

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 017**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505	(2006.01) A61K 31/505	(2006.01)
A61K 31/52	(2006.01)	
A61K 31/513	(2006.01)	
A61P 31/18	(2006.01)	
A61K 31/52	(2006.01)	
A61K 31/513	(2006.01)	
A61K 31/505	(2006.01)	
A61K 31/513	(2006.01)	
A61K 31/505	(2006.01)	
A61K 31/52	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2004 E 04787096 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 1663240**

54 Título: **Combinaciones de una pirimidina contiene NNRTI con inhibidores de la RT**

30 Prioridad:

03.09.2003 EP 03103275
 03.09.2003 US 499771 P
 08.09.2003 EP 03103319
 10.09.2003 EP 03103335
 02.10.2003 EP 03103668
 03.10.2003 US 508486 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.07.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

STOFFELS, PAUL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

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

ES 2 542 017 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

Combinaciones de una pirimidina contiene NNRTI con inhibidores de la RT

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a combinaciones de una pirimidina que contiene NNRTI con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos y/o inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos útiles para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH o para la prevención de la transmisión o infección del VIH.

Antecedentes de la invención

10 A pesar del hecho de que se ha realizado un progreso significativo mediante la introducción de la terapia HAART (siglas inglesas de Terapia Antirretroviral Altamente Activa), la resistencia del virus VIH contra los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTIs), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs), inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos (NtRTIs), inhibidores de la proteasa e incluso los inhibidores de fusión más recientes sigue siendo una de las principales causas de fracaso de la terapia. Por ejemplo, la mitad de los pacientes que reciben terapia de combinación anti-VIH no responde completamente al tratamiento, principalmente debido a la resistencia del virus a uno o más fármacos. Además de ello, se ha demostrado que el virus resistente es transmitido a los individuos recientemente infectados, resultando en opciones de terapia seriamente limitadas para estos pacientes sin tratamiento previo. En la Conferencia Internacional sobre el SIDA en París en julio de 2003, los investigadores expusieron que el mayor estudio hasta la fecha de la resistencia a los medicamentos contra el SIDA se encuentra que alrededor del 10 por ciento de todas las nuevas infecciones de personas en Europa tienen cepas resistentes a los medicamentos. Ensayos más pequeños para determinar la propagación de la resistencia se han realizado en el centro de alto riesgo de la ciudad de San Francisco. Este ensayo mostró el más alto nivel de resistencia en un 27 por ciento.

15 El perfil farmacocinético de muchos antirretrovirales disponibles en el comercio no permite dosis terapéuticas relativamente bajas. Perfiles farmacocinéticos deficientes a menudo en combinación con propiedades deficientes de solubilidad de los antirretrovirales determinan que el paciente con SIDA se enfrente a una carga alta de píldoras que es particularmente indeseable para pacientes sin tratamiento previo o terapia de primera línea. Además de ello, como consecuencia del virus del SIDA que incluso resiste la terapia de combinación antirretroviral, un médico reforzará los niveles plasmáticos de los fármacos activos a fin de que dicho antirretrovirales recuperar la efectividad contra los virus VIH mutados, cuya consecuencia es un aumento aún mayor en la carga de píldoras. El refuerzo de los niveles plasmáticos también puede conducir a un riesgo incrementado de incumplimiento de la terapia prescrita y al aumento de los efectos secundarios.

20 Hasta la fecha se han hecho varios intentos para diseñar regímenes de combinación. Por ejemplo, la combinación de lamivudina (un inhibidor de la RT nucleósido también denominada 3TC) a una dosis de 150 mg y zidovudina (un inhibidor de la RT nucleótido también denominada AZT) en una dosis de 300 mg, formulada en un comprimido oral y dosificada dos veces al día, o la combinación de abacavir sulfato a una dosis equivalente a 300 mg de abacavir (un inhibidor de la RT nucleósido), lamivudina a una dosis de 150 mg y zidovudina a una dosis de 300 mg, formulada en un comprimido oral y dosificada dos veces al día.

25 El documento WO 93/23021 describe combinaciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones por VIH que comprenden zidovudina y un agente que sirve para mejorar la actividad antiviral contra poblaciones de VIH de otra manera resistente a zidovudina.

40 El documento WO 96/01110 describe una triple combinación de zidovudina, lamivudina y lovirodina, siendo esta última un inhibidor de la RT no nucleósido de la clase α -APA.

Una visión general de los nuevos fármacos antirretrovirales se da en *Clinical Microbiology and Infection* 2003, vol. 9: 3, págs.186-193.

45 El documento WO 03/016306 describe específicamente más de 250 derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibitorias de la replicación del VIH que actúan como inhibidores de la RT no nucleósidos (NNRTIs) que tienen la capacidad de inhibir la replicación de cepas tanto de tipo salvaje como mutantes. Uno de dichos NNRTIs es 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo (al que se alude aquí como TMC278). El documento WO 03/016306 también describe los métodos para sintetizar estos compuestos. Se describen, además, combinaciones de dichos NNRTI con otros antirretrovirales, es decir, suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfono-formiato trisódico), zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-di-desoxiinosina; ddl), zalcitabina (didesoxicitidina, ddC), lamivudina (2'-3'-

5 didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir, nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6*H*-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC120, TMC125, tenofovir, (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1*H*)tiona, α-[(2-nitrofenil) amino]-2,6-dicloro-bencenoacetamida, RO-5-3335, indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC126, BMS-232632, VX-175, T-20, T-1249, AMD-3100 e hidroxiurea.

10 A pesar de la terapia de combinación existente, todavía hay una necesidad de mejorar la terapia antirretroviral, más particularmente la terapia del SIDA. Esta necesidad es particularmente aguda para la terapia que es eficaz no sólo en el virus VIH de tipo salvaje, sino también en los virus VIH resistentes, cada vez más comunes. Por tanto, es muy deseable, especialmente para la terapia de primera línea, diseñar un régimen de combinación con una baja carga de píldoras que limite o incluso suprima la recurrencia de los virus resistentes a los medicamentos y que se pueden utilizar y sigue siendo eficaz durante un largo plazo.

Es un objeto de la invención proporcionar combinaciones de más de un fármaco antirretroviral terapéuticamente eficaz, combinaciones que se pueden utilizar como terapia de primera línea en pacientes sin tratamiento previo durante un largo período de tiempo.

