

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 510**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/34** (2006.01) **A61P 31/18** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61K 31/4418** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**A61K 31/52** (2006.01)

**A61K 31/536** (2006.01)

**A61K 31/661** (2006.01)

**A61K 31/675** (2006.01)

**A61K 31/7068** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2010 E 10778669 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2501377**

54 Título: **Esquemas novedosos de administración de multiterapias útiles para el tratamiento de personas afectadas por el Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH)**

30 Prioridad:

**20.11.2009 EP 09176666**

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

**11.05.2016**

73 Titular/es:

**ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS (50.0%)**

**3 Avenue Victoria**

**75001 Paris, FR y**

**L'UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LEIBOWITCH, JACQUES**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**Observaciones :**

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

**ES 2 569 510 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

Esquemas novedosos de administración de multiterapias útiles para el tratamiento de personas afectadas por el Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH)

5 La presente invención tiene por objeto novedosos esquemas de administración de multiterapias útiles para el tratamiento de personas afectadas por el Virus de inmunodeficiencia Humana (VIH), responsable del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

El Virus de Inmunodeficiencia humano (o VIH) es un retrovirus del género de los lentivirus, es decir un virus con un largo período de incubación, lo que implica una evolución lenta de la enfermedad.

10 Como todos los virus, el VIH es incapaz de multiplicarse por sí mismo. Previamente debe penetrar en una célula y tomar el control de la misma. Las células blanco del VIH son aquellas que presentan receptores CD4 en su superficie. También, los linfocitos T CD4+, los macrófagos, las células dendríticas y las células microgliales cerebrales pueden ser infectados por el VIH.

15 Cuando el VIH infecta una célula blanco, toma el control de la misma. Entonces, el virus comienza a fabricar nuevas copias de sí mismo: esta es la fase de reproducción o de replicación. Los viriones así producidos infectan otras células. En ausencia de tratamiento, los expertos estiman que el VIH puede fabricar hasta 10 millones de copias virales cada día.

Se han identificado dos serotipos de VIH hasta el momento, el VIH-1, que está presente en la mayor parte de los países del mundo, y el VIH-2, que está presente principalmente en África Occidental.

Se admite comúnmente que la replicación del virus se desarrolla en varias etapas principales:

20 1- Fijación o unión a una célula blanco

2- Fusión, penetración y descapsidación

3. Transcripción inversa

25 Cada etapa es específica para los retrovirus: en efecto, estos últimos que tienen por genoma el ARN y no ADN, una operación de transcripción, "que convierte" el ARN viral en ADN viral, sólo para poder ser integrado en el genoma de la célula blanco, es necesaria. Esta transcripción es realizada por la enzima de transcriptasa reversa (TI).

4- Integración

El ADN de doble cadena así formado, estrechamente asociado con la integrasa y otros componentes de proteínas virales y celulares en un complejo denominado complejo de preintegración, penetra en el núcleo celular. El ADN se integra enseguida al azar en el genoma de la célula blanco, bajo el efecto de la enzima integrasa.

30 5. Formación del ARN mensajero (ARNm)

6- Empalme del ARNm así obtenido

7- Traducción del ARNm

8- Maduración

9- Ensamblaje

35 Las proteínas de estructura del virus (matriz, cápsido y nucleocápsido) son producidas bajo la forma de poliproteínas. Después de la etapa de maduración, las diferentes proteínas son enlazadas entre ellas y son transportadas hacia la membrana de la célula blanco o se reúnen las glicoproteínas virales de la membrana. Los ARN virales se reúnen a las proteínas virales. Las proteínas de estructura se ensamblan para formar el cápsido (envoltura de naturaleza proteica que recubre el ADN o el ARN, siendo diseñado el ensamble por el nucleocápsido) y la matriz, que engloba este ensamble.

40

10- Brote

El cápsido sale de la célula infectada.

11. Maduración de los virus

- 5 Una proteasa viral corta los enlaces que unen las diferentes proteínas de estructuras (matriz, cápsido y nucleocápsido). Después de estos recortes, los viriones (partículas virales completas con su envoltura proteínica externa (cápsido) y sus moléculas de ARN o de ADN en el interior) se convierten entonces en infecciosas y están listas para infectar nuevas células.

Una vez se ha establecido la seropositividad, se inicia el seguimiento regular del paciente. Dos factores principales son supervisados habitualmente con el fin de seguir la evolución de la enfermedad:

10 1- La tasa de linfocitos TCD4 +

La tasa de linfocitos TCD4+ es utilizada para seguir la progresión de la enfermedad hacia el déficit inmunitario ocasionado por el VIH. La numeración de los linfocitos TCD4+ corresponde al número de células T4 presentes en la sangre. Una tasa normal en el hombre se sitúa entre 500 y 1500 TCD4+/mm<sup>3</sup> de sangre. Se ha admitido en general que:

- 15 • hasta 500 TCD4+/mm<sup>3</sup> de sangre, el paciente podría vivir en condiciones normales sin necesitar tratamiento;
- a partir de 350 células TCD4+/mm<sup>3</sup> de sangre, se discute una proposición de tratamiento antiviral, siendo el resultado buscado el control de la actividad de reproducción del VIH, y, en segundo lugar, una elevación al menos parcial de la tasa de TCD4+;
- 20 • por debajo de 200 células TCD4+/mm<sup>3</sup> de sangre, el paciente es considerado como inmunodeprimido, corriendo el riesgo de sufrir enfermedades que definen un SIDA desarrollado. El tratamiento antiviral con o sin anibioprofilaxis se impone como el único capaz de evitar estas complicaciones.

2- La carga viral

- 25 La concentración de partículas virales de VIH en un volumen de sangre da una estimación objetiva del número total de viriones recién producidos por el organismo del sujeto infectado. La medida se hace según las técnicas estandarizadas poco variables de un laboratorio a otro si utilizan las técnicas validadas. El resultado se da en log<sub>10</sub> del número de copias/ml. El error en la cuantificación (número de copias del virus) es tal que una variación inferior o igual a 0.5 no se considera significativa.

- 30 La diferencia entre dos medidas de carga viral espaciadas en el tiempo permite evaluar la tasa de reproducción del VIH y por lo tanto la evolución de la infección. Generalmente se admite que existen relaciones entre la carga viral y el nivel de deficiencia inmunitario, manifestado por la desaparición de los linfocitos TCD4 +.

La carga viral es, a la fecha de la presente invención, el mejor indicador de la evolución del virus en el paciente. El estado del conocimiento permite avanzar además que un paciente cuya carga viral plasmática es inferior a 50 copias/ml pueda ser considerado "no transmisor de la infección" por vía mucosa.

- 35 A la fecha de la presente invención, ninguna composición farmacéutica permite erradicar definitivamente el VIH en una persona que ha contraído el virus, pero ciertas composiciones permiten reprimir la replicación del VIH, un control probado por el mantenimiento de una carga viral constantemente inferior a 50 copias/ml de plasma. Este control permite detener la progresión de la enfermedad hacia un SIDA, y asegura una esperanza de vida para el portador de VIH correctamente tratado próximo o igual a la de las personas de la misma edad y del mismo sexo.

- 40 Después del inicio de la década de 1980, numerosas investigaciones han abordado la identificación de un gran número de antirretrovirales que tiene por función interferir y bloquear los diferentes mecanismos necesarios para la replicación del virus de VIH, dirigiéndose más particularmente a tal o cual enzima del VIH necesaria para su replicación o afectando los mecanismos fisicoquímicos que presiden la entrada del virus en la célula blanco.

A la fecha de la presente invención, los antirretrovirales constituyen los únicos medicamentos utilizados de manera útil contra el VIH. El objetivo primero y principal de esta terapia, principalmente cuando el paciente no ha recibido ningún

tratamiento, es mantener la carga viral por debajo del umbral de detección de 50 copias/ ml de plasma, tanto tiempo como sea posible, en ausencia del cual la terapia antiviral corre el riesgo de perder su efectividad durante la duración, por el hecho de la aparición de virus resistentes a los medicamentos antivirales administrados (Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al., Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. Top HIV Med (2006) 14:827-43)

Los medicamentos anti VIH están reagrupados en cuatro grandes clases de antirretrovirales, que difieren por su modo de acción sobre el virus de VIH y contra su reproducción o su propagación en el organismo del portador:

Se distinguen inicialmente los inhibidores de la transcriptasa reversa, que inhiben el recopiado del ARN viral en ADN proviral, primera etapa en la replicación del virus a partir del ARN viral. En esta clase, se distinguen:

- 10 • los inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa reversa (INTI); y
- los inhibidores no nucleosídicos (INNTI)

Los INTI corresponden a la primera clase de antirretrovirales puestos en el mercado. Como ejemplos de compuestos INTI, se pueden citar la zidovudina (AZT, Retrovir®) y estavudina (d4T, Zerit®) (dos análogos de la timidina), la didanosina (ddI, Videx®), el abacavir (ABC, Ziagen®) y el tenofovir (TDF, Viread®) (tres análogos de la adenosina) y lamivudina (3TC, Epivir®) y la emtricitabina (FTC, Emtriva®) (dos análogos de la citosina).

Los INNTI son inhibidores selectivos y poderosos de la transcriptasa reversa del VIH. Como ejemplos de compuestos INNTI se pueden citar la nevirapina (NVP, Viramune), la etravirina (ETV Intelence®) y el efavirenz (EFV, Satstva®). No son activos más que sobre los VIH-1.

Se distinguen a continuación dos inhibidores de la proteasa HIV (IP) que se utilizan en la inhibición de la acción de la enzima que dirige el corte exacto de las proteínas virales precursoras de las estructuras necesarias para la formación del material HIV infeccioso, y principalmente los viriones HIV, materiales capaces de propagarse en el organismo para infectar nuevas células permisivas. Bajo la acción de los inhibidores de la proteasa HIV, se obtienen pseudoviriones incapaces de infectar las células nuevas. Como ejemplos de compuestos IP, se pueden citar, en el orden histórico de su aparición en el mercado, saquinavir (SQV, *Invirase*®), ritonavir (RTV, *Norvir*®), indinavir (IDV, *Crixivan*®), amprenavir (APV, *Agenerase*®), nelfinavir (NFV, *Viracept*®), atazanavir (ATZ, *Reyataz*®), fosamprenavir (FPV, *Telzir*®), tipranavir (TPV, *Aptivus*®), y darunavir (DRV, *Prezista*®). Cada uno de estos IP tiene como propiedad farmacocinética la de eliminarse del organismo del paciente con rapidez por vía de los citocromos P450; el bloqueo parcial de esta vía de eliminación por un producto como el ritonavir, inhibidor poderoso de las funciones del citocromo P450 prolonga sensiblemente la duración de vida farmacéutica del IP prescrito. El ritonavir administrado a dosis bajas "impulsa" la antiproteasa HIV administrada al mismo tiempo al paciente, en la medida en que aumenta las tasas en la sangre, y en que prolonga la vida útil del mismo en el organismo.

