

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 557**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2011 PCT/US2011/051713**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12037320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2011 E 11825920 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2616076**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**16.09.2010 US 383541 P**

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

**21.12.2016**

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE COMPANY (100.0%)  
Corporation Service Company, 2711 Centerville  
Road, Suite 400  
Wilmington DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**MUNDHRA, DEEPAK B. y  
PAN, RENNAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 594 557 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

Composiciones farmacéuticas

**Antecedentes de la invención**

5 El documento WO 2006/116764 desvela una clase de compuestos útiles en el tratamiento de la infección por VIH y el SIDA. Existe una continua necesidad de composiciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento durante un largo período de tiempo. Los inventores han descubierto composiciones farmacéuticas de (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida que son de acción prolongada y por tanto adecuadas para la administración a pacientes en el tratamiento de infecciones por VIH.

10 El incumplimiento del paciente es un problema bien conocido que acompaña a los complejos regímenes de tratamiento para el VIH. El incumplimiento del paciente es un problema crítico en el tratamiento del VIH porque dicho incumplimiento puede conducir a la aparición de cepas de VIH resistentes a múltiples fármacos.

15 La presente invención aborda la cuestión del incumplimiento mediante la formulación de la (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida como una composición parenteral de acción prolongada adecuada para la administración, por ejemplo, una vez por mes, una vez cada 2 meses, una vez cada 3 meses, una vez cada 6 meses o una vez cada 12 meses.

Las composiciones de la presente invención proporcionan la dosificación una vez al mes o cada más tiempo, abordando de este modo el problema del incumplimiento del paciente y de la carga de pastillas.

**Sumario de la invención**

20 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida útiles en el tratamiento o la prevención de infecciones por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

**Breve descripción de los dibujos**

25 Figura 1: Perfiles de concentración en plasma-tiempo de un compuesto de fórmula (I) en ratas individuales machos o hembras después de una única inyección subcutánea de un compuesto de fórmula (I) seguida de al menos un período sin tratamiento de 74 días a una dosis nominal de 5, 30 o 100 mg/kg.

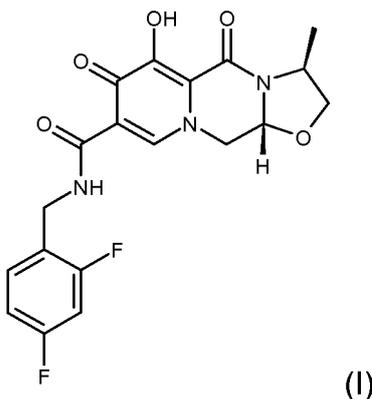
Figura 2: Perfiles de concentración en plasma-tiempo de un compuesto de fórmula (I) en ratas individuales hembras después de una única inyección subcutánea de un compuesto de fórmula (I) seguida de al menos un período sin tratamiento de 74 días a una dosis nominal de 5, 30, o 100 mg/kg.

30 Figura 3: Perfiles de concentración en plasma-tiempo de un compuesto de fórmula (I) en ratas individuales machos o hembras después de una única inyección intramuscular de un compuesto de fórmula (I) seguida de al menos un período sin tratamiento de 74 días a una dosis nominal de 2,5, 10 o 75 mg/kg.

35 Figura 4: Perfiles de concentración en plasma-tiempo de un compuesto de fórmula (I) en ratas individuales hembras después de una única inyección intramuscular de un compuesto de fórmula (I) seguida de al menos un período sin tratamiento de 74 días a una dosis nominal de 2,5, 10 o 75 mg/kg.

**Descripción detallada de la invención**

La (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida, un compuesto de fórmula (I), también denominada compuesto (I), ha demostrado actividad antiviral contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).



40

La presente invención describe composiciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuado para la administración una vez al mes o cada más tiempo.

5 Un elemento adicional de la presente invención es un procedimiento de uso de estas composiciones farmacéuticas.

La presente invención describe composiciones farmacéuticas, que comprenden (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un sistema tensioactivo.

10 La presente invención describe una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-oxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazin-8-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un sistema tensioactivo.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de calcio, magnesio, sodio o potasio y solvatos tales como hidratos o alcoholatos.