15 También es un objeto de la invención proporcionar combinaciones de más de un fármaco antirretroviral terapéuticamente eficaz, en que los fármacos antirretrovirales tienen un perfil de resistencia complementaria, creando así una barrera de alta resistencia y permitiendo así que un paciente sin tratamiento previo tome las combinaciones durante un largo período de tiempo.

20 Otro objeto de la invención es proporcionar combinaciones de más de un fármaco antirretroviral terapéuticamente activo, en donde cada uno de los fármacos antirretrovirales activas de las combinaciones se puede administrar una vez al día, reduciendo así la carga de píldoras para el paciente.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar combinaciones de más de un fármaco antirretroviral terapéuticamente activo, en el que se puede co-formular cada uno de los fármacos antirretrovirales activas de las combinaciones.

25 Todavía un objeto adicional de la invención es proporcionar combinaciones de más de un fármaco antirretroviral terapéuticamente activo, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de cada una de los fármacos antirretrovirales activas de las combinaciones se puede co-formular en una formulación farmacéutica única.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar combinaciones de más de un fármaco antirretroviral activo, combinaciones que pueden ser utilizadas para prevenir la transmisión o infección del VIH en seres humanos.

30 Compendio de la invención

35 Así, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una combinación que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y/o el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

40 Así, en un segundo aspecto, la presente invención proporciona una combinación que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

45 En un tercer aspecto, se proporciona una combinación que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

50 En un cuarto aspecto, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; y (iii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido; en donde TMC278 y el inhibidor de la

transcriptasa inversa nucleótido y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

5 En un quinto aspecto, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; y (iii) un segundo inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido diferente del inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido de (ii); en donde TMC278 y el primer y segundo inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día;
10 para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.
En otro aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y una combinación según se especifica en esta memoria, para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

15 La invención también se refiere al uso de las combinaciones especificadas en esta memoria como inhibidores del VIH en el tratamiento de pacientes infectados por VIH o en la prevención de la transmisión o infección del VIH.

La invención se basa en el hallazgo de que TMC278 es un potente inhibidor de la transcriptasa inversa que tiene una barrera genética extremadamente alta en combinación con un perfil farmacocinético favorable que permite la dosificación una vez al día. Fue sorprendente descubrir que TMC278 tiene todas estas propiedades juntas. Esto es inusual, ya que no se puede predecir qué mutaciones serán seleccionados en el genoma del VIH-1 por un determinado fármaco, si el virus mutado tendrá alguna posibilidad de sobrevivir bajo la presión del fármaco, que cantidad de fármaco se necesita para limitar o suprimir la recurrencia de un virus mutado de este tipo, y con qué frecuencia ha de ser administrado un fármaco de este tipo para mantener la supresión del desarrollo de un virus resistente que puede penetrar a través de la barrera genética del fármaco.

Descripción detallada de la invención

25 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión 'inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede ser administrada una vez al día' significa que los inhibidores del VIH son adecuados para la dosificación cada 24 horas. La expresión 'adecuados para la dosificación cada 24 horas' significa que los inhibidores del VIH son tales que pueden administrarse cada 24 horas y dan concentraciones en plasma sanguíneo eficaces de los ingredientes activos de tal manera que son eficaces para suprimir la infección por VIH durante un periodo de 24 horas. Los
30 inhibidores del VIH para su uso en la invención pueden ser dosificados cada 24 horas.

TMC278 o 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo es un NNRTI conocido, que se puede preparar como se describe en el documento WO03/016306. TMC278 se puede utilizar en forma de base o, lo cual se prefiere, como una forma de sal farmacéuticamente aceptable adecuada, en particular, como una forma de sal por adición de ácidos. Las sales por adición farmacéuticamente aceptables quieren dar a entender que
35 comprenden las formas de sales no tóxicas terapéuticamente activas. Las formas de sales por adición de ácidos pueden obtenerse por tratamiento de la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrácidos halogenados, p. ej., clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo acético, propanoico, hidroxiacético, propanoico 2-hidroxi-
40 1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Preferidas para uso en la presente invención son las sales de ácidos hidrácidos halogenados, en particular la sal hidrocioruro.

TMC278 se produce en formas estereoisómeras, más en particular como formas E- y Z-isoméricas. Ambos isómeros pueden utilizarse en las combinaciones de la presente invención. Siempre que se haga referencia en esta memoria a
45 TMC278, están destinadas a ser incluidas la forma E y la forma Z, así como cualquier mezcla de ambas formas.

Una forma preferida de TMC278 para uso en la invención es el isómero E, es decir, (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo (en adelante denominado E-TMC278). También se puede utilizar el isómero Z de TMC278, es decir, (Z)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo (en adelante denominado en esta memoria compuesto Z-TMC278). Tiene una potencia relativamente
50 alta contra el VIH-1 de tipo salvaje, pero es menos activo contra mutantes simples y dobles en comparación con el isómero E. La Tabla 1 muestra el valor CI_{50} en nM de los isómeros E y Z de TMC278.

Tabla 1

Mutación de RT de VIH	Isómero E	Isómero Z
Tipo salvaje	0,4	0,6
100I	0,4	6,3
103N	0,3	1,6
181C	1,3	5,0
188L	2,0	32
227C	2,0	4,0
100I+103N	7,9	790
103N+181C	1,0	40
227L+106A	1,0	4,0

5 Siempre que se haga referencia en esta memoria a la forma E de TMC278 (es decir, E-TMC278), se quiere da a entender que comprende el isómero E puro o cualquier mezcla isomérica de las formas E y Z, en donde la forma E está predominantemente presente, es decir una mezcla isomérica que contiene más de 50% o, en particular, más de 80% de la forma E, o incluso más de 90% de la forma E. De particular interés es la forma E sustancialmente exenta de la forma Z. Sustancialmente exenta en este contexto se refiere a mezclas de E-Z con ninguna o casi ninguna forma Z, p. ej., mezclas isoméricas que contienen tanto como 90%, en particular 95% o incluso 98% o 99% de la forma E. Igualmente, siempre que se haga referencia en esta memoria a la forma Z de TMC278 (es decir, Z-TMC278), se quiere da a entender que comprende el isómero Z puro o cualquier mezcla isomérica de las formas Z y E, en donde la forma Z está predominantemente presente, es decir una mezcla isomérica que contiene más de 50% o, en particular, más de 80% de la forma Z, o incluso más de 90% de la forma Z. De particular interés es la forma Z sustancialmente exenta de la forma E. Sustancialmente exenta en este contexto se refiere a mezclas E-Z con ninguna o casi ninguna forma E, p. ej., mezclas isoméricas que contienen tanto como 90%, en particular 95% o incluso 98% o 99% de la forma Z.

