporciona un polvo para uso en un método para tratar a un paciente infectado con VIH, comprendiendo dicho método la administración a dicho paciente de un polvo que comprende TMC278, dispersado en un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero, en el que previamente a la administración se mezcla el polvo con agua. La cantidad de TMC278 en dicho polvo es preferiblemente una cantidad eficaz de manera anti-vírica.

En un aspecto más se proporciona una disolución supersaturada de TMC278 y un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero, en un medio acuoso. Dicha disolución supersaturada se puede obtener por adición de agua a un polvo que comprende una cantidad eficaz de manera anti-vírica de TMC278 dispersado en un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero. En un aspecto alternativo se proporciona una disolución supersaturada de TMC278 y un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero, obtenible u obtenido por adición de agua a un polvo que comprende una cantidad eficaz de manera anti-vírica de TMC278 dispersado en un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero.

En otro aspecto, se proporciona una disolución supersaturada para uso en un método para el tratamiento de un individuo infectado con VIH, comprendiendo dicho método la administración de una disolución supersaturada de TMC278 y un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero, en un medio acuoso.

La invención proporciona además un método de, o alternativamente, un procedimiento para preparar una disolución supersaturada de TMC278 y un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero, en un medio acuoso, comprendiendo dicho método o procedimiento que comprende añadir agua a TMC278, dispersado en un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero. En una realización la disolución supersaturada se prepara por adición de agua a un polvo de TMC278, dispersado en un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero.

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

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

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

de las formas Z y la E, en la que la forma Z está presente predominantemente, es decir, una mezcla isómera que contiene más del 50% o en particular más del 80% de la forma Z o incluso más del 90% de la forma Z. Es de particular interés la forma Z sustancialmente exenta de la forma E. Sustancialmente exenta en este contexto se refiere a mezclas E-Z con nada o casi nada de forma E, por ej., mezclas isómeras que contienen tanto como 90%, en particular 95% o incluso 98% o 99% de la forma Z.

Siempre que se use en la presente memoria, el término "TMC278" se refiere también a formas estereoisómeras de TMC278 así como cualquier mezcla de dichas formas estereoisómeras. En particular, el término "TMC278" se refiere al isómero E de TMC278.

Los polvos para reconstitución para uso en la presente invención comprenden el ingrediente activo TMC278 dispersado en polímeros solubles en agua particulares, que se pueden referir como una dispersión sólida del ingrediente activo TMC278 en los polímeros solubles en agua particulares. Los últimos incluyen polivinilpirrolidona (PVP) y copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (PVPCoVA, a veces también referido como PVP-VA); hidroxialquilalquilcelulosas, en particular hidroxialquil(alquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)celulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y poloxámeros, en particular poloxámero P407.

La cantidad de polímero soluble en agua en la dispersión sólida de TMC278 en los polímeros solubles en agua particulares puede estar en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 99%, en particular aproximadamente 70% a aproximadamente 98% o aproximadamente 80% a aproximadamente 95% o aproximadamente 85% a aproximadamente 95%, por ej., aproximadamente 90%, en peso relativo al peso total de la dispersión sólida. La relación peso:peso de polímero soluble en agua a TMC278 en la dispersión sólida de TMC278 en los polímeros solubles en agua particulares puede estar en el intervalo de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:1 o aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:1 o aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1 o aproximadamente 10:1 a aproximadamente 5:1, por ejemplo dicha relación peso:peso es aproximadamente 9:1. La cantidad de TMC278 en la dispersión sólida de TMC278 en los polímeros solubles en agua particulares puede estar en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, en particular aproximadamente 1% a aproximadamente 30% o aproximadamente 1% a aproximadamente 20% o aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, por ej., aproximadamente 10%, en peso relativo al peso total de la dispersión sólida.

Los polvos para reconstitución para uso en la presente invención pueden comprender la dispersión sólida del ingrediente activo TMC278 en los polímeros solubles en agua particulares en cantidad que puede estar en el intervalo de aproximadamente 60% a aproximadamente 100%, en particular aproximadamente 70% a aproximadamente 100% o aproximadamente 80% a aproximadamente 100% o aproximadamente 90% a aproximadamente 100%, en peso relativo al peso total del polvo para reconstitución. Otros ingredientes pueden estar presentes, tales como los ingredientes mencionados de ahora en adelante, en una cantidad que constituye el resto del polvo para reconstitución, en particular en una cantidad que puede estar en el intervalo de aproximadamente 0% a aproximadamente 40%, en particular aproximadamente 0% a aproximadamente 30% o aproximadamente 0% a aproximadamente 20% o aproximadamente 0% a aproximadamente 10%, en peso relativo al peso total del polvo para reconstitución.

Como se usa en la presente memoria el término alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-propilo.

En una realización, el polímero soluble en agua tiene un peso molecular en el intervalo 500 D a 2 MD. El polímero soluble en agua puede tener una viscosidad aparente de 1 a 15.000 mPa.s o de 1 a 5.000 mPa.s o de 1 a 700 mPa.s o de 1 a 100 mPa.s cuando en una disolución acuosa al 2% (p/v) a 20°C.

Hidroxialquilalquilcelulosas particulares incluyen hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (o HPMC, por ej., HPMC 2910 15 mPa.s; HPMC 2910 5 mPa.s). Vinilpirrolidonas particulares incluyen PVP K29-32, PVP K90.

Dicho HPMC contiene suficientes grupos hidroxipropilo y metoxi para hacerlo soluble en agua. El HPMC que tiene un grado de sustitución de metoxi de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,5 y una sustitución de hidroxipropilo molar de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3,0 son, en general, solubles en agua. El grado de sustitución de metoxi se refiere al número promedio de grupos metil éter presentes por unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. La sustitución molar de hidroxipropilo se refiere al número promedio de moles de óxido de propileno que ha reaccionado con cada unidad de anhidroglucosa de la molécula de celulosa. Un HPMC preferido es hipromelosa 2910 15 mPa.s o hipromelosa 2910 5 mPa.s, especialmente hipromelosa 2910 15 mPa.s. Hidroxipropilmetilcelulosa es el Nombre Adoptado por los Estados Unidos para hipromelosa (véase Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29ª edición, página 1.435). En el número de cuatro dígitos "2910", los primeros dos dígitos representan el porcentaje aproximado de grupos metoxi y los dígitos tercero y cuarto la composición en porcentaje aproximado de grupos hidroxipropoxilo; 15 mPa.s o 5 mPa.s es un valor indicativo de la viscosidad aparente de una disolución acuosa al 2% a 20°C.