15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa una cantidad suficiente de un fármaco, compuesto, composición, producto o agente farmacéutico para disminuir o invertir o tratar una enfermedad en un ser humano u otro mamífero.

La presente invención describe composiciones farmacéuticas parenterales para la administración a un sujeto, por ejemplo un ser humano.

20 La presente invención describe composiciones farmacéuticas parenterales de acción prolongada que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un sistema tensioactivo para la administración una vez al mes.

La presente invención describe composiciones farmacéuticas parenterales de acción prolongada que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un sistema tensioactivo para la administración bimestral (una vez cada dos meses).

25 La presente invención describe composiciones farmacéuticas parenterales de acción prolongada que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un sistema tensioactivo para la administración trimestral (una vez cada tres meses).

30 La presente invención describe composiciones farmacéuticas parenterales de acción prolongada que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un sistema tensioactivo para la administración una vez cada seis o doce meses, o cualquier punto temporal dentro de este intervalo.

Las composiciones de la presente invención proporcionan la liberación lenta de un compuesto de fórmula (I). Por tanto, con el fin de conseguir niveles terapéuticos de fármaco, un compuesto de fórmula (I) se libera ventajosamente de la composición en el plazo de aproximadamente uno a tres meses, o cualquier punto temporal dentro de este intervalo.

35 Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica adecuada para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo que comprende una combinación de polímeros que proporcionan la liberación de un compuesto de fórmula (I) durante un período de uno a tres meses. Una combinación adecuada de polímeros es, por ejemplo, polisorbato 20 y polietilenglicol (PEG) 3350.

40 Se necesita una combinación adecuada de polímeros, a saber, un agente humectante y un estabilizante, para la fabricación de una suspensión estable. Los agentes humectantes pueden seleccionarse entre una clase de tensioactivos no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de agentes humectantes incluyen derivados de aceite de ricino polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos de sorbitano polioxietilenados (Polisorbato), ésteres de sorbitano de ácidos grasos (SPAN), Poloxámeros, tales como LUTROL™ F68, F108 y F127 que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, dodecilsulfato de sodio y lauril sulfato de sodio.

45 Los estabilizantes representativos incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicoles, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, polisacáridos, ácido hialurónico, alcohol polivinílico (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP).

Un ejemplo de combinación de polímeros incluye un polisorbato, por ejemplo, polisorbato 20 o polisorbato 60 como agente humectante y un polietilenglicol (PEG), por ejemplo, PEG 3350, PEG 4000 o PEG 8000 como estabilizante.

50 La presente invención describe una composición farmacéutica parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y polisorbato 20 y polietilenglicol (PEG) 3350.

- Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo que pueden estar nanomolidos a 200 nM.
- 5 Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo que pueden estar nanomolidos a 200 nM en menos de 10 horas en un molino de bolas.
- Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo que pueden reducirse en tamaño a un tamaño de partícula medio de 0,1-1,0  $\mu\text{m}$ .
- 10 Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo que pueden reducirse en tamaño a un tamaño de partícula medio de 0,1-0,5  $\mu\text{m}$  o 0,2-0,4  $\mu\text{m}$ .
- Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo que pueden reducirse en tamaño a un tamaño de partícula medio de 0,1-1,0  $\mu\text{m}$  usando molienda de perlas en húmedo.
- 15 Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo que pueden reducirse en tamaño a un tamaño de partícula medio de 0,1-1,0  $\mu\text{m}$  usando una tecnología de molienda de alta presión tal como un microfluidizador u otro molino o molino de chorro de tipo rotor-estator.
- 20 Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo adecuados para tecnologías de esterilización habitualmente conocidos tales como la irradiación gamma, la irradiación con haz de electrones y la esterilización en autoclave.
- Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo que pueden fabricarse usando una técnica aséptica.
- 25 Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo adecuados para la esterilización por radiación gamma.
- 30 Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I) y un sistema tensioactivo adecuados para tecnologías de esterilización por irradiación con haz de electrones o esterilización en autoclave.
- Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que puede presentarse como una suspensión estéril "lista para usar" o un liofilizado para su reconstitución.
- 35 En general, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el 0,1-50 % en peso de un compuesto de fórmula (I). En general, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el 0,1-5 % de polisorbato 20 como tensioactivo y el 0,1-5 % de polietilenglicol. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender el 0,1-10 % de polisorbato 20 como tensioactivo y el 0,1-10 % de polietilenglicol.
- 40 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante inyección subcutánea o intramuscular. Las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante inyección o implante intradérmicos o intravítreos. Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por otras vías de administración parenterales.
- La preparación de las composiciones de la presente invención puede realizarse mediante molienda usando un molino de perlas en húmedo y esterilizarse mediante irradiación gamma.
- 45 Otro elemento de la presente invención es simplificar los regímenes de tratamiento para el VIH con el objetivo de potenciar el cumplimiento del paciente proporcionando una forma de dosificación simplificada que contiene cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 La presente invención también describe un procedimiento para tratar infecciones por VIH en un ser humano, procedimiento que comprende administrar a dicho ser humano una composición de acuerdo con la invención. La presente invención describe el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en el tratamiento de infecciones por VIH. La presente invención describe la fabricación de un medicamento de acuerdo con la invención para su uso en la terapia médica.