10 También destinadas a ser incluidas para su uso en esta invención son sales de las formas isoméricas de TMC278, en particular, las sales mencionadas anteriormente. De particular interés son el hidrocloreuro de Z-TMC278 y específicamente el hidrocloreuro de E-TMC278.

20 Ventajosamente, el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido seleccionan mutaciones en la transcriptasa inversa que no provocan resistencia a TMC278. De particular interés es por lo tanto cualquier combinación especificada en esta memoria, en donde (1) TMC278 y el inhibidor o los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido/nucleótido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que pueden administrarse una vez al día y (2) el inhibidor o los inhibidores de la transcriptasa inversa seleccionan mutaciones en la transcriptasa inversa que no causan resistencia a TMC278.

25 Específicamente, en una realización, se proporciona una combinación que comprende (i) TMC278 o su forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido, en donde (1) TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede ser administrada una vez al día y (2) el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido selecciona mutaciones en la transcriptasa inversa que no provocan resistencia a TMC278, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día. En otra realización, se proporciona una combinación que comprende (i) TMC278 o su forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido, en donde (1) TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces a una dosis que puede administrarse una vez al día y (2) el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido selecciona mutaciones en la transcriptasa inversa que no provocan resistencia a TMC278, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

40 En una realización preferida, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o su forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido, y (iii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido, en donde (1) TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, y (2) el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido seleccionan mutaciones en la transcriptasa inversa que no provocan resistencia a TMC278, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

45 En otra realización preferida, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o su forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido, y (iii) un segundo inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido diferente del inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido de (ii), en donde (1) TMC278 y los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, y (2) los inhibidores de la

transcriptasa inversa nucleósido seleccionan mutaciones en la transcriptasa inversa que no provocan resistencia a TMC278, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

5 Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótido preferidos que se pueden utilizar en las combinaciones objeto de esta invención incluyen tenofovir y su profármaco tenofovir disoproxil fumarato.

10 Tenofovir es un análogo de nucleótido adenosina actualmente disponible comercialmente con actividad contra retrovirus. Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) es un profármaco de tenofovir administrado por vía oral una vez al día. Para la actividad antiviral, tenofovir DF necesita ser hidrolizado en el análogo de ANP y luego fosforilado al resto difosfato activo [Arimilli et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1997,8: 6 (557-564); Fridland et al. *Antiviral Research* 1997,34]. Después de la entrada en los linfocitos o macrófagos, el profármaco se convierte cuantitativamente en el análogo parental, tenofovir, y se fosforila a metabolitos mono- y di-fosfato. Las enzimas celulares que son las responsables de la fosforilación de este fármaco son adenilato quinasa y nucleósido difosfato quinasa [Robbins et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995,39: 10 (2304-2308); Robbins et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998,42: 3 (612-617)]. A diferencia de otros análogos de nucleósidos tales como zidovudina o estavudina, cuyas dos fosforilaciones son dependientes del ciclo celular, tenofovir es fosforilado de manera eficaz en reposo, así como el linfocitos de la sangre periférica ciclantes [Robbins et al. 1998]. Tenofovir puede inhibir la replicación del VIH-1 en diferentes tipos celulares que pueden fijar como objetivo el VIH, incluyendo linfocitos y macrófagos primarios humanos de sangre [Perno et al. *Antiviral Research* 1992 (289-304); Perno et al. *Molecular Pharmacology* 1996,50: 2 (359-366)]. El objetivo principal de tenofovir difosfato es la transcriptasa inversa (RT). El tenofovir difosfato es un inhibidor competitivo para la incorporación de desoxiadenosina trifosfato en las cadenas de ADN proviral nacentes. La inhibición de la RT del VIH-1 por parte de tenofovir difosfato tiene una constante de inhibición de aproximadamente 0.9 μM , y si el análogo se incorpora en la cadena de ADN viral creciente, puede terminar en un alargamiento adicional de la cadena. Tenofovir inhibe la RT viral mucho más eficazmente de lo que lo hacen las ADN polimerasas celulares [Suo et al. *Journal of Biological Chemistry* 1998,273:42 (2750-2758)]. La concentración requerida para inhibir la replicación de diversas cepas del VIH-1 en un 50% (CE50) en tipos de células de linfocitos y macrófagos (MT-2, CEM, ACH8) oscila entre 0,2 y 10 μM . El efecto antiviral se logra a dosis no tóxicas de tenofovir (índice de selectividad oscila entre 100 y 2000). Tenofovir DF está disponible actualmente como comprimidos de 300 mg que deben tomarse una vez al día.

30 La resistencia viral a tenofovir in vitro emerge lentamente. Un virus recombinante que expresa la mutación K65R mostró una susceptibilidad a tenofovir 3 veces disminuida in vitro [Cherrington et al. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997,37^a]. En particular, cepas clínicas del VIH que expresan la mutación M184V de resistencia asociada a lamivudina en RT muestran una susceptibilidad de tipo salvaje o incrementada a tenofovir in vitro, independiente de los cambios en la Ki para la enzima mutante [Miller et al. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998]. Un tratamiento a largo plazo (de 5 a 15 semanas) de macacos rhesus recién nacidos con tenofovir (dosis de 30 mg/kg) a partir de 3 semanas después de la inoculación con el virus de la inmunodeficiencia de simios, dio lugar al brote de SIV con una susceptibilidad a tenofovir aproximadamente 5 veces disminuida [Van Rompay et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996,40: 11 (2586-2591)]. Este bajo nivel de resistencia se asoció con la aparición de la mutación K65R.

40 En una realización preferida, se proporciona una combinación que comprende (i) TMC278 o su forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato, en donde TMC278 y tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato son terapéuticamente inhibidores eficaces del VIH en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

45 En otra realización preferida, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o su forma estereoisomérica o sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido, y (iii) tenofovir disoproxil fumarato; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido y tenofovir disoproxil fumarato son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

50 Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido preferidos que pueden utilizarse en las combinaciones de esta invención incluyen abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, emtricitabina, FTC racémico y lamivudina (también denominada 3TC).