Los copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo que se pueden usar incluyen los copolímeros en los que la relación molecular de los monómeros vinilpirrolidona a acetato de vinilo es aproximadamente 1,2 o en los que la relación en masa de los monómeros vinilpirrolidona a acetato de vinilo es aproximadamente 3:2. Tales copolímeros están comercialmente disponibles y se conocen como copovidona o copolividona, vendidos bajo las marcas registradas KolimaTM o Kollidon VA 64TM. El peso molecular de estos polímeros puede estar en el intervalo de aproximadamente 45 a aproximadamente 70 kD. El valor K obtenido de mediciones de la viscosidad puede estar en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 35, en particular el valor K puede ser aproximadamente 28.

Los polímeros de polivinilpirrolidina que se pueden usar son conocidos como povidona (PVP) y están comercialmente disponibles. Pueden tener un peso molecular que está en el intervalo de aproximadamente 30 kD a aproximadamente 360 kD. Son ejemplos PVP K25 (BASF, M=29,000), PVP K30 (BASF, M=40,000) y PVP K90 (BASF, M=360,000), disponibles con el nombre comercial KolidonTM.

Los poloxámeros son copolímeros de tribloque no iónicos constituidos por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno (poli(óxido de etileno)), con longitudes variables de los bloques poliméricos. Para el término genérico "poloxámero", estos copolímeros se denominan comúnmente con la letra "P" (para poloxámero) seguido por tres dígitos, los primeros dos dígitos x 100 proporcionan la masa molecular aproximada del núcleo de polioxipropileno y el último dígito x 10 proporciona el contenido en polioxietileno en porcentaje (por ej., P407 = Poloxámero con una masa molecular de polioxipropileno de 4.000 g/mol y un contenido en polioxietileno del 70%). Los poloxámeros están comercialmente disponibles con el nombre comercial PluronicTM. Para el nombre comercial Pluronic, que codifica estos copolímeros empieza con una letra que define su forma física a temperatura ambiente (L = líquido, P = pasta, F = escama (sólido)) seguido por dos o tres dígitos, el primer o los primeros dígitos se refieren a la masa molecular del núcleo de polioxipropileno y el último dígito x 10 proporciona el contenido en polioxietileno en porcentaje (por ej., F127 = PluronicTM con una masa molecular de polioxipropileno de 4.000 g/mol y un contenido en polioxietileno del 70%). PluronicTM F127 corresponde a poloxámero P407 (P407).

El ingrediente activo TMC278 se puede dispersar más o menos uniformemente por todo el polímero soluble en agua o se puede dispersar uniformemente u homogéneamente por todo el polímero. En el ejemplo anterior, el ingrediente activo se dispersa menos homogéneo por todo el polímero. Puede haber dominios o pequeñas regiones en las que compuesto amorfo, microcristalino o cristalino de fórmula (I) o polímero amorfo, microcristalino o cristalino, soluble en agua, o ambos, se dispersan más o menos uniformemente en el polímero soluble en agua.

Existen diversas técnicas para preparar dispersiones sólidas incluyendo extrusión de masas fundidas, secado por atomización y disolución-evaporación.

El procedimiento de disolución-evaporación comprende las siguientes etapas:

a) disolver TMC278 y el polímero soluble en agua en un disolvente apropiado, opcionalmente a temperatura elevada;

b) permitir que el disolvente en la disolución obtenida en la etapa a) se evapore, opcionalmente por calentamiento u opcionalmente a vacío o ambos, hasta que se obtiene material seco.

También se puede verter la disolución sobre una superficie grande de manera que se forme una película delgada y se evapore disolvente de ahí.

El procedimiento de extrusión de masas fundidas normalmente comprende las siguientes etapas:

a) mezclar TMC278 y el polímero soluble en agua,

b) opcionalmente mezclar aditivos con la mezcla así obtenida,

c) calentar y mezclar la mezcla así obtenida hasta que se obtiene una masa fundida homogénea,

d) forzar la masa fundida así obtenida por una o más boquillas y

e) enfriar la masa fundida hasta que solidifica.

Los términos "fundido" y "fundir" se deberían interpretar ampliamente. Estos términos no sólo significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido sino también se puede referir a una transición de un estado vítreo o un estado gomoso y en que es posible que un componente de la mezcla quede embebido más o menos homogéneamente en el otro. En casos particulares, se fundirá un componente y el otro o los otros componentes se disolverán en la masa fundida formando así una disolución, que en el enfriamiento pueden formar una disolución sólida con propiedades de disolución ventajosas.

Después de preparar las dispersiones sólidas como se describió anteriormente en la presente memoria, los productos obtenidos se muelen y opcionalmente se tamizan. El producto de dispersión sólida se puede moler o triturar en partículas con un tamaño de partícula menor que 600 μm o menor que 400 μm o menor que 125 μm o a los tamaños de partícula mencionados de ahora en adelante.

- 5 Un procedimiento preferido para preparar los polvos para reconstitución para uso en la presente invención es por la técnica de secado por atomización. En la técnica de secado por atomización, se disuelven TMC278 y el polímero soluble en agua en un disolvente apropiado y se pulveriza después la disolución resultante por la boquilla de una secadora de atomización según lo cual se evapora el disolvente de las gotitas resultantes, normalmente a temperaturas elevadas, por ej., por la introducción de aire caliente.
- 10 La cantidad de polímero soluble en agua en el producto secado por atomización puede estar en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 99%, en particular aproximadamente 70% a aproximadamente 98% o aproximadamente 80% a aproximadamente 95% o aproximadamente 85% a aproximadamente 95%, en peso relativo al peso total del producto secado por atomización que comprende TMC278, polímero soluble en agua y excipientes opcionales. La cantidad de polímero soluble en agua en la mezcla de alimentación se puede calcular a
- 15 base de estos porcentajes y en la cantidad de disolvente usada.