La presente invención también describe un procedimiento para tratar infecciones por VIH en un ser humano, procedimiento que comprende administrar a dicho ser humano una composición de acuerdo con la invención antes, durante o después de la terapia con un compuesto de fórmula (I) en forma de comprimido o solución.

5 Se apreciará por los expertos en la materia que la referencia en el presente documento a "tratamiento" se extiende al tratamiento de una enfermedad, infección o síntomas de las mismas establecidos.

10 La presente invención también describe un procedimiento para prevenir infecciones por VIH en un ser humano, procedimiento que comprende administrar a dicho ser humano una composición de acuerdo con la invención. La presente invención describe el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención en la prevención de infecciones por VIH. La presente invención describe la fabricación de un medicamento de acuerdo con la invención para su uso en la terapia médica profiláctica.

La presente invención también describe un procedimiento para tratar o prevenir las infecciones por VIH en un ser humano, procedimiento que comprende administrar a dicho ser humano una composición de acuerdo con la invención antes, durante o después de la terapia con un compuesto de fórmula (I) en forma de comprimido o solución.

15 Los procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I) se describen en los documentos WO2006/116764, WO2010/011814, WO2010/068262 y WO2010/068253 incorporados en el presente documento por referencia.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se presentan como composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones también pueden incluir una cantidad segura y eficaz de otros ingredientes activos, tales como agentes antimicrobianos, agentes antivirales o conservantes.

Se apreciará por los expertos en la materia que la cantidad de ingredientes activos necesarios para su uso en el tratamiento variará de acuerdo con una diversidad de factores, incluyendo la naturaleza de la afección que se trata y la edad y estado del paciente, y en última instancia quedará a discreción del médico especialista, veterinario o profesional de la salud.

25 Las composiciones de la presente invención permiten a los pacientes una mayor libertad a partir de múltiples regímenes posológicos y facilitan la diligencia necesaria requerida para recordar los complejos tiempos y pautas de dosificación diarios. Las composiciones de la presente invención son particularmente adecuadas para su administración como una sola dosis mensual, bimestral o trimestral, o en cualquier intervalo entre 30 y 365 días, incluyendo cada seis o doce meses.

30 Ventajosamente, las composiciones de la presente invención pueden administrarse una vez por mes.

Las composiciones de la presente invención permiten convenientemente la administración en una forma de dosificación unitaria que contiene, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg, de 100 mg a aproximadamente 800 mg de un compuesto de fórmula (I), de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg por forma de dosificación unitaria.

35 Las composiciones de la presente invención pueden usarse en combinación con otras formulaciones farmacéuticas como un componente de un régimen de tratamiento de múltiples fármacos.

40 Las composiciones de la presente invención también pueden envasarse como artículos de fabricación que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los siguientes: inhibidor de la transcriptasa inversa nucleosídico, inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico, inhibidor de proteasa, inhibidor de integrasa. Un ejemplo de un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico es el clorhidrato de rilpivirina (TMC-278).