55 Emtricitabina o (-)-FTC es la forma enantiomérica levógira (-) de FTC racémico o (\pm)-cis-4-amino-5-fluoro-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5 il]-2(1H)-pirimidinona (FTC). Es un análogo de nucleósido comercialmente disponible y exhibe actividad contra el VIH-1 [Hoong et al. *Journal of Organic Chemistry* 1992 (5563-5565); Jeong et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1993,36: 2 (181-195); Van Roey et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1993,4: 6 (369-375)]. La actividad anti-VIH-1 in vitro de enantiómero (-)-beta de FTC se informó que era 20 veces más que el

enantiómero (+)-beta, y el enantiómero (+) era significativamente más tóxico que el enantiómero (-) para células progenitoras mieloides [Schinazi et al *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1992, 36: 11 (2423-2431)]. El potencial para la resistencia del VIH-1 a FTC fue evaluado haciendo pasar en serie el virus en PBMCs humanos y células MT-2 en presencia de concentraciones crecientes del fármaco. Variantes del VIH-1 altamente resistentes a los fármacos dominaron la población de virus de replicación después de dos o más ciclos de infección. RT derivada de partículas virales resistentes a los fármacos era de 15 a 50 veces menos susceptible al 5'-trifosfato de FTC en comparación con la enzima de virus susceptible a fármacos parental. El análisis de la secuencia de ADN del gen RT amplificado a partir de virus resistentes identificó consistentemente mutaciones en el codón 184 de Met (ATG) a Val (GTG o GTA) [Schinazi et al *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993,37: 4 (875-881); Tisdale et al *Antiviral Research* 1993,20: Suppl 1; Smith et al *Journal of Virology* 1997,71: 3 (2357-2362); Harrer et al *Journal of Infectious Diseases* 1996,173:2 (476-479); Tisdale et al *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993,90: 12 (5653-5656)]. Debido a esta mutación única observada en el YMDD de la transcriptasa inversa en los pacientes infectados por VIH, (-)-FTC no es adecuado para la monoterapia y necesita ser administrado en combinación con otros agentes antirretrovirales para tratar eficazmente a los pacientes infectados con el VIH. Emtricitabina está disponible como cápsulas de 200 mg que deben tomarse una vez al día.

Lamivudina tiene el nombre químico (-)-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina y se describe, por ejemplo, en el documento EP-382 526 como un análogo de nucleósido antiviral. También es un antirretroviral bien establecido y útil que está disponible comercialmente, por ejemplo, como comprimidos orales de 150 mg. Lamivudina también está disponible comercialmente en combinación con zidovudina (300 mg de zidovudina / 150 mg de lamivudina), y en combinación con lamivudina y abacavir sulfato (300 mg de zidovudina / 150 mg de lamivudina / equivalente de 300 mg de abacavir).

Abacavir es un antirretroviral bien establecido y útil que está disponible comercialmente, por ejemplo, como una disolución oral de abacavir sulfato en una concentración equivalente a 20 mg de base abacavir/ml, o como un comprimido oral de abacavir sulfato en una concentración equivalente a 300 mg de base abacavir. Abacavir sulfato también está disponible comercialmente en combinación con lamivudina y zidovudina (300 mg de zidovudina / 150 mg de lamivudina / equivalente de 300 mg de abacavir).

Abacavir es un nucleósido carbocíclico con actividad anti-VIH potente y selectiva. Abacavir en su forma ópticamente activa se describe en el documento EP-434 450. El isómero cis de abacavir con configuración estereoquímica absoluta no especificada se describe en el documento EP-349 242. Abacavir es uno de los NRTI más potentes desarrollados hasta la fecha. Se observa una reducción media de la carga viral de más de 1,4 log₁₀ copias de ARN/ml después de un curso corto de monoterapia con abacavir. In vitro, el virus resistente no es seleccionado rápidamente por abacavir. Una disminución significativa en la susceptibilidad a abacavir en cepas de VIH-1 de tipo salvaje o resistentes a zidovudina no se observó hasta después de ocho a diez pasadas en células MT-4. Un conjunto de mutaciones de resistencia en los codones de la transcriptasa inversa (RT) del VIH, 65R, 74V, 115F y/o 184V, se selecciona durante el paso in vitro con abacavir, y se requería una combinación de estas mutaciones para conferir una reducción de 10 veces en la susceptibilidad a abacavir en una cepa de laboratorio del VIH. La primera mutación detectada tras el paso del VIH-1 en una concentración creciente de abacavir es M184V, que confiere solamente una disminución de 3 veces en la susceptibilidad al VIH-1. La resistencia de fenotipo a 3TC y/o la presencia de la mutación 184V no previenen la respuesta de carga viral a la terapia de abacavir. La resistencia a múltiples nucleósidos está asociada con una respuesta disminuida o ausente a abacavir [Kumar et al *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999,43:3 (603-608); Lanier et al *International Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* 1998, 5^a: Chicago; publicado el 16 de abril 1999].

En una realización preferida, se proporciona una combinación que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) emtricitabina, en donde TMC278 y emtricitabina son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

En una realización preferida, se proporciona una combinación que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) lamivudina, en donde TMC278 y lamivudina son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

En otra realización preferida, se proporciona una combinación que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizada porque, TMC278 y abacavir son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

5 En otra realización preferida, se proporciona una combinación que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) abacavir sulfato, caracterizado porque TMC278 y abacavir sulfato son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

10 En otra realización preferida, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) emtricitabina, y (iii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido, en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y emtricitabina son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

15 En otra realización preferida, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) lamivudina, y (iii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido, en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y lamivudina son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

20 En otra realización preferida, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o, preferiblemente, abacavir sulfato, y (iii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido, en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o, preferiblemente, abacavir sulfato, son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

25 En otra realización preferida, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) emtricitabina, y (iii) tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato, en donde TMC278 y emtricitabina y tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

35 En otra realización preferida, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) lamivudina y (iii) tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato, en donde TMC278 y lamivudina y tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

40 En otra realización preferida, se proporciona una combinación triple que comprende (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (ii) abacavir o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente abacavir sulfato; y (iii) tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato, en donde TMC278 y abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente abacavir sulfato y tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, en donde la combinación es para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.

45 También se incluyen las siguientes combinaciones triples preferidas para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día,

- (a) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato;
- (b) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato.
- 50 (c) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con abacavir sulfato y tenofovir disoproxil fumarato.
- (d) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con emtricitabina y lamivudina;
- 55 (e) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; emtricitabina y abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente abacavir sulfato.

- (f) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente abacavir sulfato y lamivudina.

5 En particular, en cada una de las combinaciones de (a) - (f) los ingredientes activos, en particular, TMC278, emtricitabina, lamivudina, abacavir o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente abacavir sulfato y tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato, son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día.