Se distinguen entonces los inhibidores de la integrasa que bloquean la acción de una enzima del VIH cuya función efectiva es la de abreviar los extremos de los ADN provirales HIV de forma que hacen que este ADN sea apto para servir de matriz para la transcripción del ADN proviral en ARN HIV. Los inhibidores de la integrasa hacen que esta enzima sea momentáneamente incapaz de su función de abreviar el ADN, impidiendo de esa manera la reproducción del genoma viral en su célula blanco. Como ejemplos de compuestos inhibidores de integrasa se pueden citar el raltegravir y el elvitegravir (GS 9137).

Se distinguen finalmente los inhibidores de la fusión-lisis que intervienen en el inicio del ciclo bioquímico de replicación del VIH, bloqueando la marcha infecciosa del VIH a nivel de ciertas proteínas presentes en la superficie de los viriones, o interfiriendo con las capacidades de unión de estas proteínas de superficie con los correceptores presentes por sí mismos en la superficie de las células blanco del VIH. Como ejemplos de compuestos inhibidores de la fusión-lisis, se pueden citar el enfuvirtide (Fuzeon) y el maraviroc (Celsentri®).

Administrados solos, la mayor parte de los agentes antirretrovirales se muestran solo parcialmente eficaces, incapaces la mayoría de las veces de bloquear suficientemente la reproducción del VIH para obtener una reducción óptima de la carga viral o impedir su elevación.

Para paliar esta deficiencia, se han puesto a punto con el transcurso de los años, numerosas multiterapias, y en particular triterapias.

La triterapia consiste en la coadministración de tres agentes antirretrovirales, presentados sea bajo la forma de tres medicamentos distintos administrados separadamente, bien sea bajo la forma de una forma farmacéutica unitaria que contiene los tres principios activos.

5 Gracias a estas multiterapias, y en particular a las triterapias utilizadas desde 1996, la tasa de mortalidad debida al SIDA ha sido reducida de manera significativa.

10 Sobre la base de su eficacia demostrada, y de su aceptabilidad, las combinaciones antirretrovirales preferidas para el arranque de una terapia anti-VIH en los pacientes libres de tratamientos anteriores tiene por base combinaciones de dos INTI asociados bien sea con un IP impulsado por el retonavir, bien sea un INNTI (Gazzard B. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). HIV Med (2006) 7:487-503).

Excepcionalmente se añade un tercer inhibidor de la transcriptasa reversa a la combinación constituida de una pareja de nucleosídicos y de un INNTI para formar una cuadriterapia, pero estas, lo mismo que las terapias que asocian tres INTI no han sido validadas en general.

Entre las triterapias disponibles a la fecha de la presente invención, se pueden citar las triterapias que asocian:

15 • un par de INTI escogidos entre:

o lamivudina o emtricitabina, y zidovudina ;

o lamivudina o emtricitabina, y stavudina (sin embargo estas dos últimas parejas de nucleosídicos análogos han sido descartados por los médicos en occidente en razón de sus efectos metabólicos indeseables);

o lamivudina o emtricitabina y abacavir;

20 o lamivudina o emtricitabina y tenofovir; o

o lamivudina o emtricitabina y didanosina;

• con la combinación de ritonavir con un IP escogido entre lopinavir, fosamprenavir, atazanavir y darunavir; o con un INNTI escogido entre nevirapina, efavirenz y etravirina.

25 No obstante, un cierto número de las triterapias disponibles a la fecha de la presente invención están marcadas por escapes virológicos, es decir, una carga viral en el paciente superior a 100 copias/ml de plasma medida después de dos dosis consecutivas administradas; la tasa de "fugas virales" se eleva con los años de administración ininterrumpida. En este caso, la tasa de escape se eleva a 10% y más en pacientes tratados al cabo de solamente 48 semanas de tratamiento, y puede pasar el 20% y hasta el 30% al término de 3 o 4 años de tratamientos ininterrumpidos.

30 Estos escapes son la marca de las combinaciones antivirales subóptimas, y resaltan situaciones en las cuales puede sobrevenir una selección de virus HIV que portan mutaciones de resistencia al menos parcial a los componentes medicamentosos de la combinación (First-line antiretroviral therapy with efavirenz or lopinavir/ritonavir plus two nucleoside analogues: the SUSKA study, a non-randomized comparison from the VACH cohort, Pere Domingo et al., Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 61, 1348-1358). Es el caso en particular de la mayor parte de las triterapias que asocian solamente tres componentes inhibidores de la transcriptasa reversa y de las triterapias que

35 combinan dos componentes inhibidores de la transcriptasa reversa con la nevirapina. (*Risk of Early Virological Failure of Once-Daily Tenofovir-Emtricitabina plus Twice-Daily Nevirapine in Antiretroviral Therapy-Naive HIV-Infected Patients*, Giuseppe Lapadula, Silvia Costarelli, Eugenia Quiros-Roldan, et al, Clinical Infectious Diseases 2008, 46:1127-1129 ; y *High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir lamivudina nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients authors' response*, D. Rey, B. Hoen, P. Chavanet, et al, J. Antimicrob. Chemother 2009; 40 63: 1080-1081).

45 De otra parte, numerosos efectos secundarios indeseables están asociados con la utilización de estos medicamentos, entre los cuales las lipodistrofias o reparticiones anormales de las grasas sólidas en el cuerpo, en relación principalmente, si no exclusivamente, con las combinaciones antivirales que implican un inhibidor nucleosídico de la familia de los análogos de la timidina tales como la stavudina (d4T) o zidovudina (AZT); la acidosis láctica se caracteriza por una respiración profunda y rápida, una somnolencia, náuseas, vómitos y/o dolores de estómago;

sensaciones de vértigo; dificultad para dormir; dificultad para concentrarse; sueños anormales; erupciones cutáneas; inflamaciones o infecciones diversas; y/o problemas óseos.

5 El número de triterapias disponibles a la fecha de la presente invención permite administrar a cada paciente afectado por el VIH diferentes composiciones en el transcurso de su tratamiento con el fin de adaptar mejor el dicho tratamiento a la evolución de la infección y a la tolerancia por el paciente. Pero la necesidad de una administración diaria siete días por semana hace que estas terapias sean tratamientos pesados y restrictivos para el paciente, y tienden a aumentar la intensidad de los efectos secundarios sentidos por el mismo.

10 A la fecha de la presente invención dos triterapias (Trizivir® un medicamento puesto en el mercado por el laboratorio farmacéutico Glaxo Smith Kline y Atripla®, un medicamento puesto en el mercado por el laboratorio farmacéutico Gilead) permiten la administración diaria siete días por semana del tratamiento bajo la forma de una posología unitaria.

El Trizivir® se presenta bajo la forma de un comprimido único recubierto con película que comprende:

- 150 mg de lamivudina;
- 300 mg de zidovudina; y
- 300 mg de abacavir base (351 mg de sulfato de abacavir).

15 El Atripla® se presenta bajo la forma de un comprimido único recubierto con una película que comprende:

- 600 mg de efavirenz;
- 200 mg de emtricitabina; y
- 245 mg de tenofovir disoproxil fumarato (expresado en tenofovir disoproxil).

20 Esta segunda composición farmacéutica, que está entre las triterapias más eficaces actualmente presentes en el mercado, necesitan no obstante una administración diaria siete días por semana, lo que está lejos de favorecer la mejor observancia del tratamiento por parte de los pacientes.

Además, ni el Atripla® ni el Trizivir® permiten una disminución de los efectos secundarios mencionados más arriba.

25 Finalmente, el coste por paciente y por año de las multiterapias existentes hasta la fecha de la presente invención se hace excesivamente elevado. Así, a título de ejemplo, el Atripla® es vendido en Francia bajo la forma de un frasco que contiene 30 comprimidos (es decir un mes de tratamiento) por el precio de 834,30 euros, es decir un coste anual por paciente de alrededor de 10.000 euros. Por otro lado, si los tratamientos actuales permiten evitar fuertemente el desarrollo del virus de VIH en pacientes afectados, no permiten en ningún caso erradicarlo. El coste del tratamiento de las personas afectadas por el VIH puede por lo tanto alcanzar importes muy importantes, que tienden a aumentar fuertemente en el futuro.

30 En 2007, un estudio aislado ha intentado demostrar que era posible disminuir a cinco días el número de administración semanal de las diferentes triterapias existentes (*Pilot Study of a Novel Short-Cycle Antiretroviral Treatment Interruption Strategy: 48-Week Results of the Five-Days-On, Two-Days-Off (FOTO) Study*, Calvin J. Cohen, MD, Amy E. Colson, Alexander G. Sheble-Hall, et al, HIV Clin Trials 2007;8(1):19-23). En este estudio llevado a cabo en treinta pacientes cuyo virus HIV es controlado de manera durable por tres triterapias diferentes ininterrumpidas, el régimen de tratamiento semanal ha sido reducido a cinco días por semana (y dos días de detención). A la semana 24<sup>o</sup> y 48<sup>o</sup> de este tratamiento, el virus ha quedado bajo control en 26 de 29 pacientes (89.6%). No obstante, citado por los mismos autores, los beneficios previstos en el cuadro del estudio "FOTO" son todavía muy inciertos y tales regímenes posológicos no deberían ser utilizados antes de que sus resultados no sean confirmados en el marco de un estudio más grande. Además, este documento no da ninguna indicación en cuanto a la posibilidad de una eventual reducción suplementaria del número de tomas semanales de las triterapias existentes. Sobre todo, insiste en el hecho de que hay que reservar los tratamientos intermitentes solo a las triterapias que conllevan un agente antirretroviral no nucleosídico, tal como el efavirenz o la nevirapina, de larga duración de vida natural en el organismo, excluyendo de hecho las combinaciones que comprenden agentes que tienen un tiempo de semivida corto en el plasma tales como las antiproteasas (IP).