La relación peso:peso de polímero soluble en agua a TMC278 está en el intervalo de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:1 o aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:1 o aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1 o aproximadamente 10:1 a aproximadamente 5:1, por ejemplo dicha relación peso:peso es aproximadamente 9:1.

- 20 El disolvente usado en el método de la presente invención puede ser cualquier disolvente que sea inerte a TMC278 y que pueda disolver TMC278 y el polímero soluble en agua. Disolventes adecuados incluyen acetona, tetrahidrofurano (THF), diclorometano, etanol (anhidro o acuoso), metanol y combinaciones de los mismos. De interés son mezclas de metanol y cloruro de metileno, en particular mezclas de los dos últimos disolventes en las que la relación v/v metanol / cloruro de metileno está en el intervalo de aproximadamente 50:50 a aproximadamente
- 25 90:10 o en el intervalo de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 80:20, por ej., en una relación 50:50 o en una relación 90:10.

En una realización, el disolvente es una mezcla de diclorometano y metanol, siendo los últimos en particular metanol anhidro. En otra realización, el disolvente es diclorometano.

- 30 La cantidad de disolvente presente en la mezcla de alimentación será tal que se disuelvan TMC278 y el polímero soluble en agua y que la mezcla de alimentación tenga suficiente baja viscosidad para que se pulverice. En una realización, la cantidad de materiales sólidos en la mezcla de alimentación es menor que 20%, en particular menor que 10%, más en particular menor que 5%, expresando los porcentajes la cantidad pesada de materiales sólidos al volumen total de la mezcla de alimentación.

- 35 Se retira el disolvente de las gotitas de la mezcla de alimentación por la etapa de secado por atomización. Preferiblemente, el disolvente es volátil, con un punto de ebullición de 150°C o menos, preferiblemente 100°C o menos.

- 40 El gas de secado puede ser cualquier gas. Preferiblemente, el gas es aire o un gas inerte tal como nitrógeno, aire enriquecido en nitrógeno o argón. La temperatura del gas de secado en la entrada de gas de la cámara de secado por atomización puede ser de aproximadamente 25°C a aproximadamente 300°C o de aproximadamente 60°C a aproximadamente 300°C o de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C.

- 45 El secado por atomización se realiza en un aparato de secado por atomización convencional que comprende una cámara de secado por atomización, atomizar significa introducir la mezcla de alimentación en la cámara de secado por atomización en forma de gotitas, una fuente de gas de secado calentado que fluye a la cámara de secado por atomización por una entrada y una salida del gas de secado calentado. El aparato de secado por atomización también comprende un medio para recoger el polvo farmacéutico sólido que se produce. El medio de atomización puede ser un atomizador rotatorio, una boquilla neumática o, preferiblemente, una boquilla de alta presión.

- 50 Los atomizadores rotatorios adecuados incluyen los que tienen un accionamiento de turbina de aire operando a partir de una fuente de aire comprimido de alta presión, por ejemplo una fuente de aire comprimido de 600 Pa (6 bar), que suministra energía una rueda de atomización para atomizar la mezcla de alimentación. La rueda de atomización puede ser alabeada. Preferiblemente, el atomizador rotatorio está situado en la parte superior de la cámara de secado por atomización, por ejemplo en el techo de la cámara, de manera que las gotitas producidas se sequen y caigan a la parte inferior de la cámara. Típicamente, los atomizadores rotatorios producen gotitas que tienen un tamaño en el intervalo de desde aproximadamente 20 a aproximadamente 225 μm , en particular de
- 55 aproximadamente 40 a aproximadamente 120 μm , dependiendo el tamaño de la gotita de la velocidad periférica de la rueda.

Las boquillas neumáticas adecuadas (incluyendo boquillas de dos fluidos) comprenden las situadas en la parte superior de la cámara de secado por atomización, por ejemplo en el techo de la cámara y funcionan en el denominado "modo co-corriente". La atomización tiene lugar usando aire comprimido de manera que la relación aire-líquido esté en el intervalo de aproximadamente 0,5-1,0:1 a aproximadamente 5:1, en particular de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1. La mezcla de alimentación y el gas de atomización pasan por separado a la cabeza de la boquilla, donde tiene lugar la atomización. El tamaño de las gotitas producidas por las boquillas neumáticas depende de los parámetros de funcionamiento y puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 a 125 μm , en particular de aproximadamente 20 a 50 μm .

Las boquillas de dos fluidos que funcionan en el denominado "modo contra-corriente" también se pueden usar. Estas boquillas funcionan de una manera similar a las boquillas de dos fluidos en modos co-corriente excepto que se pueden situar en una parte inferior de la cámara de secado y pulverizar gotitas hacia arriba. Típicamente, las boquillas de dos fluidos contra-corriente generan gotitas, que cuando se secan, producen partículas con un tamaño en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 μm .

Un tipo de atomizador preferido para uso en la invención es la boquilla de alta presión donde se bombea la alimentación líquida a la boquilla a presión. La energía de presión se convierte en energía cinética y la alimentación se emite del orificio de la boquilla como una película de alta velocidad que se descompone fácilmente en una pulverización ya que la película es inestable. Se hace rotar la alimentación dentro de la boquilla usando un inserto en espiral o cámara espiral que da como resultado patrones de pulverización en forma de cono que emergen del orificio de la boquilla. Las dimensiones del inserto en espiral, cámara espiral y orificio junto con la variación de la presión proporciona control sobre la velocidad de la alimentación y las características de la pulverización. El tamaño de las gotitas producidas por boquillas de alta presión depende de los parámetros de funcionamiento y pueden estar en el intervalo de aproximadamente 5 a 125 μm , en particular de aproximadamente 20 a 50 μm .