10 Las combinaciones dobles de la presente invención pueden contener uno o más ingredientes activos adicionales, que pueden ser agentes útiles para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH u otros agentes activos. Las combinaciones triples de la presente invención pueden contener igualmente uno o más ingredientes activos adicionales, que pueden ser agentes útiles para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH u otros agentes activos. Preferiblemente, cualquiera de estos agentes adicionales es terapéuticamente eficaz a una dosis que puede administrarse una vez al día.

15 Los ingredientes activos de las combinaciones de la presente invención pueden administrarse simultánea, concurrente o secuencialmente. La administración simultánea puede realizarse empleando una formulación farmacéutica unitaria o formulaciones farmacéuticas separadas. En general, las combinaciones pueden administrarse por vía tópica, oral, rectal, intravenosa, subcutánea o intramuscular. Para la terapia de primera línea de la infección por el VIH, se prefiere la administración simultánea empleando una formulación farmacéutica unitaria.

20 Por lo tanto, en otro aspecto, se proporciona un producto que contiene una combinación según se especifica en esta memoria como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial contra una infección por el VIH.

25 La invención también proporciona un producto que contiene (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y/o el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en contra una infección por el VIH, en donde la preparación se administra una vez al día.

30 En un aspecto adicional, se proporciona un producto que contiene (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en contra de la infección por VIH, en donde la preparación se administra una vez al día.

35 En otro aspecto, se proporciona un producto que contiene (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido, en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en contra de la infección por VIH, en donde la preparación se administra una vez al día.

40 En otro aspecto, se proporciona un producto que contiene (i) TMC278 o una forma isómera estereoquímica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; y (iii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial contra una infección por VIH, en donde la preparación se administra una vez al día.

45 En otro aspecto, se proporciona un producto que contiene (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; y (iii) un segundo inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido distinto del inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido de (ii); en donde TMC278 y los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en contra de la infección por VIH, en donde la preparación se administra una vez al día.

Los ingredientes activos en los productos de la invención están presentes en cantidades terapéuticamente eficaces, significando esto último una cantidad que es suficiente para ejercer un efecto inhibidor suficiente del VIH durante un

cierto período de tiempo, es decir, el período de tiempo entre cada ingesta de las formulaciones, preferiblemente durante aproximadamente 24 horas.

5 Realizaciones particulares son productos según se especifica arriba, que contienen uno o más de los ingredientes activos específicos mencionados en esta memoria tal como emtricitabina, FTC racémico, lamivudina, tenofovir y su profármaco tenofovir disoproxil fumarato.

Los productos, como se mencionó anteriormente, pueden contener formulaciones separadas de los ingredientes activos, o dos o en caso aplicable más de los ingredientes activos se pueden co-formular.

Todavía en un aspecto adicional, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que contienen una combinación tal como se especifica en esta memoria y un soporte adecuado.

10 En otro aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido y/o el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que
15 puede administrarse una vez al día; para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la formulación se administra una vez al día.

La invención proporciona, además, una formulación farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; en donde TMC278
20 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la formulación se administra una vez al día.

Todavía en otro aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o
25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido, en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la formulación se administra una vez al día.

Todavía en otro aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o
30 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; y (iii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido y los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día;
35 para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la formulación se administra una vez al día.

Todavía en otro aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o
40 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; y (iii) un segundo inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido diferente del inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido de (ii); en donde TMC278 y los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día; para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la formulación se administra una vez al día.

Los ingredientes activos en las formulaciones farmacéuticas de la invención están presentes en cantidades terapéuticamente eficaces, significando esto último una cantidad que es suficiente para ejercer un efecto inhibidor
45 del VIH suficiente durante un cierto período de tiempo, es decir, el período de tiempo entre cada ingesta de las formulaciones, preferiblemente durante aproximadamente 24 horas.

Realizaciones particulares son formulaciones farmacéuticas según se especifica arriba, que contienen uno o más de los ingredientes activos específicos mencionados en esta memoria tales como emtricitabina, FTC racémico, lamivudina, tenofovir y su profármaco tenofovir disoproxil fumarato.

50 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular en diversas formas para diferentes tipos de administración. Para preparar las formulaciones farmacéuticas de esta invención, cantidades eficaces de los ingredientes activos, opcionalmente en forma de sal por adición, se combina en mezcla íntima con un soporte

farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Las formulaciones farmacéuticas de la invención se formulan preferiblemente en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para la administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las formulaciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o soportes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el soporte comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar disoluciones inyectables, en las que el soporte comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

En un aspecto de la invención, las presentes combinaciones se pueden formular en una forma de comprimido oral que comprende, además, excipientes farmacéuticamente aceptables que tienen un peso que oscila entre 150 mg y 600 mg, que oscila adecuadamente entre 200 y 400 mg. Formas de comprimido oral convenientes que contienen los ingredientes activos de acuerdo con la presente invención tienen un peso nominal total que oscila entre 200 mg y 1500 mg, adecuadamente entre 500 mg y 1250 mg, más adecuadamente entre 600 y 1100 mg.

Una ventaja de las formulaciones farmacéuticas de la invención reside en el hecho de que cada uno de los ingredientes de las presentes combinaciones se puede co-formular en una formulación farmacéutica y no tiene que ser administrado por separado. La cantidad terapéutica antirretroviral diaria de los ingredientes de las presentes combinaciones de una forma farmacéutica única co-formulada de este tipo se administra preferiblemente en una forma de dosificación de una sola unidad, pero, si se desea, también se pueden administrar múltiples formas de dosificación unitarias tales como dos, tres, cuatro, cinco o incluso más formas de dosificación unitarias. Un médico será capaz de determinar la dosificación exacta que debe darse, teniendo en cuenta la gravedad de la afección del paciente, así como el peso, el sexo y posiblemente otros parámetros tales como las diferencias individuales en las tasas de absorción, biodistribución, metabolismo y excreción para cada uno de los fármacos, así como otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

Una realización de la presente invención se refiere a las presentes combinaciones para uso como un medicamento. Otra realización se refiere a las combinaciones de la presente invención para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar a pacientes infectados por el VIH.

De particular interés son cualquiera de las combinaciones como se especifica en esta memoria, o cualquiera de los productos, formulaciones farmacéuticas, formas de dosificación unitaria, basándose los métodos y usos en dichas combinaciones, en donde TMC278 es E-TMC287, o preferiblemente TMC278 sal hidrocloreto o más preferiblemente E-TMC278 sal hidrocloreto.