45 El material de envasado también puede tener un etiquetado e información relacionados con la composición farmacéutica impresos sobre el mismo. Adicionalmente, un artículo de fabricación puede contener un folleto, informe, nota, panfleto o folleto que contengan información sobre el producto. Esta forma de información farmacéutica se denomina en la industria farmacéutica un "prospecto". Un prospecto puede estar unido a o incluido en un artículo farmacéutico de fabricación. El prospecto y cualquier etiquetado de artículo de fabricación proporcionan información relativa a la composición farmacéutica. La información y el etiquetado proporcionan diversas formas de información utilizadas por los profesionales sanitarios y los pacientes, que describen la  
50 composición, su dosificación y otros diversos parámetros requeridos por las agencias reguladoras tales como las Agencias de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos.

La presente invención proporciona además las siguientes realizaciones:

- (a) Una composición farmacéutica parenteral que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento a largo plazo de la infección por VIH, o la

prevención de la infección por VIH en un individuo en riesgo infectarse por el VIH, en los que la composición se administra de forma intermitente en un intervalo de tiempo de al menos una semana.

(b) La composición de acuerdo con (a) en la que la composición se administra una vez cada dos semanas.

(c) La composición de acuerdo con (a) en la que la composición se administra una vez cada mes.

5 (d) La composición de acuerdo con una cualquiera de (a) a (c) en la que la cantidad eficaz de compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona de manera que la concentración en el plasma sanguíneo del compuesto de fórmula (I) en un sujeto se mantenga durante un período prolongado de tiempo a un nivel entre un nivel en plasma sanguíneo máximo que es el nivel en plasma sanguíneo que provoca efectos secundarios significativos y el nivel en plasma sanguíneo mínimo que es el nivel en plasma sanguíneo más bajo que provoca que un compuesto de fórmula (I) proporcione un tratamiento o una prevención eficaces de la infección por VIH.

10 (e) La composición de acuerdo con (d) en la que el nivel en plasma sanguíneo de un sujeto se mantiene en un nivel igual o por encima de aproximadamente 150 ng/ml, en particular igual o por encima de aproximadamente 600 ng/ml.

15 (f) La composición de acuerdo con una cualquiera de (a) a (e), en la que la composición se administra por vía subcutánea o por vía intramuscular.

(g) La composición de acuerdo con una cualquiera de (a) a (f), que comprende el sistema tensioactivo mencionado anteriormente que comprende polisorbato y/o polietilenglicol.

20 (h) Un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una infección por VIH en un ser humano que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (a) a (g) anteriores.

25 La dosis de un compuesto de fórmula (I) administrado, que es la cantidad de compuesto (I) en la composición parenteral para su uso en la invención, puede seleccionarse de manera que la concentración en plasma sanguíneo del compuesto (I) en un sujeto se mantenga durante un período prolongado de tiempo por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo. La expresión "nivel en plasma sanguíneo mínimo" (o  $C_{\min}$ ) en este contexto se refiere al nivel en plasma sanguíneo más bajo eficaz, es decir, el nivel en plasma sanguíneo del compuesto (I) que proporciona la prevención o el tratamiento eficaces de la infección por VIH. En el caso de la transmisión del VIH de un individuo infectado por el VIH a un individuo no infectado por el VIH, este es el nivel en plasma sanguíneo más bajo que es eficaz en la inhibición de dicha transmisión.

30 El nivel en plasma sanguíneo del compuesto (I) en un sujeto puede mantenerse a un nivel por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo de aproximadamente 170 ng/ml, aproximadamente 700 ng/ml o aproximadamente 1000 ng/ml. Los niveles en plasma sanguíneo del compuesto (I) en un sujeto pueden mantenerse por encima de estos niveles en plasma sanguíneo mínimos porque a niveles más bajos el fármaco puede ya no ser eficaz, lo que aumenta el riesgo de transmisión de la infección por VIH, y pueden ser subóptimos para el tratamiento de sujetos infectados por VIH. Los niveles en plasma de compuesto (I) pueden mantenerse en niveles más altos para evitar el desarrollo de mutaciones del VIH, mientras mantienen un margen de seguridad.