Se pueden seleccionar medios de atomización adecuados dependiendo del tamaño deseado de la gotita, que depende de una serie de factores, tales como la viscosidad y temperatura de la mezcla de alimentación, el caudal deseado y la presión máxima aceptable para bombear la mezcla de alimentación, sobre el tamaño de la gotita. Después de seleccionar los medios de atomización de manera que se obtenga el tamaño de la gotita promedio deseado para una mezcla de alimentación con una viscosidad particular, se admite la mezcla para la cámara de secado por atomización a un caudal particular.

La dispersión sólida producida por el procedimiento de secado por atomización o producido por los otros procedimientos descritos anteriormente (tales como evaporación de la disolución y extrusión de las masas fundidas), seguido por molienda y tamizado opcional, típicamente comprende partículas que tienen un tamaño de partícula eficaz promedio en el intervalo de desde aproximadamente 10 μm a aproximadamente 150 μm o aproximadamente 15 μm a aproximadamente 100 μm , en particular aproximadamente 20 μm a aproximadamente 80 μm o 30 μm a aproximadamente 50 μm , preferiblemente aproximadamente 40 μm . Como se usa en la presente memoria, el término tamaño de partícula eficaz promedio tiene su significado convencional como conoce el experto en la materia y se puede medir por técnicas de medición de tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento en flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, difracción láser o centrifugación de discos. Los tamaños de partícula eficaces promedio mencionados en la presente memoria se pueden referir a distribuciones en peso de las partículas. En ese ejemplo, por "un tamaño de partícula eficaz promedio de aproximadamente 150 μm " se quiere decir que al menos 50% del peso de las partículas consiste en partículas que tienen un tamaño de partícula menor que el promedio eficaz de 50 μm y lo mismo se aplica a los otros tamaños de partícula eficaces mencionados. De una manera similar, los tamaños de partícula eficaces promedio se pueden referir a distribuciones en volumen de las partículas pero normalmente esto dará como resultado el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño de partícula eficaz promedio.

Opcionalmente, se pueden incluir más excipientes en la mezcla de alimentación, por ejemplo para mejorar las propiedades de la mezcla de alimentación o la composición farmacéutica sólida resultante, tal como manipulación o tratamiento de las propiedades. Sin tener en cuenta si se añaden o no excipientes a la mezcla de alimentación, que obviamente da como resultado que se incorporen en la dispersión sólida, también se pueden mezclar excipientes con la composición farmacéutica sólida resultante durante la formulación en la forma farmacéutica deseada.

Excipientes adecuados para inclusión en las formas farmacéuticas comprenden tensioactivos, solubilizantes, disgregantes, pigmentos, saborizantes, cargas, lubricantes, conservantes, agentes espesantes, agentes tampón y modificadores del pH. En particular, se pueden añadir tensioactivos para mejorar además la solubilidad del agente activo y también pueden actuar como agentes humectantes. Tensioactivos típicos incluyen laurilsulfato de sodio, aceite de ricino polietoxilado, por ej., Cremophor EL™, Cremophor RH 40™, Vitamina E TPGS y polisorbatos, tales como Tween 20™ y Tween 80™, glicéridos poliglucolizados tales como Gelucire™ 44/14 y Gelucire™ 50/13 (disponibles en Gattefossé, Francia).

Modificadores de pH típicos que se pueden añadir incluyen ácidos, tales como ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico; bases o tampones.

Previamente a su uso, se añade agua u otro medio acuoso tales como los que contienen ingredientes para hacer las disoluciones más agradables, por ejemplo, azúcares, tales como glucosa o saborizantes, a los polvos para reconstitución de la invención. La cantidad de agua que se añade está en el intervalo de aproximadamente 0,5 ml de agua por mg de TMC278 a aproximadamente 5 ml o de aproximadamente 0,5 ml de agua por mg de TMC278 a aproximadamente 2 ml o de aproximadamente 0,5 ml de agua por mg de TMC278 a aproximadamente 1 ml, por ej., aproximadamente 0,6 ml/mg de TMC278. La adición de agua a un polvo de TMC278, dispersado en un polímero soluble en agua como se especificó anteriormente, genera una disolución supersaturada de la que el ingrediente activo de TMC278 no precipita, que es inesperado.

Los polvos para reconstitución de la invención encontrarán uso principalmente en aplicaciones pediátricas, no sólo debido a la facilidad de administración a bebés y niños sino también debido a la comodidad de dosificación en función de la edad y peso corporal. Un grupo objetivo adicional son pacientes adultos que presentan dificultad para tragar formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos o cápsulas. Otra ventaja es que se pueden combinar otros agentes anti-VIH con TMC278. Los polvos para reconstitución de la invención muestran buena absorción del ingrediente activo y dan como resultado buenos niveles en plasma, comparables con los obtenidos con una formulación de comprimidos de TMC278.

La administración de TMC278 como en la presente invención puede ser suficiente para tratar la infección por VIH, aunque puede ser recomendable administrar de manera conjunta otros inhibidores de VIH. Lo último incluye preferiblemente inhibidores de VIH de otras clases, en particular las seleccionadas de NRTI, los PI e inhibidores de fusión. En una realización, el otro inhibidor de VIH que se administra de manera conjunta es un inhibidor de PI. Los inhibidores de VIH que se pueden administrar de manera conjunta por referencia a los usados en asociaciones de HAART que comprenden un NNRTI. Por ejemplo, se pueden administrar de manera conjunta dos NRTI adicionales o un NRTI y un PI.

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

El polvo para reconstitución de TMC278 se administra preferiblemente una vez al día.