Las combinaciones de esta invención son especialmente útiles para el tratamiento del SIDA y afecciones clínicas relacionadas tales como complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) o afecciones neurológicas relacionadas con el SIDA tales como la esclerosis múltiple. La presente combinación triple puede ser particularmente útil para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH sin tratamiento con fármacos.

Las combinaciones de la invención también son útiles para la prevención de la transmisión o infección del VIH en los seres humanos, en particular la transmisión sexual. Así, la presente invención se refiere al uso de combinaciones de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para la prevención de la infección o transmisión del VIH a través de relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado entre parejas.

La dosis diaria respectivo para cada uno de los ingredientes activos de una combinación de acuerdo con la presente invención puede oscilar entre 10 mg y 800 mg, preferiblemente entre 50 y 400 mg, más preferiblemente entre 50 y 300 mg, o entre 100 y 300 mg. En particular, la dosis diaria para TMC278 puede oscilar entre 10 mg y 500 mg, preferiblemente entre 10 y 300, más preferiblemente entre 50 y 250 mg, aún más preferiblemente entre 50 y 200 mg, p. ej. aproximadamente 100 mg.

La relación ponderal de cada par de componentes de la combinación triple tomada sobre una base diaria puede variar en un intervalo de 1/10 a 10/1. Adecuadamente, la relación ponderal de cada par varía entre 1/6 y 6/1, más adecuadamente entre 1/4 y 4/1, preferiblemente entre 1/3 y 3/1, y más preferiblemente entre 1/2 y 2/1.

La Tabla 2 enumera algunos ejemplos de la dosis diaria para cada uno de los ingredientes activos en las combinaciones de compuesto E-TMC278, emtricitabina y tenofovir.

Combinación nº	E-TMC278	Emtricitabina	Tenofovir
1	50 mg	200 mg	-
2	50 mg	-	300 mg
3	100 mg	200 mg	-
4	100 mg	-	300 mg
5	200 mg	200 mg	-
6	200 mg	-	300 mg
7	50 mg	200 mg	300 mg
8	100 mg	200 mg	300 mg
9	200 mg	200 mg	300 mg

- 5 La Tabla 3 enumera algunos ejemplos de la dosis diaria para cada uno de los ingredientes activos en las combinaciones de compuesto TMC278, abacavir y lamivudina, en donde la dosis mencionada en la tabla para abacavir sulfato es la dosis equivalente de base abacavir.

Combinación nº	E-TMC278	Lamivudina	Abacavir sulfato
1	50 mg	150 mg	300 mg
2	100 mg	150 mg	300 mg
3	200 mg	150 mg	300 mg

- 10 Por lo tanto, una combinación interesante de acuerdo con la presente invención comprende compuesto E-(A) en una dosis diaria que oscila entre 10 mg y 500 mg, una dosis diaria de 150 mg de lamivudina y una dosis diaria de un equivalente de 300 mg de base abacavir. Convenientemente, dicha combinación se formula en una sola forma farmacéutica.

Otra combinación interesante de acuerdo con la presente invención comprende compuesto E-(A) en una dosis diaria que oscila entre 50 mg y 250 mg, una dosis diaria de 150 mg de lamivudina y una dosis diaria de un equivalente de 300 mg de base abacavir. Convenientemente, dicha combinación se formula en una sola forma farmacéutica.

- 15 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica en una forma adaptada para ser aplicada a un sitio en donde pueden tener lugar las relaciones sexuales o un contacto íntimo relacionado, tal como los genitales, recto, boca, manos, abdomen inferior, muslos superiores, especialmente la vagina y la boca, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos una cantidad eficaz de una combinación de acuerdo con la presente invención. Como composiciones adaptadas especiales apropiadas se
 20 pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para ser aplicada a la vagina, el recto, la boca y la piel tales como, por ejemplo, geles, jaleas, cremas, pomadas, películas, esponjas, espumas, anillos intravaginales, capuchones cervicales, supositorios para la aplicación rectal o vaginal, comprimidos vaginales o rectales o bucales, colutorios. Para preparar composiciones farmacéuticas de este tipo, una cantidad eficaz de cada uno de los compuestos particulares de la combinación triple como los ingredientes activos se combina en mezcla íntima con un
 25 soporte farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de administración. Con el fin de aumentar el tiempo de permanencia de una composición farmacéutica de este tipo en el sitio de administración, puede ser ventajoso incluir en la composición un bioadhesivo, en particular un polímero bioadhesivo. Un bioadhesivo se puede definir como un material que se adhiere a una superficie biológica viva tal como, por ejemplo, una membrana mucosa o tejido de la piel.

- 30 Así, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos una cantidad efectiva de cada uno de los compuestos de la presente combinación triple, caracterizada porque la composición farmacéutica es bioadhesiva al sitio de aplicación. Preferiblemente, el sitio de aplicación es la vagina, el recto, la boca o la piel, el más preferido es la vagina.

- 35 Otten RA et al en Journal of Virology (2000), 74(20), 9771-9775 y Witvrouw M et al en Antiviral Research (2000), 46(3), 215-221 describen la capacidad de tenofovir de retrasar el avance viral del VIH después de la exposición sexual de alto riesgo.

Pani A et al en Antiviral Chemistry & Chemotherapy (2001), 12 (Suppl. 1), 51-59 describen la capacidad de lamivudina de retrasar el avance viral.

La capacidad de TMC278 de prevenir la infección por VIH a través de relaciones sexuales o un contacto íntimo relacionado entre parejas puede ser demostrada en el siguiente ensayo. Monocitos inmaduros derivados de células dendríticas (immMO-DC) representan un buen modelo para las células dendríticas intersticiales, que son objetivos temprano durante la transmisión del VIH sexual, e importantes iniciadores de la respuesta inmune. Estos immMO-DC se utilizan en modelos "in vitro" para someter a ensayo la prevención de la infección por el VIH a través de relaciones sexuales o un contacto íntimo relacionado entre parejas. Uno de estos modelos se describe en la parte experimental e indica que el TMC278 inhibe potentemente la replicación del VIH en co-cultivos de células T MO-DC/CD4 (+).

Ejemplos

10 Ejemplo 1: Farmacocinética de E-TMC278

Un ensayo doble ciego, aleatorizado, de Fase I controlado con placebo fue diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética *ex-vivo* de dosis únicas de compuesto E-TMC278 en voluntarios varones sanos. Dosis orales de 12,5, 25 y 50 mg fueron formuladas en PEG 400 y tomadas con una comida estándar. Los resultados farmacocinéticos se muestran en la Tabla 4.