Estos trabajos también siguen siendo aislados y, a la fecha de la presente invención, la mayor parte de los especialistas están de acuerdo en considerar que una disminución del número de administraciones semanales de las triterapias existentes no dejará de aumentar el número de escapes virológicos en los pacientes tratados. Así una disminución en el número de administraciones semanales de las triterapias existentes está asociada generalmente con un fracaso terapéutico cierto. A título de ejemplo, el profesor Delfraissy considera la no observancia del tratamiento como la principal causa del fracaso triterapéutico ("Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH - Rapport 2004 - Sous la direction du Professeur Jean-françois Delfraissy", 2004, Éditions Flammarion, p. 48-49).

Además, un estudio publicado posteriormente en el estudio "FOTO" (*Relationship between Adherence Level, Type of the Antiretroviral Regimen, and Plasma HIV Type 1 RNA Viral Load: A Prospective Cohort Study*, M. Martin, E. Del Cacho, C. Codina, et al, AIDS Research and Human Retroviruses, October 2008, 24(10): 1263-1268. doi:10.1089/aid.2008.0141) resume bien el prejuicio dominante según el cual reducir la cantidad de agentes antivirales en un paciente debe implicar el reinicio de la replicación del VIH, en una proporción inversa de la presión ejercida por diariamente por la triterapia en cuestión. Así, en comparación con pacientes que observan el tratamiento prescrito en más de un 90%, este estudio establece un riesgo de escape virológico:

- 9 veces más grande en pacientes que no observan el tratamiento más que en un 80 a 89.9%, es decir, para una triterapia que supone una administración diaria de siete días por semana, para los pacientes que toman sus tratamientos alrededor de seis días a la semana;

- 45.6 veces más grande en pacientes que no observan el tratamiento más que en un 70 a 79.9%, es decir, para una triterapia que supone una administración diaria durante siete días por semana, para los pacientes que toman su tratamiento alrededor de cinco a seis días por semana; y

- 77.3 veces más grande en pacientes que no observan el tratamiento en menos de 70%, es decir, para una triterapia que supone una administración diaria siete días por semana, para los pacientes que toman su tratamiento menos de cinco días a la semana.

De otra parte, un estudio publicado igualmente posteriormente al estudio "FOTO" (*Not all missed doses are the same: sustained INNTI treatment interruption predict HIV rebound at low-to-moderate adherence levels*, Parienti JJ, Das-Douglas M, Massari V, Guzman D, Deeks SG, Verdon R, Bangsberg D.R., PLoS One, July 30, 2008; 3(7):e2783) enseña que toda interrupción de tratamiento superior a 2 días aumenta los riesgos de "reinicio virológico" es decir, los riesgos de un reinicio de la replicación del VIH.

Por lo tanto se ha descubierto, de manera totalmente inesperada, que ciertas multiterapias podrían ser administradas a pacientes según un esquema de administración diferente del recomendado y utilizado en el marco del tratamiento del VIH a la fecha de la presente invención, permitiendo una disminución neta del número de administraciones semanales del tratamiento, sin por ello afectar o disminuir la eficacia de este último.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto una composición farmacéutica para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el ser humano que comprende tres o cuatro principios activos escogidos como sigue:

- un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa (INTI) escogido entre lamivudina y la emtricitabina;

- un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa reversa (INTI) escogido entre la didanosina, el abacavir y el tenofovir; y

- la combinación del ritonavir con un inhibidor de la proteasa (IP) escogido entre el lopinavir, el fosamprenavir, el atazanavir y el darunavir; o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTI) escogido entre el efavirenz, y la etravirina;

para una administración diaria a cuatro días por semana al dicho ser humano.

La composición farmacéutica según la invención permite disminuir el número de administraciones semanal al paciente, manteniendo una eficacia al menos comparable a la de la triterapia considerada cuando es administrada una vez por día y siete días por semana al dicho paciente.

- Además, en el marco de la presente invención, puede considerarse, por supuesto, administrar al paciente afectado por el VIH una sola de las composiciones según la invención durante toda la duración de su tratamiento o como por el contrario, administrar sucesivamente varias de las composiciones de la invención en el curso del dicho tratamiento, con el fin de adaptar mejor el tratamiento a la evolución de la enfermedad. A título de ejemplo, un paciente afectado por el VIH puede así ser tratado inicialmente por una antiterapia que asocia la emtricitabina (FTC), el tenofovir (TDF) y el efavirenz (EFV), después por una triterapia que asocia la emtricitabina (FTC), el tenofovir (TDF) y el atazanavir (ATZ) "impulsado" por el ritonavir (r); después por una triterapia que asocia la emtricitabina (FTC), el tenofovir (TDF) y el lopinavir (LPV) "impulsado" por el ritonavir (r); después por una triterapia que asocia la emtricitabina (FTC), el tenofovir (TDF) y el darunavir (DRV) "impulsado" por el ritonavir (r).
- 5
- 10 En el marco de la presente invención:
- VIH designa exclusivamente el VIH-1;
  - se entiende por "sal farmacéuticamente aceptable" un principio activo que sea una sal de adición del dicho principio activo con un ácido mineral u orgánico por acción de un tal ácido en medio de un solvente orgánico o acuoso tal como un alcohol, una cetona, un éter o un solvente clorado, y que sea aceptable desde un punto de vista farmacéutico;
- 15
- se entiende por "derivado farmacéuticamente aceptable" de un principio activo todo "profármaco" o "metabolito" del dicho principio activo, así como su sal farmacéuticamente aceptable;
  - se entiende por "profármaco" de un principio activo todo compuesto cuya biotransformación en el organismo da como resultado el dicho principio activo;
  - se entiende por "metabolito" de un principio activo todo producto intermediario resultante de la transformación del dicho principio activo en el organismo mediante un proceso metabólico;
- 20
- se entiende por "administración diaria" una administración una vez por día o una administración una vez cada 24 horas;
  - se entiende por un "calendario continuado" el tratamiento terapéutico continuado de un paciente, que comprende la administración sucesiva de una o varias composiciones terapéuticas (de las cuales multiterapias según la invención o no), idénticas o diferentes, cada una con su propio esquema de administración terapéutica (número de administraciones diarias y número de días de administración a lo largo de un período dado, semana por ejemplo), y esto, de manera ilimitada y no secuenciada o espaciada en el tiempo, es decir sin interrupción de tratamiento;
- 25
- lamivudina (o 3TC) designa la (2*R*,5*S*)-(-)-4-amino- 1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il]-1Hpirimidin- 2-ona, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables;
- 30
- la emtricitabina (o FTC) designa la L-2',3'-didesoxi- 5-fluoro-3'-tiacitidina, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables;
  - la didanosina (o DDI) designa la L- 2',3'-didesoxiinosina, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables;
- 35
- el abacavir (ABC) designa el [(1*S*,4*R*)-4-[2-amino- 6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]ciclopent-2- enil]metanol, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables, entre los cuales está el sulfato de abacavir;
  - el tenofovir (o TDF) designa la L (R)-9-(2fosfonilmetoxi- propil)adenina, así como sales o derivados farmacéuticamente aceptables, entre los cuales están el tenofovir disoproxil o el fumarato de tenofovir disoproxil.
  - el efavirenz (o EFV) designa la (S)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil) -1,4-dihidro-4-(trifluorometil) -2H-3,1-benzoxazin-2-ona así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables;
- 40
- la etravirina (o ETV) designa la 4-({6-amino-5-bromo- 2-[(4-cianofenil)amino]pirimidin-4-il}oxi) -3,5-dimetilbenzonitrilo, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables;
  - el ritonavir designa el 1,3-tiazol-5-ilmetil N-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-hidroxi-5-[(2*S*)-3-metil- 2-{{[metil]({[2-(propan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]metil})carbamoil]amino}butanamido]-1,6-difenilhexan- 2-il]carbamato, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables;

- el lopinavir (o ABT-378) designa el (2S)-N-[(2S,4S,5S)-5-[2-(2,6-dimetilfenoxi) acetamido]-4-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-il]-3-metil-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-il)butanamida, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables;

5 - el fosamprenavir (o TZV) designa el ácido {{{(2R,3S)- 1-[N-(2-metilpropil)(4-aminobenceno)sulfonamido]- 3-(((3S)-oxolan-3-iloxi)carbonil)amino)-4- fenilbutan-2-il]oxi}fosfónico así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables, entre los cuales está el fosamprenavir cálcico ;

- el atazanavir (o ATZ) designa el N-[(1S)- 1-(((2S,3S)-3-hidroxi-4-[(2S)-2-[(metoxicarbonil) amino]-3,3-dimetil-N'-[[4-(piridin-2-il)fenil] metil]butanohidrazido]-1-fenilbutan-2- il]carbamoil)-2,2-dimetilpropil]carbamato de metilo, así como sales o derivados farmacéuticamente aceptables, entre los cuales está el atazanavir cálcico; y

10 - el Darunavir designa el [(1R,5S,6R)-2,8-dioxabicyclo[ 3.3.0]oct-6-il] N-[(2S,3R)-4-[(4-aminofenil) sulfonil- (2-metilpropil)amino]-3-hidroxi-1- fenil- butan-2-il] carbamato, así como sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables, entre los cuales está el darunavir etanolato.

Preferiblemente, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica tal como la definida más arriba, en la cual las características siguientes son seleccionadas solas o en combinación:

- el "primer" INTI es escogido como emtricitabina;

15 - el "segundo" INTI es escogido como tenofovir o didanosina, de preferencia aún el segundo INTI es escogido como tenofovir;

- el IP es escogido como darunavir o atazanavir, de preferencia aún IP es escogido como darunavir; y/o

- el INNTI es escogido como efavirenz.

20 De manera bastante preferida, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende, a título de principios activos, emtricitabina, tenofovir y efavirenz.