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

La dosis de TMC278 administrada, que se determina por la cantidad de TMC278 en la formulación para uso en la invención y la cantidad de formulación administrada, se selecciona de manera que la concentración en plasma sanguíneo de TMC278 se mantenga por encima de un nivel mínimo en plasma sanguíneo. El término "nivel mínimo en plasma sanguíneo" en este contexto se refiere al nivel en plasma sanguíneo eficaz más bajo, siendo lo último que el nivel en plasma sanguíneo que inhibe VIH con eficacia de manera que la carga vírica esté por debajo de los valores ya mencionados. Los niveles en plasma de TMC278 se deberían mantener por encima de dicho nivel mínimo en plasma sanguíneo para evitar debido a que a niveles inferiores el virus ya no se suprime aumentando de ese modo el riesgo de mutaciones. Los niveles en plasma sanguíneo mayores que el estrictamente requerido como nivel mínimo se puede preferir para construir un margen de seguridad. Los niveles en plasma sanguíneo máximos, es decir, los niveles a los que se experimentan efectos secundarios son relativamente altos, es decir, aproximadamente 500 ng/ml o incluso superiores, tales como 1.000 ng/ml.

En particular, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene a un nivel entre dichos niveles en plasma sanguíneo mínimo y máximo, por ej., en el intervalo de aproximadamente 20 ng/ml a 1.000 ng/ml o en el intervalo de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml o en el intervalo de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml o en el intervalo de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml o en el intervalo de aproximadamente 5 ng/ml a aproximadamente 200 ng/ml o en el intervalo de 75 ng/ml a aproximadamente 150 ng/ml o en el intervalo de aproximadamente 90 ng/ml a aproximadamente 100 mg/ml. Una dosis diaria adecuada de TMC278 puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3 mg o en el intervalo de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 2,0 mg o en el intervalo de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1,0 mg, por ej., aproximadamente 0,36 mg; cada uno de los valores anteriores expresado en mg siendo mg por kg de peso corporal. El médico que lo trate podrá determinar la dosis que se tiene que administrar multiplicando las dosis mencionadas por el peso molecular del paciente. Los polvos para reconstitución de TMC278

según la presente invención proporcionan tratamiento eficaz de infección por VIH por que la carga vírica se reduce manteniendo la replicación vírica reprimida. La facilidad de administración puede ayudar a la adhesión del paciente al tratamiento.

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" tiene su significado convencional. Cuando se usa en relación a un valor numérico, se puede interpretar adicionalmente que cubre valores que varían dentro de $\pm 20\%$ o dentro de $\pm 10\%$ o dentro de $\pm 5\%$ o dentro de $\pm 2\%$ o dentro de $\pm 1\%$ del valor numérico.

Ejemplos

Ejemplo 1:

- 10 Se disuelven 4 g de base de TMC278 y 36 g de PVP-VA 64 en 800 ml de una mezcla de metanol/cloruro de metileno 50:50 (v/v). Se seca por atomización esta mezcla a 80°C (temperatura de entrada) usando un Mini Spray Dryer B-191 (Büchi, Suiza). Se fijó el control de flujo a 800 N l/h de aire presurizado, el aspirador al 100% y la bomba al 50%. Después, se secaron con posterioridad los polvos resultantes en un secador de vacío (Christ Alpha, Medizinischer Apparatebau Osterode/Harz, Alemania) durante 44 horas.

Ejemplo 2:

- 15 Se disolvieron 4 g de base de TMC278, 34 g de PVP-VA 64 y 2 g de Cremophor EL en 800 ml de una mezcla de metanol/cloruro de metileno 50:50 (v/v). Se secó por atomización esta mezcla a 80°C (temperatura de entrada) usando un Mini Spray Dryer B-191 (Büchi, Suiza). Se fijó el control del flujo a 800 N l/h de aire presurizado, el aspirador a 100% y la bomba al 50%. Después, se secaron con posterioridad los polvos resultantes en un secador a vacío (Christ Alpha, como anteriormente) durante 44 horas.

20 Disolución

- Los polvos para reconstitución del ejemplo 1 y 2 se ensayaron en disolución. Durante el ensayo en disolución, se suspendieron los polvos para reconstitución de TMC278 en 50 ml de agua y se añadió la suspensión resultante a 500 ml de la disolución acuosa de HCl 0,01 M que sirve como medio de disolución dando como resultado un volumen de suspensión final de 550 ml. En cada instante de tiempo, se retiraron 5,0 ml de la suspensión final y se compensó el volumen por adición de 5,0 ml de medio de disolución fresco. Así, para calcular el % de la sustancia en cada periodo de tiempo, se sustrae la cantidad que se retiró hasta ese periodo de tiempo de la cantidad etiquetada y se consideró la cantidad restante como concentración al 100% para ese periodo de tiempo. TMC278 alcanzó una meseta de estado estacionario a los 5 min en ambos casos.

Estudio en animales:

- 30 Se usaron seis perros beagle macho, de aproximadamente 1 a 3 años y pesando entre 8 y 14 kg al comienzo de la fase experimental, en el presente estudio. Se dio a los perros acceso libre y continuo a agua. Cada día de dosificación, se privó de comida a los perros durante aproximadamente 18 horas antes de dosificación y se alimentaron inmediatamente después de la dosificación con acceso libre al alimento hasta durante un periodo de 6 horas empezando después de la dosificación. La dosis oral en la primera fase del estudio se hizo por alimentación forzada de 40 ml de las suspensiones acuosas recién preparadas de TMC278. Se administraron las dos suspensiones a 3 perros cada una. Después de un periodo de lavado de 14 días, se dosificó a los 6 perros por administración de un comprimido de TMC278.HCl, proporcionando una dosis de 50 mg eq. por animal. El esquema de dosificación se presenta en la Tabla 1.

- 40 Por perro, se usaron dos viales conteniendo cada uno 25 mg de polvo de TMC278, formulado como TMC278/PVP-VA 64 al 10/90% (peso/peso o p/p) para reconstitución (perros 1, 2, 3) o dos viales conteniendo cada uno 25 mg de TMC278, formulado como polvo de TMC278/PVP-VA 64/Cremophor EL 10/85/5% (m/m/m) para reconstitución (perros 4, 5, 6). Para cada perro, se suministró un comprimido para uso clínico conteniendo 50 mg eq. de hidrocloreuro de TMC278 (sal HCl de TMC278).