15 Los resultados farmacocinéticos de otro estudio doble ciego, aleatorizado, de Fase I, controlado con placebo con 4 sesiones de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica *ex-vivo* de dosis orales únicas de 100 mg y 200 mg de compuesto E-TMC278 en varones sanos también se reseñan en la Tabla 4. La aleatorización fue tal que para cada una de las sesiones de 6 sujetos recibieron la misma dosis de compuesto E-TMC278 y 3 sujetos recibieron placebo. Hubo un intervalo de tiempo de aproximadamente 14 días entre cada sesión de dosificación

La Tabla 4 muestra que se obtuvieron altas exposiciones y proporcionales a la dosis. El coeficiente de correlación para los puntos de datos 5 $C_{m\acute{a}x}$ es 0,9897 y para el área bajo la curva de los valores entre 0 y 48 horas (AUC_{0-48h}) 0,9952. La semivida de las concentraciones plasmáticas osciló entre 37 y 39 horas. El compuesto fue bien tolerado por los voluntarios. No se observaron efectos adversos relevantes del fármaco.

25 Tabla 4

Parámetro	12,5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	73±14	149±32	267±27	482±121	807±207
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	4,0±0	4,0±1,3	4,0±1,3	4,3±0,8	4,3±0,8
AUC_{0-48h} (ngh/ml)	1337±310	2805±496	5094±509	8162±2251	15592±2746
$AUC_{0-\infty}$ (ngh/ml)	2210±473	4637±1164	8872±1342	15844±4592	
$T_{1/2}$ (h)	37,1	38,7	45±9	55±18	

Ejemplo 2: Perfil virológico del Compuesto E-TMC278

El compuesto E-TMC278 fue testado en un ensayo basado en células, utilizando células huésped naturales del VIH. Células MT-4 (una línea celular de células T humanas) se infectaron con VIH-1 (de tipo salvaje o mutantes) y se expusieron a diferentes concentraciones de compuesto antiviral en presencia de suero de ternero fetal al 10%. La citotoxicidad se determinó en paralelo con la actividad antiviral de modo que podía evaluarse la selectividad del efecto antiviral. Los compuestos activos tienen que perforar la membrana celular con el fin de interferir con etapas de replicación dentro de la célula.

Después de cuatro días de incubación a 37 °C, se evaluó la viabilidad del VIH y las células con infección simulada mediante un ensayo colorimétrico automatizado basado en tetrazolio. Este método permitió el cálculo tanto de la concentración inhibitoria al 50% para la inhibición de la citopaticidad viral (CI50), la CI90 y la concentración citotóxica al 50% (CC50). La relación de CC50/CI50, también denominado el índice de selectividad, es una indicación de la especificidad del efecto antiviral. Cepas de VIH sometidas a ensayo incluyen: VIH-1 de tipo salvaje (WT); un panel de mutantes individuales y dobles, obtenidos por mutagénesis dirigida al sitio (SDM) y un panel de aislados clínicos, seleccionados en cuanto a la resistencia contra NNRTIs.

Actividad hacia mutantes de tipo salvaje y SDM

Se construyó un panel limitado de mutantes de VIH-1 utilizando la mutagénesis dirigida al sitio (SDM) y técnicas de recombinación homóloga. El compuesto E-TMC278 fue testado frente a un panel extenso de mutantes individuales y dobles, de los que se sabe que son resistentes contra NNRTIs comercialmente disponibles. Nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV) se incluyeron como controles.

Los resultados se muestran en la Tabla 5 (los valores presentados son valores de CI50 en nM). Para virus de tipo salvaje, la CI50 obtenida era de 0,4 nM (0,15 ng/ml) y la CI90 de 1,3 nM (0,48 ng/ml). La cepa de VIH con la sensibilidad más baja frente al compuesto E-TMC278 dentro de esta selección era el doble mutante 100I + 103N, con una CI50 de aproximadamente 8 nM y una CI90 de aproximadamente 16 nM.

5 Tabla 5

	NVP	EFV	Compuesto E-TMC278
tipo salvaje	81	1,4	0,4
100I	597	35	0,4
101E	547	5	1,6
103N	2.879	28	0,3
106A	2.983	23	0,2
108I	-	2	0,3
138K	64	1,3	0,4
179D	161	6	0,6
179E	158	5	0,4
181C	10.000	2	1,3
188C	3.764	5	0,1
188H	241	9	0,2
188L	10.000	78	2,0
190A	4.101	8	0,3
190S	10.000	275	0,1
225H	171	2	0,3
227C	1.816	36	2,0
227L	78	0,3	0,3
234I	45	NT	0,3
236L	41	1	0,3
100I+103N	10.000	10.000	7,9
101E+103N	7.033	84	0,5
103N+181I	10.000	37	1,0
227L+106A	10.000	8	1,0

Desarrollo de resistencia in vitro

10 NNRTIs in vitro son inhibidores del VIH-1 altamente selectivos, pero su uso clínico actual está limitado por la rápida aparición de resistencia (cruzada) de NNRTI. La tasa de la aparición de resistencia contra el compuesto E-TMC278 y los NNRTIs de primera generación nevirapina y efavirenz se comparó in vitro.

15 Células MT4 fueron infectadas con el VIH-1 de tipo salvaje a una alta multiplicidad de infección (> 1 virus infecciosos por célula, para maximizar la diversidad genética de la población de virus) en presencia de diversas concentraciones de compuesto E-TMC278 (40.200, 1.000 y 5.000 x CI50), y se monitorizaron dos veces por semana para la replicación del virus. Virus emergentes se recogió por el fenotipo y genotipo. Los cultivos sin evidencia de replicación del virus fueron sub-cultivados adicionalmente en presencia de la misma concentración de inhibidor para una duración total de 30 días (10 pases).

20 La resistencia a nevirapina surgió en el espacio de 3-6 días, a todas las concentraciones ensayadas. El resurgimiento del virus albergaba la mutación Y181C típica. Los mismos experimentos con efavirenz resultaron en la selección de G190E en todas las concentraciones (hasta 5 µM) en el espacio de 3 a 7 días. El compuesto E-TMC278 no seleccionó el virus resistente en el espacio de 30 días utilizando virus de tipo salvaje. Si se utilizó un K103N+Y181C mutante doble resistente (CI50 0,8 nM) en lugar de virus de tipo salvaje, la resistencia surgió en todas las concentraciones ensayadas. Partiendo de los mutantes únicos Y181C (CI50 1,3 nM) o 103N (CI50 0,3 nM), no se produjo el resurgimiento del virus a 40 y 200 nM, pero se produjo a 10 nM.