Como otros ejemplos de composiciones farmacéuticas según la presente invención, se pueden citar particularmente las composiciones farmacéuticas que comprenden:

Como otros ejemplos de composiciones farmacéuticas según la presente invención, se pueden citar principalmente las composiciones farmacéuticas que comprenden :

25 - emtricitabina, didanosina y la combinación del ritonavir con lopinavir;

- emtricitabina, didanosina y la combinación del ritonavir con fosamprenavir ;

- emtricitabina, didanosina y la combinación del ritonavir con atazanavir ;

- emtricitabina, didanosina y la combinación del ritonavir con darunavir ;

- emtricitabina, didanosina y efavirenz ;

30 - emtricitabina, didanosina y etravirina ;

- lamivudina, didanosina y la combinación del ritonavir con lopinavir;

- lamivudina, didanosina y la combinación del ritonavir con fosamprenavir ;

- lamivudina, didanosina y la combinación del ritonavir con atazanavir ;

- lamivudina, didanosina y la combinación del ritonavir con darunavir ;

35 - lamivudina, didanosina y efavirenz ;

- lamivudina, didanosina y etravirina ;

- emtricitabina, abacavir y la combinación del ritonavir con lopinavir;

- emtricitabina, abacavir y la combinación del ritonavir con fosamprenavir ;
- emtricitabina, abacavir y la combinación del ritonavir con atazanavir ;
- emtricitabina, abacavir y la combinación del ritonavir con darunavir ;
- emtricitabina, abacavir y efavirenz ;
- 5 - emtricitabina, abacavir y etravirina ;
- lamivudina, abacavir y la combinación del ritonavir con lopinavir;
- lamivudina, abacavir y la combinación del ritonavir con fosamprenavir ;
- lamivudina, abacavir y la combinación del ritonavir con atazanavir ;
- lamivudina, abacavir y la combinación del ritonavir con darunavir ;
- 10 - lamivudina, abacavir y efavirenz ;
- lamivudina, abacavir y etravirina ;
- emtricitabina, tenofovir y la combinación del ritonavir con lopinavir;
- emtricitabina, tenofovir y la combinación del ritonavir con fosamprenavir ;
- emtricitabina, tenofovir y la combinación del ritonavir con atazanavir ;
- 15 - emtricitabina, tenofovir y la combinación del ritonavir con darunavir ;
- emtricitabina, tenofovir y etravirina ;
- lamivudina, tenofovir y la combinación del ritonavir con lopinavir;
- lamivudina, tenofovir y la combinación del ritonavir con fosamprenavir ;
- lamivudina, tenofovir y la combinación del ritonavir con atazanavir ;
- 20 - lamivudina, tenofovir y la combinación del ritonavir con darunavir ;
- lamivudina, tenofovir y efavirenz ; y
- lamivudina, tenofovir y etravirina ;

25 La composición farmacéutica según la presente invención contiene los principios activos en cantidad suficiente para asegurar el efecto terapéutico deseado, es decir el tratamiento del VIH manteniendo en el paciente tratado una carga viral inferior a 50 copias/ml, de preferencia inferior o igual a 20 copias/ml.

Llegado el caso, la composición farmacéutica según la presente invención permite igualmente el mantenimiento o la remontada de la tas de linfocitos TCD4+ a un nivel de preferencia superior a la tasa de TCD4+/mm<sup>3</sup> del paciente que tiene un tratamiento efectivo.

30 De preferencia, las cantidades de agentes antirretrovirales utilizados para preparar la composición farmacéutica según la invención son las siguientes:

- de 200 a 400 mg de lamivudina ;
- de 100 a 300 mg de emtricitabina ;
- de 150 a 350 mg de didanosina ;
- de 500 a 700 mg de abacavir ;

- 145 a 345 mg de tenofovir ;
- de 100 a 200 mg de ritonavir ;
- de 400 a 800 mg de lopinavir ;
- de 600 a 1400 mg de fosamprenavir ;

- 5
- de 200 a 400 mg de atazanavir ;
  - de 600 a 1200 mg de darunavir;
  - 100 a 700 mg de efavirenz ;
  - 300 a 500 mg de etravirina.

10 De preferencia aún, las cantidades de agentes antirretrovirales utilizados para preparar la composición farmacéutica según invención son idénticas a las administradas tradicionalmente de manera diaria siete días por semana al paciente después de las terapias continuas a la fecha de la presente invención, es decir:

- 300 mg de lamivudina ;
- 200 mg de emtricitabina ;
- 250 mg de didanosina ;

- 15
- 600 mg de abacavir ;
  - 245 mg de tenofovir ;
  - 100 mg de ritonavir ;
  - 600 mg de lopinavir ;
  - 1200 mg de fosamprenavir ;

- 20
- 300 o 400 mg de atazanavir ;
  - 800 o 900 mg de darunavir ;
  - 200, 400 o 600 mg de efavirenz ;
  - 400 mg de etravirina.

25 La composición farmacéutica según la presente invención puede ser formulada bajo toda forma galénica necesaria para su administración. En particular, tratándose de administración por vía oral, las composiciones según la presente invención pueden ser formuladas bajo la forma de comprimidos recubiertos o no, efervescentes, solubles, orodispersables, gastrorresistentes o de liberación modificada; de grageas; de cápsulas con envoltura dura (o gelificadas); de cápsulas con envoltura blanda; de gránulos; de granulados; de píldoras; de pastillas. Tratándose de administración por vía sistémica, la composición según la invención puede ser formulada bajo la forma de polvo liofilizado estéril para inyección. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención podrán por lo tanto comprender, además de los principios activos, todo adyuvante de formulación farmacéuticamente aceptable, conocido por la persona experimentada y que sea necesaria para la preparación de la composición farmacéutica bajo la forma deseada.

35 La composición farmacéutica según la invención puede ser administrada de manera diaria un día, dos días, tres días o cuatro días por semana al paciente, manteniendo siempre una eficacia al menos comparable a la de la triterapia considerada cuando es administrada de manera diaria siete días por semana al dicho paciente. De preferencia, la presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica tal como la definida anteriormente para una administración diaria dos a cuatro días por semana, de preferencia aún tres o cuatro días por semana

La composición farmacéutica según la invención puede ser administrada en cualquier momento del día, antes, durante o después de las comidas, sin que esto influya en la eficacia del tratamiento.

La composición farmacéutica según la invención puede ser administrada según un calendario continuado.

5 La composición farmacéutica según la invención puede ser administrada a todo paciente afectado por el VIH. No obstante, se prefiere administrar la composición según la presente invención a un paciente que presenta una carga viral inferior o igual a 50 copias/ml de plasma después de al menos una medición, cualquiera que sea la medida terapéutica que haya servido para alcanzar un tal nivel de la carga viral.

10 Los tres o cuatro principios activos que constituyen la composición farmacéutica según la invención pueden ser administrados bajo la forma de una composición farmacéutica unitaria que comprenden los tres o cuatro principios activos que permiten una administración de la dicha composición al paciente en una sola toma. Una administración separada de uno o varios de los principios activos constitutivos de la composición farmacéutica según la invención puede verse igualmente. Así, la presente invención tiene igualmente por objeto un producto farmacéutico que contiene:

- un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa (INTI) escogido entre lamivudina y la emtricitabina;

15 - otro inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa reversa (INTI) escogido entre la didanosina, el abacavir y el tenofovir; y

20 - la combinación de ritonavir con un inhibidor de la proteasa (IP) escogido entre el lopinavir, fosamprenavir, atazanavir y darunavir; o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTI) escogido entre efavirenz, y etravirina; como producto de combinación para una administración diaria simultánea, separada o escalada en el tiempo, una a cuatro veces por semana, en el marco de tratamiento del VIH en el ser humano.

El producto farmacéutico según la invención puede también ser administrado según uno de los esquemas de administración definidos precedentemente.

A título de ejemplo, el producto farmacéutico según la presente invención puede presentarse bajo la forma:

25 - de una forma posológica unitaria que contiene un INTI tal como se definió precedentemente, de una forma posológica unitaria que contiene el otro INTI tal como se definió precedentemente, de una forma posológica unitaria que contiene el ritonavir y de una forma posológica unitaria que contiene el IP tal como se definió precedentemente; o

- de una forma posológica unitaria que contiene un INTI tal como se definió precedentemente, de una forma posológica unitaria que contiene el otro INTI tal como se definió precedentemente y de una forma posológica unitaria la combinación de ritonavir con un IP tal como se definió precedentemente; o

30 - de una forma posológica unitaria que contiene un INTI tal como se definió precedentemente y de una forma posológica unitaria que contiene el otro INTI y la combinación de ritonavir con un IP tal como se definieron precedentemente; o

35 - de una forma posológica unitaria que contiene los dos INTI tales como se definieron precedentemente, de una forma posológica unitaria que contiene el ritonavir y de una forma posológica unitaria que contiene el IP tal como se definió precedentemente; o

- de una forma posológica unitaria que contiene los dos INTI tales como se definieron precedentemente y una forma posológica unitaria la combinación de ritonavir con un IP tal como se definió precedentemente; o

40 - de una forma posológica unitaria que contiene un INTI tal como se definió precedentemente, de una forma posológica unitaria que contiene el otro INTI tal como se definió precedentemente, de una forma posológica unitaria que contiene el INNTI tal como se definió precedentemente; o

- de una forma posológica unitaria que contiene los dos INTI tal como se definieron precedentemente y de una forma posológica unitaria que contiene el INTI tal como se definió precedentemente; o

Otro objeto de la presente invención se relaciona igualmente con la utilización de una composición farmacéutica tal como la definida precedentemente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del VIH en el ser

humano, siendo administrada la dicha composición de manera diaria de uno a cuatro días por semana, de preferencia dos a cuatro días por semana, de preferencia aún tres o cuatro días por semana al dicho ser humano, pudiendo o no efectuarse la administración según un calendario continuado.

5 La presente invención tiene igualmente por objeto un método de tratamiento del VIH en un ser humano afectado por este virus para administración diaria uno a cuatro días por semana, de preferencia dos a cuatro días por semana, de preferencia aún tres o cuatro días por semana, de una composición farmacéutica tal como se definió precedentemente, pudiendo o no efectuarse la administración según un calendario continuado.

La presente invención es ilustrada de manera no limitante por los ejemplos siguientes.

10 En los ejemplos siguientes (Ejemplos 1 a 15), las dosis diarias de principio activo utilizadas para tratar los pacientes corresponden, salvo mención en sentido contrario, a las dosis siguientes:

- 300 mg de lamivudina ;

- 200 mg de emtricitabina ;

- 250 mg de didanosina ;

- 600 mg de abacavir ;

15 - 245 mg de tenofovir ;

- 100 mg de ritonavir ;

- 400 o 600 mg de lopinavir ;

- 1200 mg de fosamprenavir ;

- 300 o 400 mg de atazanavir ;

20 - 900 mg de darunavir ;

- 600 mg d' efavirenz ;

- 400 mg de etravirina.