- 45 Las muestras sanguíneas (1 ml en AEDT) se tomaron de una vena yugular de los perros a 0 (= predosis), 0,5 (30 min), 1, 2, 4, 8, 24, 32 y 48 h después de administración de la dosis. Después de muestreo, se protegieron las muestras de sangre de la luz inmediatamente. Las muestras se centrifugaron en dos horas de muestreo de sangre a aproximadamente 1.900 x g durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente para permitir la separación de plasma. Inmediatamente después, se separó plasma, se transfirió a un segundo tubo y se almacenó en el frigorífico en dos horas después del comienzo de centrifugación. En todos los momentos, se protegieron de la luz las muestras de sangre y plasma. Se almacenaron las muestras de plasma en un refrigerador <-18°C hasta análisis. Se analizaron las muestras de plasma usando LC-MS/MS.

Los perfiles de concentración en plasma individuales frente al tiempo se sometieron a un análisis farmacocinético no compartimental usando programa informático WinNonlin v4.0.1a validado. Las concentraciones de pico ($C_{m\acute{a}x}$), los

tiempos de pico correspondientes ($T_{\max}$), semividas ($t_{1/2}$) y valores de ABC se determinaron para TMC278. También se calcularon los parámetros farmacocinéticos medios ($n = 3$ ó 6 , en el que n es el número de perros, $\pm$ SD) o concentraciones medias en plasma de TMC278 por formulación y por tiempo de muestreo. También se calcularon los parámetros farmacocinéticos ($n = 3$ ó 6 , $\pm$ SD) medios por formulación. Además, se estimó la biodisponibilidad relativa (F_{rel}) de TMC278 dosificada con los polvos para reconstitución frente al comprimido clínico de manera individual.

Las concentraciones en plasma individuales y medias ($n = 3$ ó 6 , $\pm$ SD) o medianas en perros beagle macho en ayunas y algunos parámetros farmacocinéticos básicos de TMC278 después de dosificación oral única de una suspensión de los polvos para reconstitución o un comprimido de TMC278, se indican en la Tabla 2 a la Tabla 4. Las biodisponibilidades individuales se representan en la Tabla 5. Los perfiles de concentración en plasma media frente al tiempo de TMC278 se representan en la Figura 1.

Después de administración oral de una suspensión de un polvo para reconstitución de TMC278/PVP-VA 64 al 10/90 % (p/p) (tratamiento A) a 50 mg de TMC278 (intervalo de administración real: 4,31 - 5,75 mg/kg), ya se observaron altas concentraciones en plasma a 1/2 h después de dosificación, con niveles máximos ($C_{\max}$) a 1/2 h a 4 h post-dosificación que ascienden a de promedio 544 ng/ml. Después, los niveles en plasma descendieron muy lentamente, con una semivida media entre 32 y 48 h ($t_{1/2, 32-48 \text{ h}}$) de 34,5 h. A medida que las semividas fueron largas, los valores de $ABC_{0-\text{inf}}$ no se pudieron calcular de manera adecuada. Por lo tanto, la exposición a TMC278 se expresó por valores de $ABC_{0-48 \text{ h}}$, que se promediaron a 11.900 ng.h/ml.

Después de dosificación oral de una suspensión de un polvo para reconstitución de TMC278/PVP-VA 64/Cremophor EL™ al 10/85/5 % (m/m/m) (tratamiento B) a 50 mg de TMC278 (intervalo de administración real: 3,83 - 6,06 mg/kg), los niveles en plasma fueron ya altos a 0,5 h post-dosis y se alcanzaron concentraciones en plasma de pico ($C_{\max}$) dentro de 0,5 h a 8 h post-dosis. Los valores de $C_{\max}$ ascendieron de promedio a 443 ng/ml, después de que los niveles en plasma descendieran muy lentamente, con una semivida entre 32 y 48 h ($t_{1/2, 32-48 \text{ h}}$) de 46,8 h de promedio. A medida que las semividas fueron largas, los valores de $ABC_{0-\text{inf}}$ no se pudieron calcular de manera adecuada. Por lo tanto, la exposición a TMC278 se expresó por valores de $ABC_{0-48 \text{ h}}$. La exposición media ascendió a 11.200 ng.h/ml.

Después de administración oral del comprimido clínico de TMC278.HCl (tratamiento C) a 50 mg eq. de TMC278 (intervalo de administración real: 3,88 - 6,25 mg/kg), la absorción fue más lenta que con las suspensiones. Se alcanzaron niveles en plasma de pico ($C_{\max}$) entre 2 h y 24 h post-dosis y ascendieron de promedio a 501 ng/ml. Después, el descenso en las concentraciones en plasma fue muy lento, con una semivida media entre 32 y 48 h ($t_{1/2, 32-48 \text{ h}}$) de 45,7 h. A medida que las semividas fueron largas, los valores de $ABC_{0-\text{inf}}$ no se pudieron calcular de manera adecuada. Por lo tanto, la exposición a TMC278 se expresó por los valores $ABC_{0-48 \text{ h}}$, que ascendieron a 12.300 ng.h/ml de promedio.

La biodisponibilidad relativa (F_{rel} , a base de los valores de $ABC_{0-48 \text{ h}}$ individuales) de la formulación que contiene TMC278/PVP-VA 64 al 10/90% frente al comprimido clínico osciló entre 69 y 89%. La biodisponibilidad relativa (F_{rel} , a base de los valores de $ABC_{0-48 \text{ h}}$ individuales) de la formulación que contiene TMC278/PVP-VA 64/Cremophor EL al 10/85/5 % frente al comprimido clínico, se estimó a 85 a 157%.

Tablas

Tabla 1: Día de dosificación, dosis, formulación, grupo y estado de alimentación de los perros beagle macho usados en el presente estudio.