35 Una ventaja del modo de administración del compuesto (I) es que pueden conseguirse niveles de  $C_{\min}$  altos sin una  $C_{\max}$  proporcionalmente alta, lo que podría mitigar los posibles efectos secundarios asociados a la  $C_{\max}$ .

40 La cantidad eficaz de compuesto (I) que se administra puede seleccionarse de manera que las concentraciones en plasma sanguíneo en un sujeto se mantengan durante un período de tiempo prolongado en un nivel entre un nivel en plasma máximo (o  $C_{\max}$ ) y el nivel en plasma sanguíneo mínimo (o  $C_{\min}$ ).

45 En algunas realizaciones, el nivel en plasma sanguíneo del compuesto (I) en un sujeto puede mantenerse entre el nivel en plasma sanguíneo mínimo (o  $C_{\min}$ , como se ha especificado anteriormente) y el nivel en plasma máximo más bajo del compuesto (I) (o  $C_{\max}$ ) que se define como el nivel que corresponde al nivel en plasma sanguíneo más bajo al que el compuesto (I) actúa terapéuticamente. El nivel más bajo al que el compuesto (I) actúa terapéuticamente es el nivel en plasma sanguíneo más bajo que es eficaz en la inhibición de la replicación del VIH en individuos infectados por VIH de manera que la carga viral de VIH sea relativamente baja, por ejemplo, cuando la carga viral (representada como el número de copias de ARN viral en un volumen determinado de suero) está por debajo de aproximadamente 200 copias/ml, en particular por debajo de aproximadamente 100 copias/ml, más en particular por debajo de 50 copias/ml, específicamente por debajo del límite de detección del ensayo para detectar el VIH.

50 Como se ha mencionado anteriormente, los niveles en plasma sanguíneo del compuesto (I) dependen de la cantidad de ingrediente activo en cada dosis parenteral administrada. Sin embargo, también depende de la frecuencia de las administraciones (es decir, el intervalo de tiempo entre cada administración). Ambos parámetros pueden usarse para dirigir los niveles en plasma sanguíneo a los valores deseados. La dosis puede ser mayor cuando las administraciones son menos frecuentes.

55 Aunque los niveles en plasma del compuesto (I) deberían permanecer por debajo de un máximo o por encima de un valor mínimo, pueden superar el valor máximo o disminuir por debajo del valor mínimo durante períodos de tiempo relativamente cortos, que puede ser tan cortos como sea posible. Los niveles en plasma máximo y mínimo, por tanto, pueden expresarse como niveles en plasma medios durante un determinado período de tiempo.

En algunos casos puede haber un pequeño pico de concentración en plasma inicial poco después de la administración, después de lo cual los niveles en plasma alcanzan un estado estacionario.

5 La dosis que se administra puede calcularse sobre la base de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, preferentemente de 3 mg/día a aproximadamente 30 mg/día. Esto corresponde a una dosis semanal de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg, preferentemente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, o a una dosis mensual de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 1500 mg, preferentemente de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 900 mg. Las dosis para otras pautas posológicas pueden calcularse fácilmente multiplicando la dosis diaria por el número de días entre cada administración.

10 La dosis que se administra puede calcularse sobre la base de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, preferentemente de 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día. Esto corresponde a una dosis semanal de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, o a una dosis mensual de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 1500 mg, preferentemente de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 900 mg. Las dosis para otras pautas posológicas pueden calcularse fácilmente multiplicando la dosis diaria por el número de días entre cada administración.