Ejemplo 1

Un paciente afectado por el VIH ha sido tratado según el siguiente protocolo:

25 - tratamiento mediante una cuadriterapia;

- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia la emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y lopinavir (LPV) "impulsado" por el ritonavir (r), administrado de manera diaria 4 días por semana,

30 - y finalmente un tratamiento mediante una triterapia que asocia la emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y atazanavir (ATZ) "impulsado" por el ritonavir (r) administrado de manera diaria 4 días por semana, después 3 días por semana, después 2 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral, así como la tasa de TCD4+ en la sangre han sido medidas.

Los resultados se presentan en la Figura 1.

35 Durante todo el período del tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que sea observado ningún escape virológica. Además, se ha observado igualmente una remontada de la tasa de TCD4+ en la sangre.

Ejemplo 2

Un paciente afectado por el VIH ha sido tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una cuadriterapia;
- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz (EFV) administrado diariamente 5 días a la semana;
- 5 - y finalmente un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y lopinavir (LPV) « impulsado » por el ritonavir (r) (400 mg para 65 kg), administrado de forma diaria 4 días por semana, después 3 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

Los resultados se presentan en la Figura 2.

- 10 Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

#### Ejemplo 3

Un paciente tratado por el VIH fue tratado según el siguiente protocolo:

- 15 - tratamiento mediante varias cuadriterapias;
- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz (EFV) administrado de forma diaria 7 días por semana, después 5 días por semana, después 4 días por semana, después 3 días por semana, después 2 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

- 20 Los resultados se presentan en la Figura 3.

Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

#### Ejemplo 4

- 25 Un paciente tratado por el VIH fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una cuadriterapia;
- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz (EFV) administrado de forma diaria 5 días por semana;
- 30 - y finalmente un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y atazanavir (ATZ) « impulsado » por el ritonavir (r), administrado 4 días por semana, después 3 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

Los resultados se presentan en la Figura 4.

- 35 Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

#### Ejemplo 5

Un paciente tratado por el VIH fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una cuadriterapia;

- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y atazanavir (ATZ) « impulsado » por el ritonavir (r), administrado de forma diaria 5 días por semana, después 4 días por semana;

5 - y finalmente un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y lopinavir (LPV) « impulsado » por el ritonavir (r) 400 mg, administrado de forma diaria 3 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

Los resultados se presentan en la Figura 5.

10 Durante todo el periodo del tratamiento, la carga viral 1 plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias /ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

#### Ejemplo 6

Un paciente afectado por el VIH no tratado durante 10 fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz 400 mg administrado de forma diaria 7 días por semana;

15 - después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y atazanavir (ATZ) « impulsado » por el ritonavir (r), administrado de forma diaria 5 días por semana;

- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y lopinavir (LPV) « impulsado » por el ritonavir (r), administrado de forma diaria 4 días por semana;

20 - y finalmente un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) et le darunavir (DRV) « impulsado » por el ritonavir (r) 400 mg, administrado de forma diaria 4 días por semana, después 3 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

Los resultados se presentan en la Figura 6.

25 Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

#### Ejemplo 7

Un paciente tratado por el VIH fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una cuadriterapia;

30 - después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz 400 mg, administrado de forma diaria 5 días por semana, después 4 días por semana, después 3 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

Los resultados se presentan en la Figura 7.

35 Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

#### Ejemplo 8

Un paciente tratado por el VIH fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una cuadriterapia;

- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz, administrado de forma diaria 5 días por semana, después 4 días por semana, después 3 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

5 Los resultados se presentan en la Figura 8.

Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

Ejemplo 9

10 Un paciente tratado por el VIH fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una cuadriterapia;

- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz 400 mg, administrado de forma diaria 5 días por semana, después 4 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

15 Los resultados se presentan en la Figura 9.

Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

Ejemplo 10

20 Un paciente afectado por el VIH no tratado durante 80 días fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y atazanavir (ATZ) « impulsado » por el ritonavir (r) administrado de forma diaria 7 días por semana; 1

- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y lopinavir (LPV) « impulsado » por el ritonavir (r), administrado de forma diaria 7 días por semana;

25 - y finalmente un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz 400 mg, administrado de forma diaria 5 días por semana, después 4 días por semana, después 3 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

Los resultados se presentan en la Figura 10.

30 Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

Ejemplo 11

35 Un paciente afectado por el VIH fue tratado mediante un triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz, administrado de forma diaria 7 días por semana, después 5 días por semana, después 4 días por semana, después 3 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

Los resultados se presentan en la Figura 11.

Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

Ejemplo 12

5 Un paciente tratado por el VIH fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una cuadriterapia;

- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz 400 mg, administrado de forma diaria 5 días por semana, después 4 días por semana, después 3 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

10 Los resultados se presentan en la Figura 12.

Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

Ejemplo 13

15 Un paciente tratado por el VIH fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una cuadriterapia;

- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz 400 mg, administrado de forma diaria 4 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

20 Los resultados se presentan en la Figura 13.

Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

Ejemplo 14

25 Un paciente tratado por el VIH fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una cuadriterapia;

- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia tenofovir (TDF), abacavir y efavirenz, administrado de forma diaria 6 días por semana, después 5 días por semana, después 4 días por semana, después 3 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

30 Los resultados se presentan en la Figura 14.

Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

Ejemplo 15

35 Un paciente tratado por el VIH fue tratado según el siguiente protocolo:

- tratamiento mediante una cuadriterapia;

- después un tratamiento mediante una triterapia que asocia emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF) y efavirenz 400 mg, administrado de forma diaria 4 días por semana.

Durante este tratamiento, la carga viral plasmática, así como la tasa de TCD4+ en la sangre fueron objeto de medición.

Los resultados se presentan en la Figura 15.

- 5 Durante todo el periodo de tratamiento, la carga viral plasmática del paciente se mantiene inferior o igual a 50 copias/ml de plasma sin que se observe ningún escape virológico. Además, se ha observado igualmente un aumento de la tasa de TDC4+ en la sangre..

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el ser humano que comprende tres o cuatro principios activos escogidos así:
- un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa (INTI) seleccionado entre lamivudina y emtricitabina;
- 5 - otro inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa reversa (INTI) escogido entre didanosina, abacavir y tenofovir; y
- la combinación de ritonavir con un inhibidor de la proteasa (IP) escogido entre lopinavir, fosamprenavir, atazanavir y darunavir; o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTI) escogido entre efavirenz, y etravirina;
- para una administración diaria uno a cuatro días por semana al dicho ser humano.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque un INTI es emtricitabina.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque un INTI es tenofovir o didanosina.
4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende la combinación de ritonavir con un IP, siendo el IP darunavir o atazanavir.
- 15 5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque comprende un INNTI, siendo el INNTI efavirenz.
6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque comprende, a título de principios activos, emtricitabina, tenofovir y efavirenz.
7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende:
- 300 mg de lamivudina o 200 mg de emtricitabina ;
- 20 - 250 mg de didanosina, 600 mg de abacavir o 245 mg de tenofovir ;
- 100 mg de ritonavir en combinación con 600 mg de lopinavir, 1200 mg de fosamprenavir, 300 o 400 mg de atazanavir o 800 o 900 mg de darunavir ; o 200, 400 o 600 mg de efavirenz o 400 mg de etravirina.
8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para una administración diaria dos a cuatro días por semana.
- 25 9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para una administración diaria tres o cuatro días por semana.
10. Producto farmacéutico que comprende:
- un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa (INTI) escogido entre lamivudina y emtricitabina;
  - otro inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa reversa (INTI) escogido entre didanosina, abacavir y tenofovir; y
  - la combinación de ritonavir con un inhibidor de la proteasa (IP) escogido entre lopinavir, fosamprenavir, atazanavir y darunavir; o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTI) escogido entre efavirenz, y etravirina;
- como producto de combinación para una administración diaria simultánea, separada o escalada en el tiempo, uno a cuatro días por semana, en el marco del tratamiento del VIH en el ser humano.

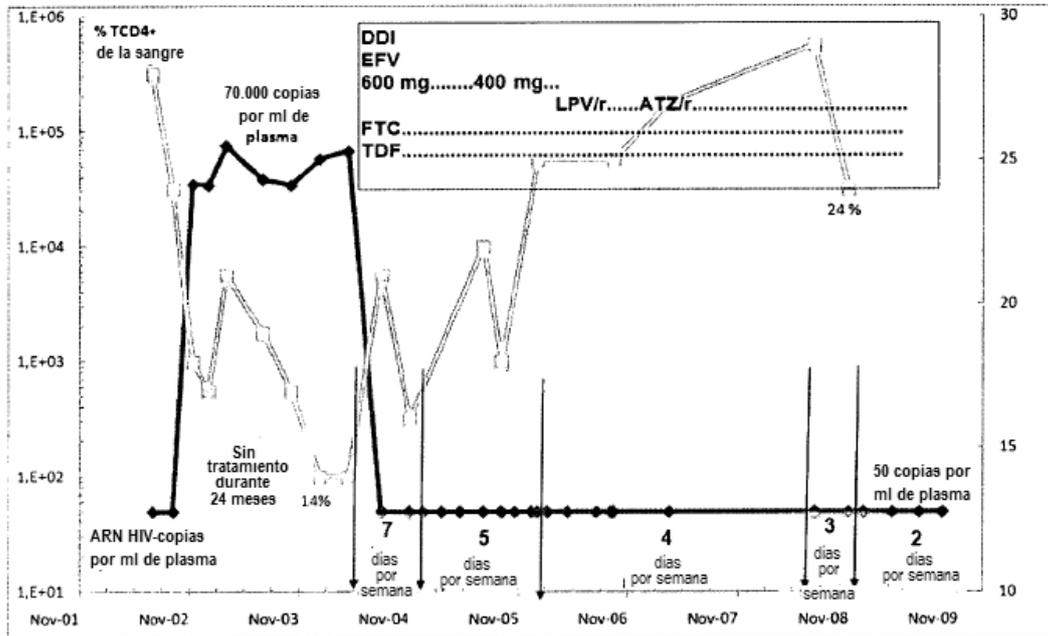


Fig.1 (Ejemplo 1)

FTC : emtricitabina ; DDI : didanosina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz ; r : ritonavir ; LPV : lopinavir ; ATZ : atazanavir.