25 En esta configuración experimental de la elevada diversidad genética, VIH-1, resistente a NNRTIs de primera generación, se seleccionó muy rápidamente. Virus resistentes albergaban sólo una mutación. En contraposición, la aparición del VIH-1, resistente al compuesto E-TMC278 se retrasó o no se produjo.

Seguridad cardiovascular y pulmonar del compuesto E-TMC278

El compuesto E-TMC278 tenía poco o ningún efecto sobre los parámetros cardiovasculares y pulmonares in vivo a niveles plasmáticos que cubren y que excedan los niveles plasmáticos fijados como objetivo en el hombre y a concentraciones in vitro que cubren o exceden de la concentración anti-viral in vitro.

5 Ejemplo 3: Modelos *in vitro* para testar la capacidad del compuesto E-TMC278 para prevenir la infección por VIH a través de relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado entre parejas

10 Por ejemplo, en un modelo, células dendríticas derivadas de monocitos (MO-DC) se infectaron durante 2 horas con la cepa de VIH monotrópica Ba-L a una multiplicidad de infección (MOI) de 10^{-3} . Después de la infección, las células se lavaron 6 veces y se resuspendieron en BCS al 10% a 400.000 células/ml. Células CD4 (+) T autólogas se purificaron de la fracción de linfocitos de la misma titulación que las MO-DC y se utilizaron a una concentración de 2×10^6 células/ml ((relación MO-DC/CD4 (+) T: 1/5).

15 Una dilución en serie de un compuesto de fórmula (I) (compuesto de ensayo) se añadió al co-cultivo de células MO-DC/CD4 (+) T. Cada uno de los experimentos se realizó en placas de 96 pocillos, en las que cada una de las copas contenía 50 µl de MO-DC, 50 µl de células CD4 (+) T y 100 µl de compuesto de ensayo. La mitad del medio de cultivo, con compuesto de ensayo, se renovó dos veces por semana. Los sobrenadantes se analizaron en ELISA después de 14 días de cultivo. Para determinar la actividad antiviral, se midió la concentración de compuesto de ensayo capaz de suprimir el 50% de la replicación viral al final de los cultivos primarios (CE50). Para el compuesto E-TMC278, el valor de CE50 fue de 0,55 nM.

Ejemplo 4: Formulaciones

Formulación del comprimido de la siguiente composición:

20	Emtricitabina	300 mg
	Tenofovir diisoproxil fumarato	300 mg
	E-TMC278 sal hidrocloreuro	110 mg
	HPMC 2910 15 mPa.s	24 mg
	Polisorbato 20	6 mg
25	Crospolividona	18 mg
	Lactosa monohidrato	43 mg
	Estearato de magnesio	3 mg
	Talco	6 mg

30 Los ingredientes activos y la lactosa se fluidizan y se pulverizan con una disolución de HPMC y polisorbato en agua (a un equivalente de 120 ml/comprimido). Subsiguientemente se añade crospolividona, sin dejar de ser fluidizado, seguido por estearato de magnesio y talco. El granulado, así obtenido, se comprime para formar comprimidos de 13 mm cilíndricos utilizando equipos de compresión estándares.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación, que comprende
 - (i) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo, también denominado TMC278, o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - (ii) un inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y/o el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día, para uso en el tratamiento de una infección del VIH, en donde la combinación se administra una vez al día.
2. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende
 - (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día.
3. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende
 - (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día.
4. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende
 - (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; y
 - (iii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido; en donde TMC278 y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día.
5. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende
 - (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido; y
 - (iii) un segundo inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido diferente del inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido de (ii); en donde TMC278 y los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido son inhibidores del VIH terapéuticamente eficaces en una dosis que puede administrarse una vez al día.
6. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido y/o el inhibidor o los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido seleccionan mutaciones en la transcriptasa inversa que no provocan resistencia a TMC278.
7. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 6, en donde el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido es tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato.
8. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 a 6, en donde el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido es emtricitabina, FTC racémico, lamivudina (también denominada 3TC), abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido es emtricitabina.
10. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 - (i) TMC278 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - (ii) tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato, y
 - (iii) emtricitabina.
11. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido es lamivudina.
12. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 - (i) TMC278 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - (ii) tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato, y
 - (iii) lamivudina.

13. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido es abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 14. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 (ii) tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato; y
 (iii) abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 15. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 (ii) lamivudina, y
 (iii) emtricitabina.
16. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 (ii) abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 (iii) emtricitabina.
- 15 17. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 (ii) lamivudina, y
 (iii) abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 18. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o su forma estereoisomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
 (ii) tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato.
- 25 19. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o su forma estereoisomérica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 (ii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido, y
 (iii) tenofovir disoproxil fumarato.
20. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 (ii) emtricitabina, y
 (iii) tenofovir o su profármaco tenofovir disoproxil fumarato.
- 30 21. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 (ii) emtricitabina.
- 35 22. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 a 21, en donde la relación ponderal de cada par de componentes de la combinación triple tomada sobre una base diaria puede variar en un intervalo de 1/4 a 4/1.
23. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 a 21, en donde la relación ponderal de cada par de componentes de la combinación triple tomada sobre una base diaria puede variar en un intervalo de 1/10 a 10/1.
- 40 24. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 (ii) lamivudina.
25. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) abacavir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 26. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende
 (i) TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 (ii) emtricitabina, y
 (iii) un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleótido.

27. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la combinación comprende TMC278 o una forma estereoisomérica del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.
- 5 28. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde TCM278 se produce en su forma isomérica E.
29. La combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde TCM278 está presente como el hidrocloreuro de E-TMC278.
- 10 30. Un producto que contiene una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para uso en el tratamiento de una infección por el VIH, en donde la combinación se administra una vez al día como un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o secuencial.
31. Una formulación farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para uso en el tratamiento de una infección por el VIH, en donde la formulación se administra una vez al día.
- 15 32. La formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 31, que comprende una combinación según la reivindicación 27.
33. Uso de una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para la fabricación de un medicamento para la prevención de la infección o transmisión del VIH a través de relaciones sexuales o contacto íntimo relacionado entre parejas, en donde la combinación se administra una vez al día.
- 20 34. Uso de una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el VIH, en donde la formulación se administra una vez al día.
35. Uso de una formulación farmacéutica según la reivindicación 31 ó 32, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el VIH, en donde la formulación se administra una vez al día.