Día de Dosificación	Dosis total (mg (eq.))	Tratamiento	Grupo	Estado
Día 0	50	A ¹⁾	1	en ayunas, alimentado inmediatamente después de dosificación
(24 de Julio de 2.006)	50	B ²⁾	2	en ayunas, alimentado inmediatamente después de dosificación
Día 14	50	C ³⁾	1	en ayunas, alimentado inmediatamente después de dosificación
(7 de agosto de 2.006)	50	C ³⁾	2	en ayunas, alimentado inmediatamente después de dosificación

Día de Dosificación	Dosis total (mg (eq.))	Tratamiento	Grupo	Estado
¹⁾ Tratamiento A: 2x polvo TMC278/PVP-VA 64 al 10/90 % (m/m). ²⁾ Tratamiento B: 2x polvo TMC278/PVP-VA 64/Cremophor EL al 10/85/5 % (m/m/m). ³⁾ Tratamiento C: un comprimido de 50 mg eq. de TMC278.				

Tabla 2: Concentraciones en plasma individuales y medias (n = 3, ± SD) y algunos parámetros farmacocinéticos básicos de TMC278 después de administración oral única a 50 mg de TMC278 de una formulación que contiene TMC278/PVP-VA 64 al 10/90% en perros beagle macho en ayunas.

Tratamiento		A (polvo TMC278/PVP-VA 64 al 10/90 % (m/m))				
Día 0						
Dosis real (mg eq./kg)		4,83	4,31	5,75		
Tiempo (h)	Individuo	1	2	3	Media	SD
0		<1,00	<1,00	<1,00	<1,00	-
0,5		297	140	778	405	332
1		428	323	615	455	148
2		407	373	464	415	46
4		370	427	409	402	29
8		299	371	301	324	41
24		212	259	342	271	66
32		128	186	222	179	47
48		92,2	145	143	127	30
C _{máx} (ng/ml)		428	427	778	544	202
T _{máx} (h)		1	4	0,5	2	2
t _{1/2, 32-48h} (h)		33,8	44,5	25,2	34,5	9,7
ABC _{0-48 h} (ng.h/ml)		9.910	12.300	13.600	11.900	1.870
ABC _{0-inf} (ng.h/ml)		14.400 ¹⁾	21.600 ¹⁾	18.800 ¹⁾	18.300 ¹⁾	3.620
ABC _{Extrapolado} (%)		31,2	43,1	27,7	34,0	8,1
1) calculado con extrapolación > 25%						

Tabla 3: Concentraciones en plasma individuales y medias ($n = 3, \pm SD$) y algunos parámetros farmacocinéticos básicos de TMC278 después de administración oral única a 50 mg de TMC278 de una formulación que contiene TMC278/PVP-VA 64/Cremophor EL al 10/85/5 % en perros beagle macho en ayunas.

Tratamiento		B (polvo TMC278/PVP-VA 64/Cremophor EL al 10/85/5 % (m/m/m))				
Día 0						
Dosis real (mg eq./kg)		3,83	6,06	5,26		
Tiempo (h)	Individuo	4	5	6	Media	SD
0		<1,00	<1,00	<1,00	<1,00	-
0,5		284	174	466	308	147
1		289	205	427	307	112
2		379	260	400	346	76
4		485	317	352	385	89
8		339	379	253	324	64
24		292	310	176	259	73
32		177	193	99,4	156	50
48		153	136	70,7	120	43
$C_{\max}$ (ng/ml)		485	379	466	443	57
$T_{\max}$ (h)		4	8	0,5	4	4
$t_{1/2, 32 \rightarrow 48h}$ (h)		76,1	31,7	32,6	46,8	25,4
ABC_{0-48h} (ng.h/ml)		12.600	12.400	8.520	11.200	2.290
ABC_{0-inf} (ng.h/ml)		29.400 ¹⁾	18.600 ¹⁾	11.800 ¹⁾	19.900 ¹⁾	8.830
$ABC_{Extrapolada}$ (%)		57,2	33,4	28,0	39,5	15,5
1) calculado con extrapolación al > 25%						

Tabla 4: Concentraciones en plasma individuales y media (n = 6, ± SD) o medianas y algunos parámetros farmacocinéticos básicos de TMC278 después de administración oral única de un comprimido clínico de TMC278.HCl a 50 mg eq. en perros beagle macho en ayunas.

Tratamiento		C (comprimido de 50 mg eq. de TMC278)							
Día		14							
Dosis real (mg eq./kg)		4,90	4,55	5,95	3,88	6,25	5,15		
Tiempo (h)	Individuo	1	2	3	4	5	6	Media	SD
0		<1,00	<1,00	<1,00	2,43	<1,00	<1,00	<1,00 ¹⁾	-
0,5		<1,00	7,63	69,1	150	13,5	55,7	34,6 ¹⁾	-
1		<1,00	124	86,3	348	99,0	160	112 ¹⁾	-
2		1,27	367	252	536	263	351	295	176
4		19,1	647	346	369	518	225	354	220
8		237	558	581	249	500	161	381	185
24		370	407	362	203	344	121	301	113
32		251	275	213	125	212	63,3	190	80
48		158	204	147	115	130	42,4	133	54
C _{máx} (ng/ml)		370	647	581	536	518	351	501	117
T _{máx} (h)		24	4	8	2	4	2	7	9
t _{1/2, 32→48h} (h)		24,0	37,1	29,9	133,0	22,7	27,7	45,7	43,1
ABC _{0-48 h} (ng.h/ml)		11.100	17.900	15.200	9.530	14.600	5.440	12.300	4.480
ABC _{0-inf} (ng.h/ml)		16.500 ²⁾	28.800 ²⁾	21.500 ²⁾	31.600 ²⁾	18.800	7.140	20.700	8.830
ABC _{Extrapolada} (%)		33,1	38,0	29,5	69,8	22,6	23,7	36,1	17,5
1) valor de la mediana									
2) calculado con extrapolación > 25%									

Tabla 5: Biodisponibilidad individual relativa de TMC278 en perros beagle macho en ayunas después de administración oral única a 50 mg eq.