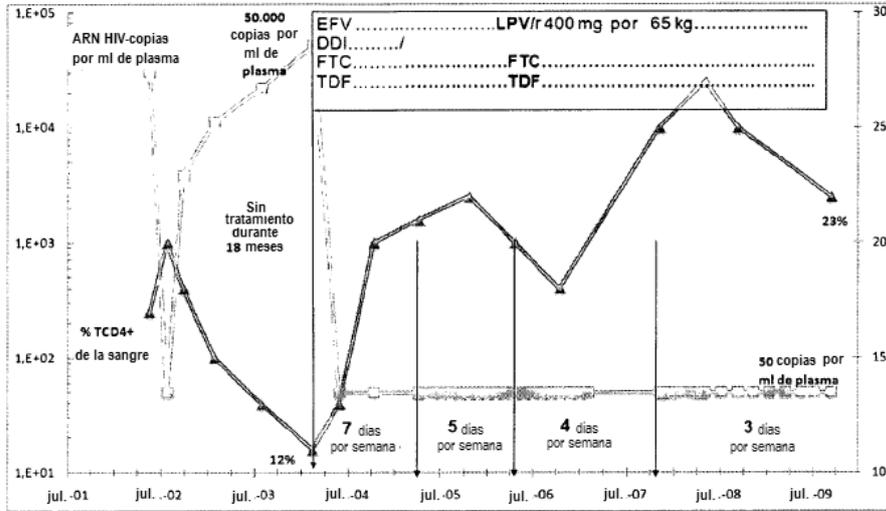


Fig.2 (Ejemplo 2)

FTC : emtricitabina ; DDI : didanosina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz ; r : ritonavir ; LPV : lopinavir.

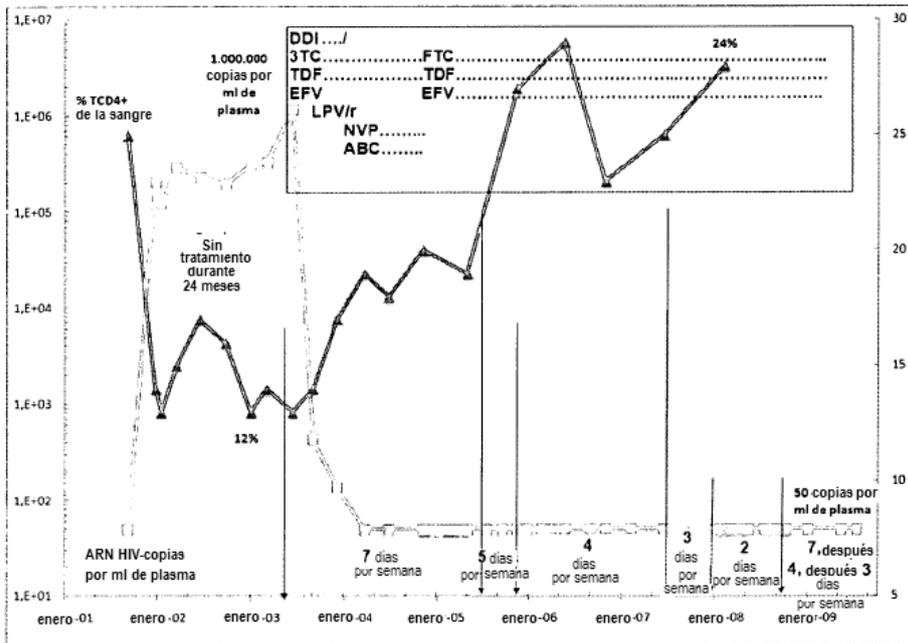


Fig.3 (Ejemplo 3)

3TC : lamivudina ; FTC : emtricitabina ; DDI : didanosine ; ABC : abacavir ; TDF tenofovir ; NVP : nevirapine ; EFV : efavirenz ; r : ritonavir ; LPV : lopinavir.

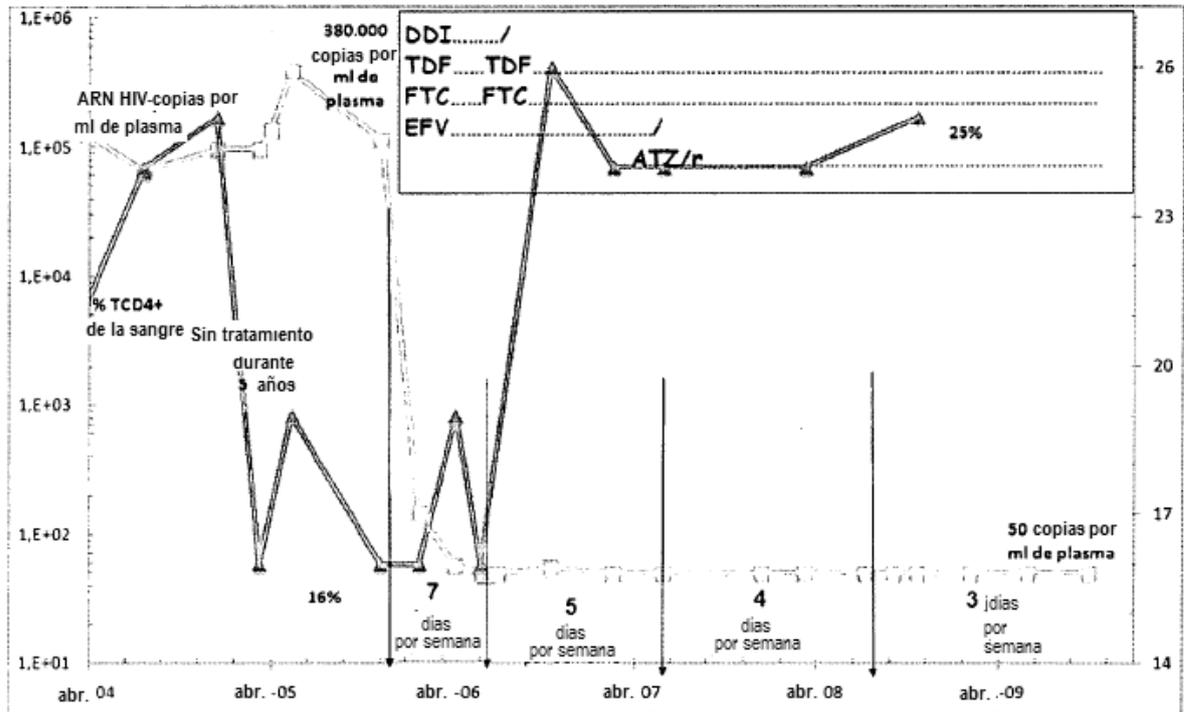


Fig.4 (Ejemplo 4)

FTC : emtricitabina; DDI : didanosina; TDF : tenofovir; EFV : efavirenz; r : ritonavir; ATZ : atazanavir.

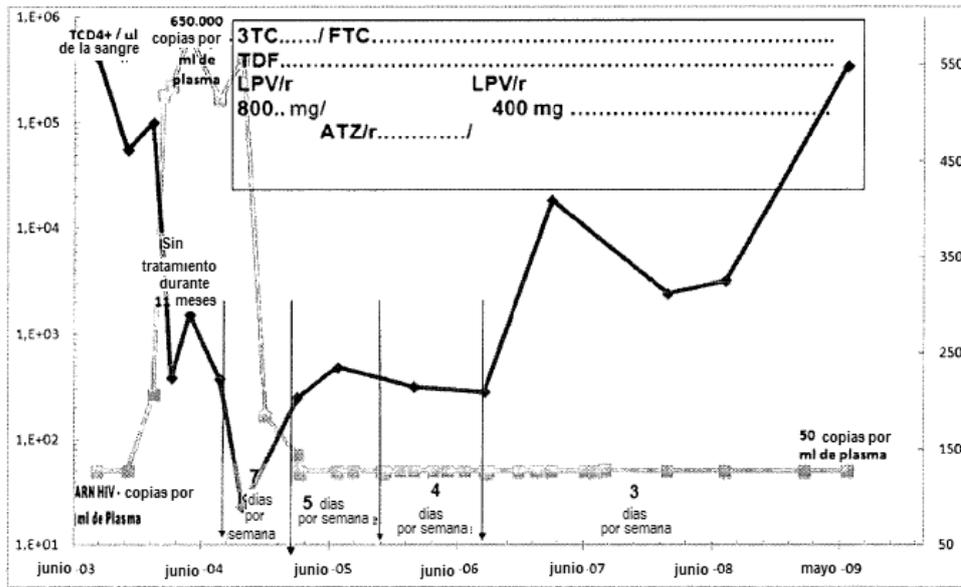


Fig.5 (Ejemplo 5)

3TC : lamivudina ; FTC : emtricitabina ; TDF : tenofovir ; r : ritonavir ; LPV : lopinavir ; ATZ : atazanavir.

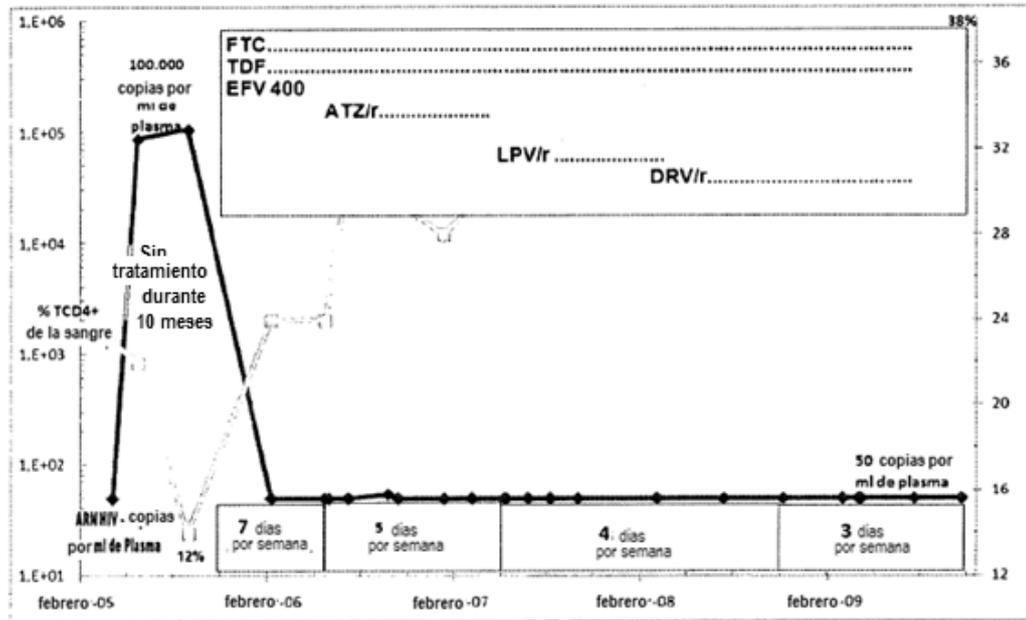


Fig.6 (Ejemplo 6)

FTC : emtricitabina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz ; r : ritonavir ; LPV : lopinavir ;  
 ATZ : atazanavir ; DRV : darunavir.