15 Una vez administrada, los niveles en plasma sanguíneo de compuesto (I) en un sujeto pueden ser más o menos estables. Después del aumento inicial de los niveles en plasma sanguíneo, puede alcanzarse un modo de estado estacionario durante un período de tiempo prolongado. Por "estado estacionario" se quiere decir la condición en la que la cantidad de fármaco presente en el plasma sanguíneo de un sujeto se mantiene más o menos en el mismo nivel durante un periodo de tiempo prolongado. Después, los niveles en plasma de compuesto (I) pueden disminuir gradualmente con el tiempo y cuando se alcanza el nivel en plasma mínimo, puede administrarse entonces la siguiente dosis de compuesto (I). La expresión "permanece más o menos en el mismo nivel" no excluye que puedan existir pequeñas fluctuaciones de las concentraciones en plasma dentro de un intervalo aceptable, por ejemplo, dentro de aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 10 %.

20 Las composiciones parenterales de compuesto (I) pueden administrarse por inyección intravenosa o, preferentemente, por administración subcutánea o intramuscular.

25 La presente invención se basa en el uso de composiciones parenterales del ingrediente activo compuesto (I) y, por tanto, la naturaleza del vehículo se selecciona por su idoneidad para la administración parenteral. El vehículo en la mayoría de los casos comprenderá agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse soluciones o suspensiones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Además, el vehículo puede contener el sistema tensioactivo mencionado anteriormente tal como polisorbato y polietilenglicol.

### **Efecto de la invención**

35 La composición farmacéutica parenteral que comprende el compuesto (I) de la presente invención es de acción prolongada. En consecuencia, la composición es útil para el tratamiento o la prevención de la infección por VIH con una administración a intervalos de tiempo largos, en comparación con las composiciones convencionales o con otros compuestos similares al compuesto (I) en estructura química. Las composiciones de la presente invención pueden administrarse de forma intermitente a un paciente, por ejemplo, una vez por semana, una vez por mes, una vez cada 2 meses o una vez cada 3 meses. Por tanto, las composiciones de la presente invención y una administración mediante inyección subcutánea (SC) o intramuscular (IM) usando la misma pueden conducir a una reducción notable en la carga de medicación (pastillas) o en la dificultad en el cumplimiento del paciente. Además, dicha administración intermitente de una composición de la presente invención puede contribuir a mantener la terapia en el cumplimiento apropiado, lo que conduce a la prevención de la aparición de VIH resistente a fármacos y a mantener la eficacia del tratamiento durante un período de tiempo prolongado.

### **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos describen y demuestran adicionalmente realizaciones particulares dentro del ámbito de la presente invención. Los ejemplos se proporcionan únicamente como ilustración y no deben interpretarse como limitaciones ya que son posibles muchas variaciones sin apartarse del espíritu ni del ámbito de la invención.

#### **50 Ejemplo 1: Composición farmacéutica**

Tabla de1 Composición de un compuesto de fórmula (I) Suspensión inyectable

<b>Componente</b>	<b>Cantidad (mg/ml)</b>	<b>Función</b>
Compuesto de fórmula (I)	200,0	Activo
Manitol	45,0	Agente de tonicidad
Polisorbato 20	20,0	Agente humectante

(continuación)

Componente	Cantidad (mg/ml)	Función
Polietilenglicol (PEG) 3350	20,0	Estabilizante
Agua para inyección	c.s.p. 1,0 ml	Disolvente

## Procedimiento de fabricación

5 Un compuesto de fórmula (I), manitol, polisorbato 20, PEG 3350 y agua para inyección se combinaron y se molieron usando un molino de perlas en húmedo. La suspensión resultante se cargó en viales de vidrio USP de Tipo I de 3 ml, en un volumen de llenado de 1,5 ml, los viales se taparon y se sellaron, y después se esterilizaron terminalmente mediante irradiación gamma.

**Ejemplo 2: Tamaño de partícula**

10 Una muestra de una suspensión inyectable de compuesto de fórmula (I) preparada mediante el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1 se irradió mediante radiación gamma a una dosis de 29,9-31,5 kGy. El tiempo de molienda fue de 5 horas. El tamaño de partícula determinado mediante la técnica de difracción láser es el siguiente:

X10 = 75 nm  
 X50 = 157 nm  
 X90 = 646 nm  
 se consiguió un X50 de menos de 200 nm.