		ABC _{0-48 h} (ng.h/ml)					
Tratamiento	Individuo	1	2	3	4	5	6
C (comprimido de 50 mg eq. de TMC278)		11.100	17.900	15.200	9.530	14.600	5.440
A (polvo TMC278/PVP-VA 64 al 10/90 % (m/m))		9.910	12.300	13.600	-	-	-
B (polvo de TMC278/PVP-VA 64/Cremophor EL al 10/85/5% (m/m/m))		-	-	-	12.600	12.400	8.520
F _{rel} (%)		89%	69%	89%	132%	85%	157%

REIVINDICACIONES

1. El uso de un polvo que comprende TMC278, dispersado en un polímero soluble en agua seleccionado de polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero, que se tiene que mezclar con agua, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un individuo infectado con VIH, en el que la relación peso:peso de polímero soluble en agua a TMC278 está en el intervalo de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:1.
2. El uso según la reivindicación 1, en el que el polímero soluble en agua se selecciona de: polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo y una hidroxialquilalquilcelulosa.
3. El uso según la reivindicación 1, en el que el polímero soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa.
4. El uso según la reivindicación 1, en el que el polímero soluble en agua es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo.
5. El uso según las reivindicaciones 1 - 4, en el que el polvo que comprende TMC278 se obtiene por secado por atomización.
6. El uso según las reivindicaciones 1-5, en el que la relación peso:peso de polímero soluble en agua a TMC278 está en el intervalo de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:1.
7. El uso según la reivindicación 6, en el que la relación peso:peso de polímero soluble en agua a TMC278 está en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1.
8. El uso según la reivindicación 7, en el que la relación peso:peso de polímero soluble en agua a TMC278 está en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 5:1.
9. El uso según las reivindicaciones 1-8, en el que el polvo comprende E-TMC278.
10. El uso según las reivindicaciones 1-9, en el que el polvo es para administración diaria una vez.
11. Una disolución supersaturada de TMC278 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y un polímero soluble en agua seleccionado de: polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero, en un medio acuoso en el que la relación peso:peso de polímero soluble en agua a TMC278 está en el intervalo de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:1.
12. Una disolución supersaturada según la reivindicación 11, en la que la relación peso:peso de polímero soluble en agua a TMC278 está en el intervalo de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:1.
13. Una disolución supersaturada según la reivindicación 12, en la que la relación peso:peso de polímero soluble en agua a TMC278 está en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1.
14. Una disolución supersaturada según la reivindicación 13, en la que la relación peso:peso de polímero soluble en agua a TMC278 está en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 5:1.
15. Una disolución supersaturada según las reivindicaciones 11-14, obtenidas por adición de agua a un polvo que comprende una cantidad eficaz de manera anti-vírica de TMC278 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, dispersado en un polímero soluble en agua seleccionado de: polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, una hidroxialquilalquilcelulosa y un poloxámero.
16. Una disolución supersaturada según las reivindicaciones 11-15, en la que el polímero soluble en agua se selecciona de: polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo y una hidroxialquilalquilcelulosa.
17. Una disolución supersaturada según la reivindicación 16, en la que el polímero soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa.
18. Una disolución supersaturada según la reivindicación 16, en la que el polímero soluble en agua es un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo.
19. Una disolución supersaturada según las reivindicaciones 11-18, que comprende E-TMC278.

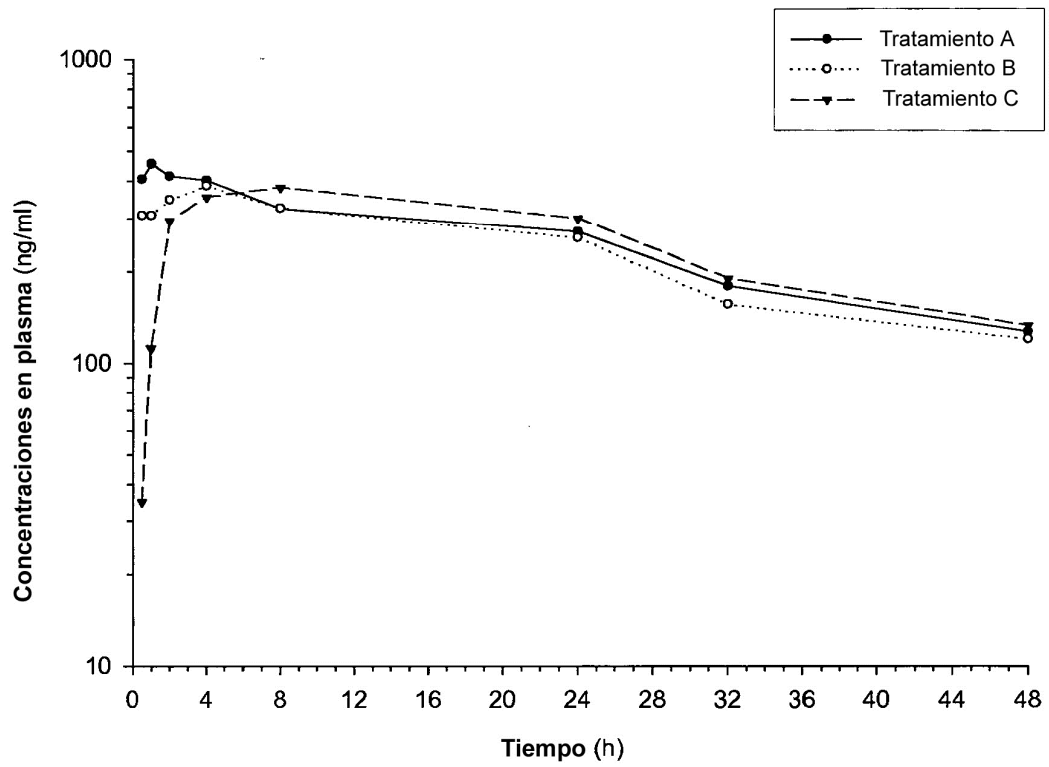


Figura 1: Pefiles de concentración media en plasma (ng/ml) frente al tiempo de TMC278 en perro beagle macho en ayunas después de administración oral única de 3 formulaciones diferentes.