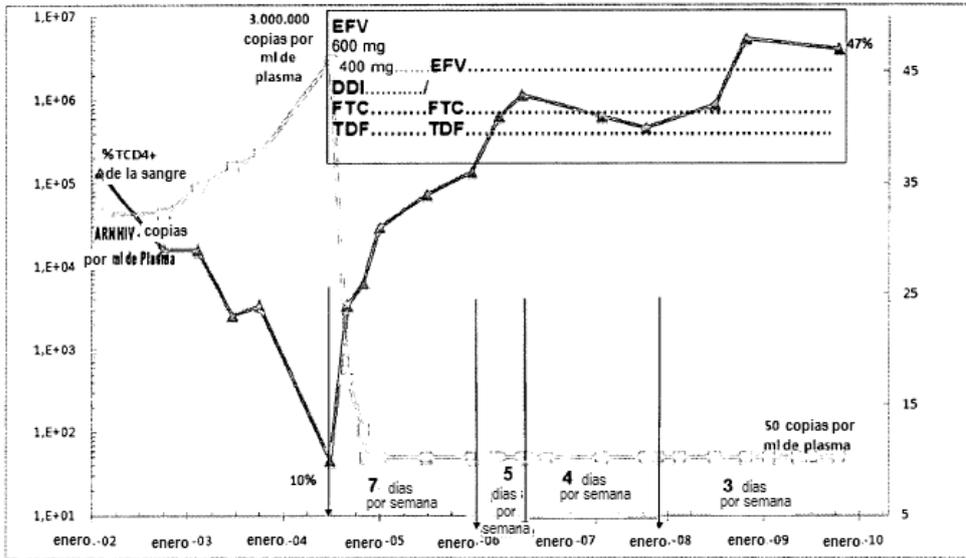


Fig.7 (Ejemplo 7)

FTC : emtricitabina ; DDI : didanosina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz.

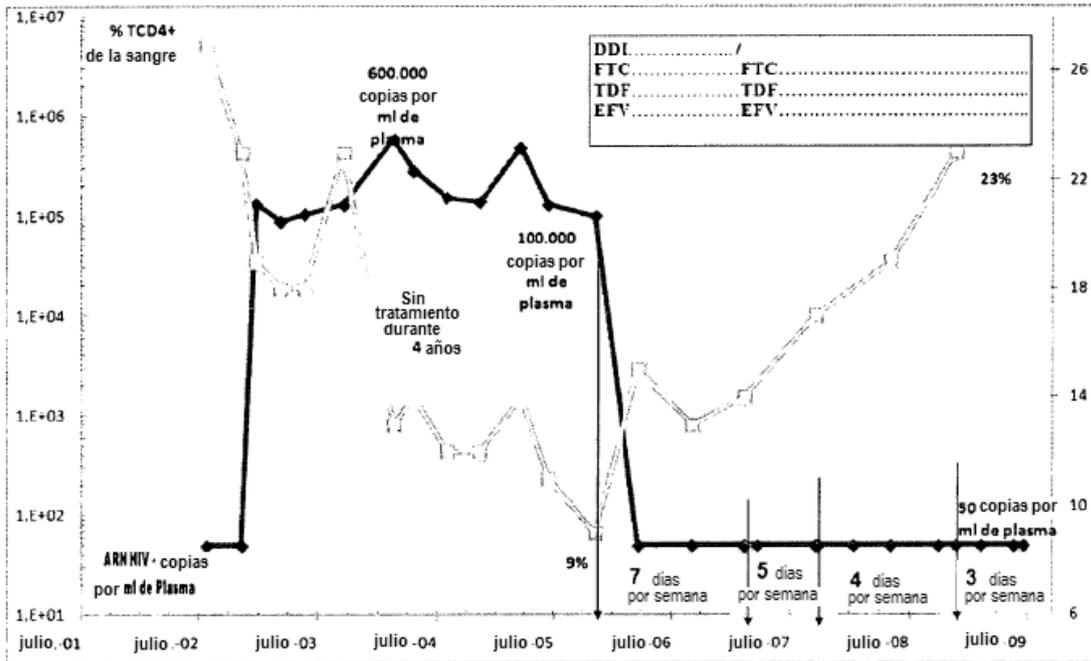


Fig.8 (Ejemplo 8)

FTC : emtricitabina ; DDI : didanosina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz.

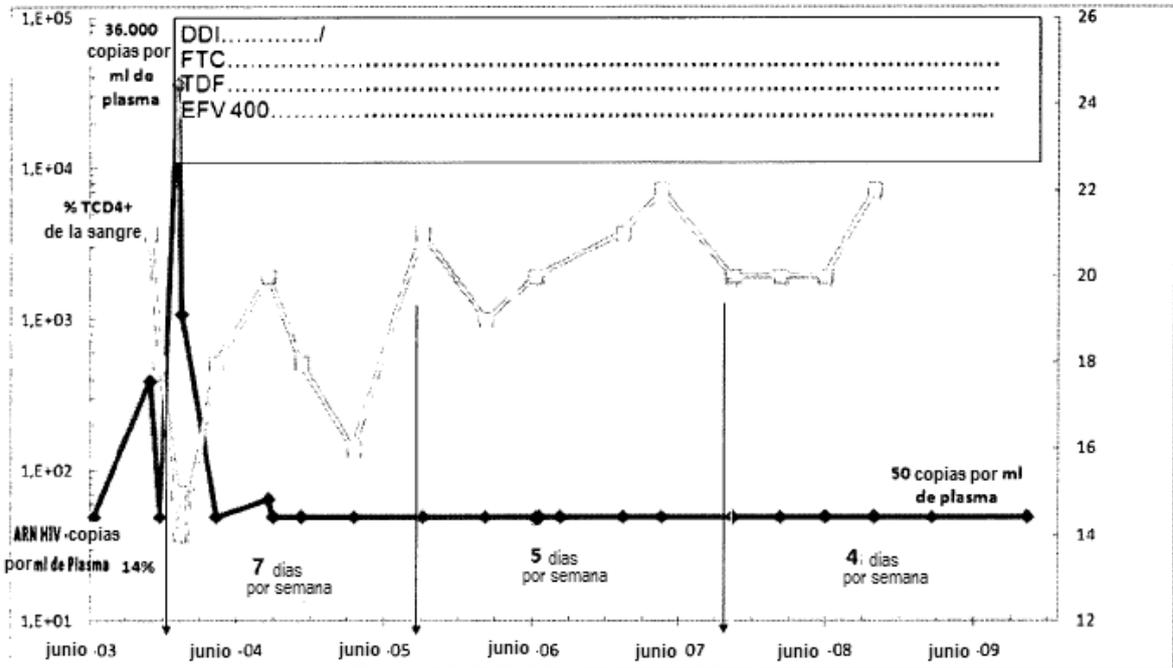


Fig.9 (Ejemplo 9)

FTC : emtricitabina ; DDI : didanosina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz.

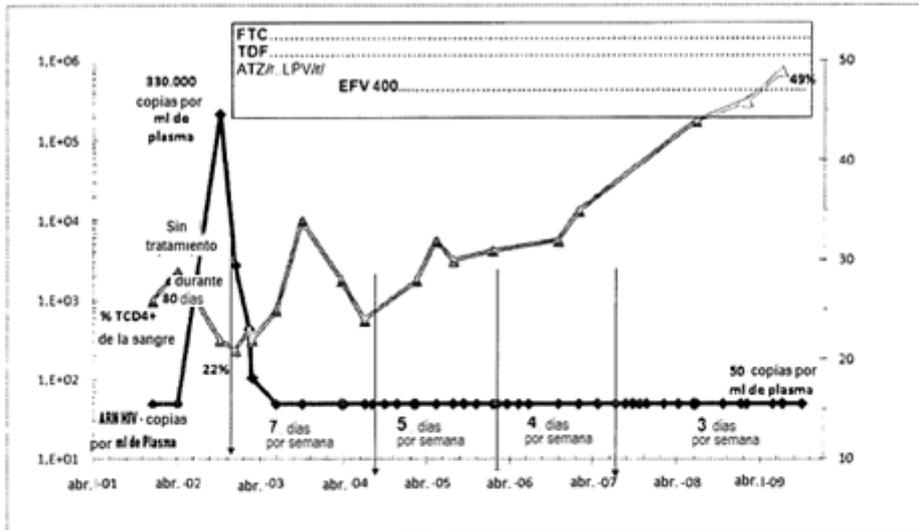


Fig.10 (Ejemplo 10)

FTC : emtricitabina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz ; r : ritonavir ; LPV lopinavir ; ATZ atazanavir.

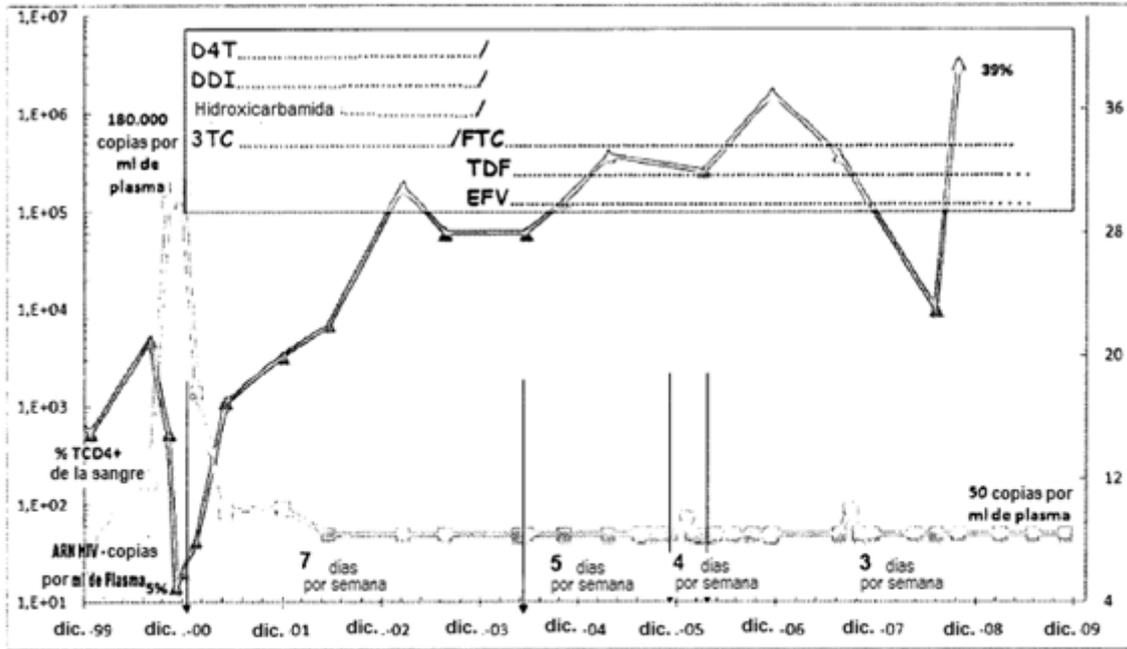


Fig.11 (Ejemplo 11)

FTC : entricitabina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz.