**Ejemplo 3: Irradiación gamma**

15 Una muestra de una suspensión inyectable de compuesto de fórmula (I) preparada mediante el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1 se irradió mediante radiación gamma a una dosis de 29,9-31,5 kGy. Las muestras se ensayaron antes de la irradiación gamma y después de la irradiación gamma para determinar impurezas relacionadas con el fármaco mediante HPLC.

20

Impurezas relacionadas con el fármaco totales, % de área/área	
Antes de la irradiación gamma	0,19
Después de la irradiación gamma	0,16

La formulación es estable tras la irradiación gamma.

**Ejemplo 4: Procedimiento de fabricación usando un microfluidizador de alta presión**

25

Tabla 2 Composición de una suspensión inyectable de compuesto de fórmula (I)

Componente	Cantidad (mg/ml)	Función
Compuesto de fórmula (I)	200,0	Activo
Manitol	45,0	Agente de tonicidad
Polisorbato 20	20,0	Agente humectante
Polietilenglicol (PEG) 3350	20,0	Estabilizante
Agua para inyección	c.s.p. 1,0 ml	Disolvente

## Procedimiento de fabricación

30 Un compuesto de fórmula (I), manitol, polisorbato 20, PEG 3350 y agua para inyección se combinaron y se microfluidizaron usando un microfluidizador M-110P. La suspensión se hizo pasar a través de una cámara de interacción (G10Z) con una dimensión interna mínima de 87 µm y después de 50 pases se alcanzó el tamaño de partícula que se enumera a continuación:

X10 = 82 nm  
 X50 = 221 nm  
 X90 = 726 nm

**Ejemplo 5: Farmacocinética en ratas**

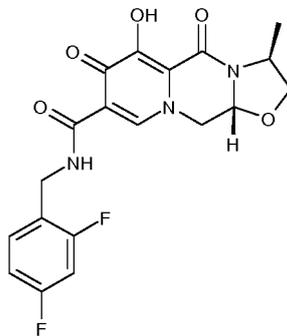
35 Un compuesto de fórmula (I) se administró una vez a ratas machos y hembras (10/sexo/grupo) a 0 (vehículo), 5, 30, o 100 mg/kg mediante inyección subcutánea (SC) o 0 (vehículo), 2,5, 10, o 75 mg/kg mediante inyección intramuscular (IM). Después de la dosificación, las ratas se conservaron durante un periodo de no tratamiento de 75

## ES 2 594 557 T3

a 76 días (SC, incluyendo las primeras 5 ratas de control/sexo) o de 84 a 85 días (IM, últimas 5 ratas de control/sexo; IM). Las ratas de control de vehículo recibieron inyecciones tanto SC como IM. Las figuras 1-4 muestran los presentes perfiles de concentración en plasma-tiempo por vía de administración y género.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica parenteral que comprende un compuesto de fórmula (I)



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un sistema tensioactivo que comprende un polisorbato y polietilenglicol.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para administración subcutánea.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para administración intramuscular.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para administración una vez al mes.
- 10 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para administración una vez cada dos meses.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para administración una vez cada tres meses.
- 15 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para administración en cualquier intervalo entre 30 y 365 días.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la que la cantidad de un compuesto de fórmula (I) es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg por ml de la forma de dosificación.
- 20 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la que el tamaño de partícula es menor o igual a 200 nm.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la que el tamaño de partícula está en el intervalo de 0,1-0,5  $\mu$ m.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 que puede esterilizarse terminalmente mediante irradiación gamma.
- 25 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en la prevención de una infección por VIH en un ser humano.
- 30 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en la terapia médica.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por VIH.