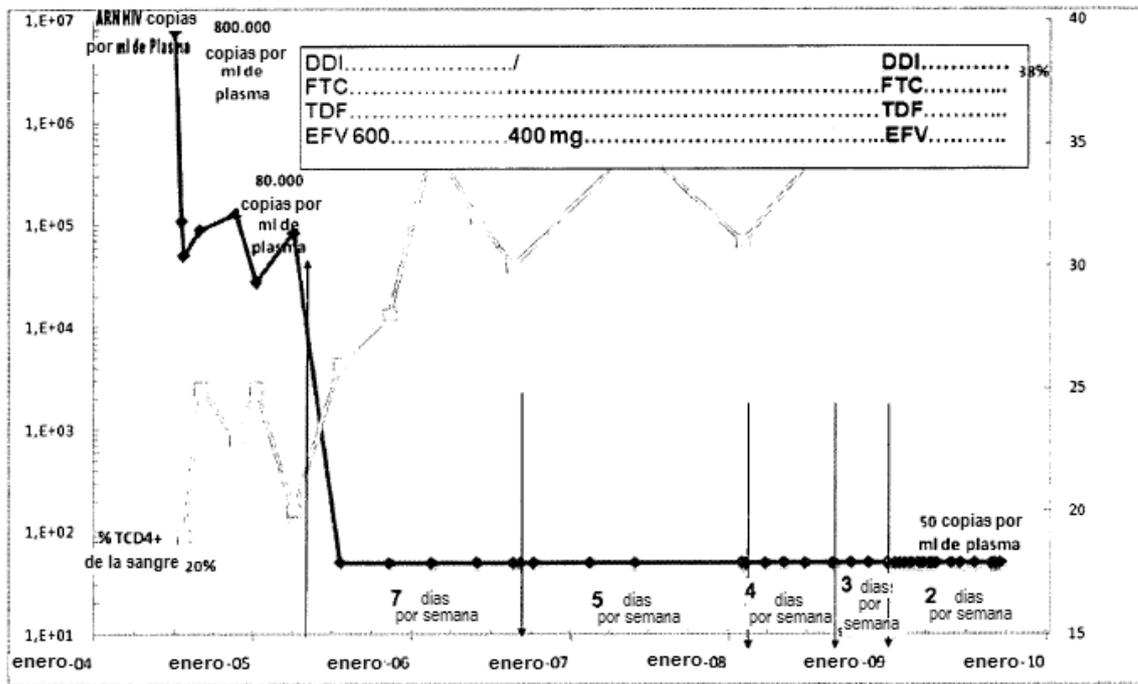


Fig.12 (Ejemplo 12)

FTC : emtricitabina ; DDI : didanosina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz.

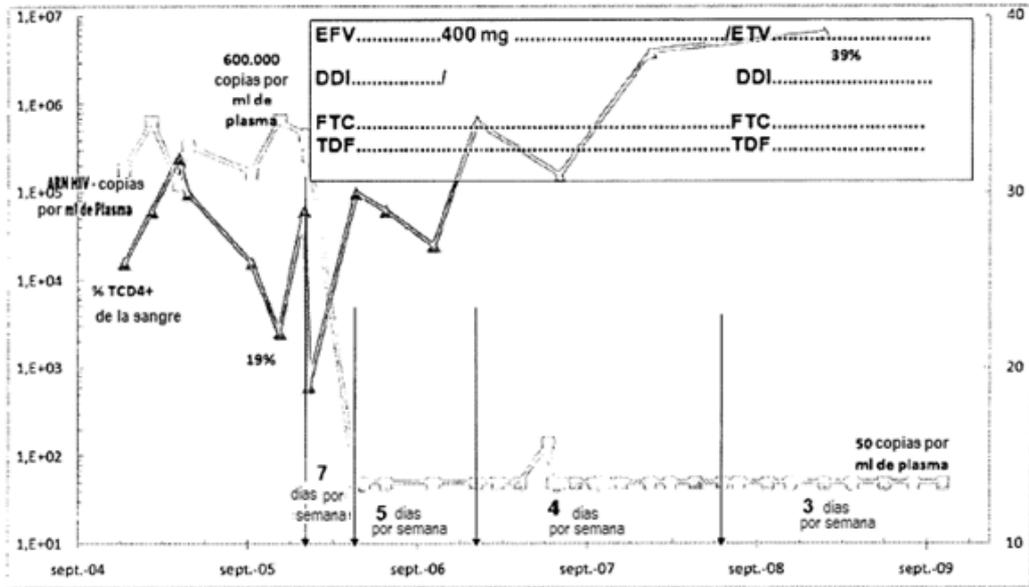


Fig.13 (Ejemplo 13)

FTC : emtricitabina ; DDI : didanosina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz ; ETV : etravirina.

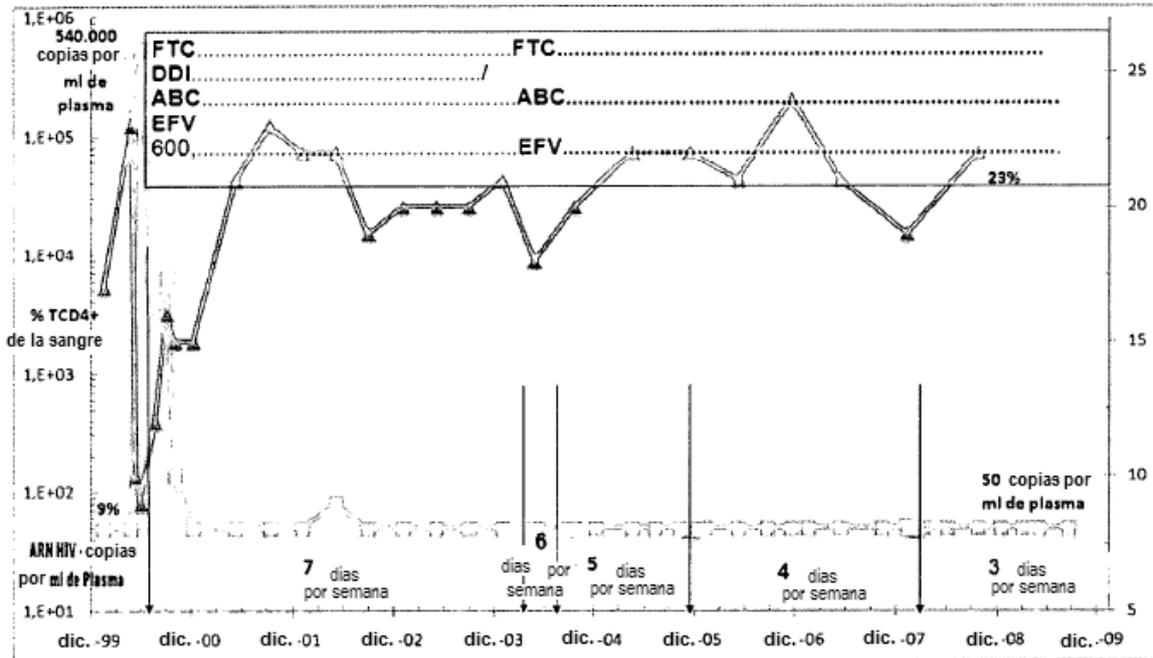


Fig.14 (Ejemplo 14)

TDF : tenofovir ; DDI : didanosina ; ABC : abacavir ; EFV : efavirenz.

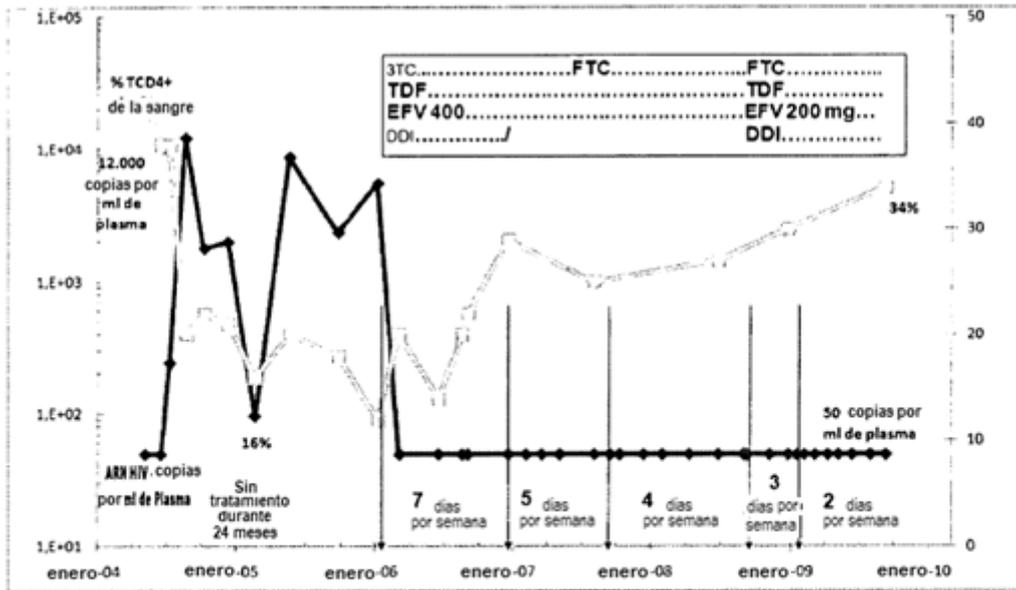


Fig.15 (Ejemplo 15)

3TC : lamivudina ; FTC : emtricitabina ; DDI : didanosina ; TDF : tenofovir ; EFV : efavirenz.