Figura 1

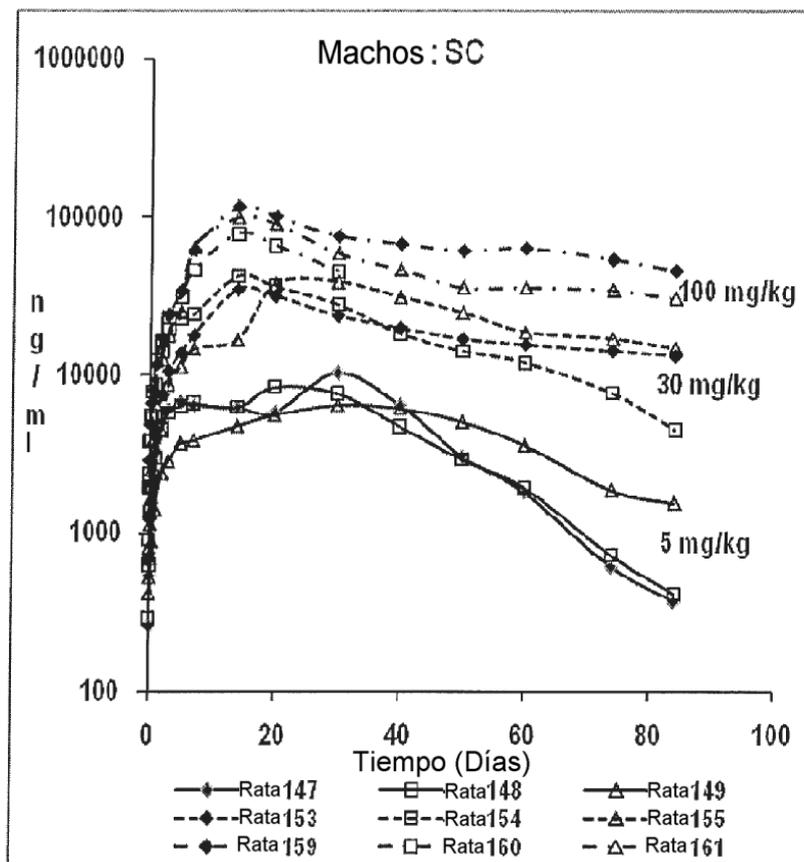


Figura 2

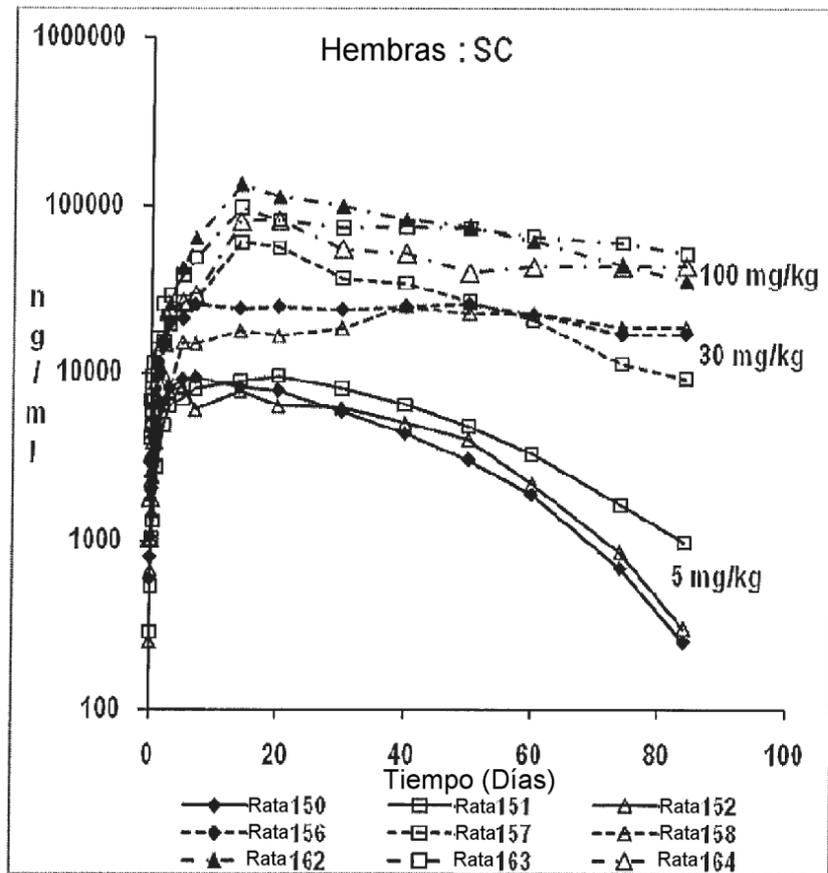


Figura 3

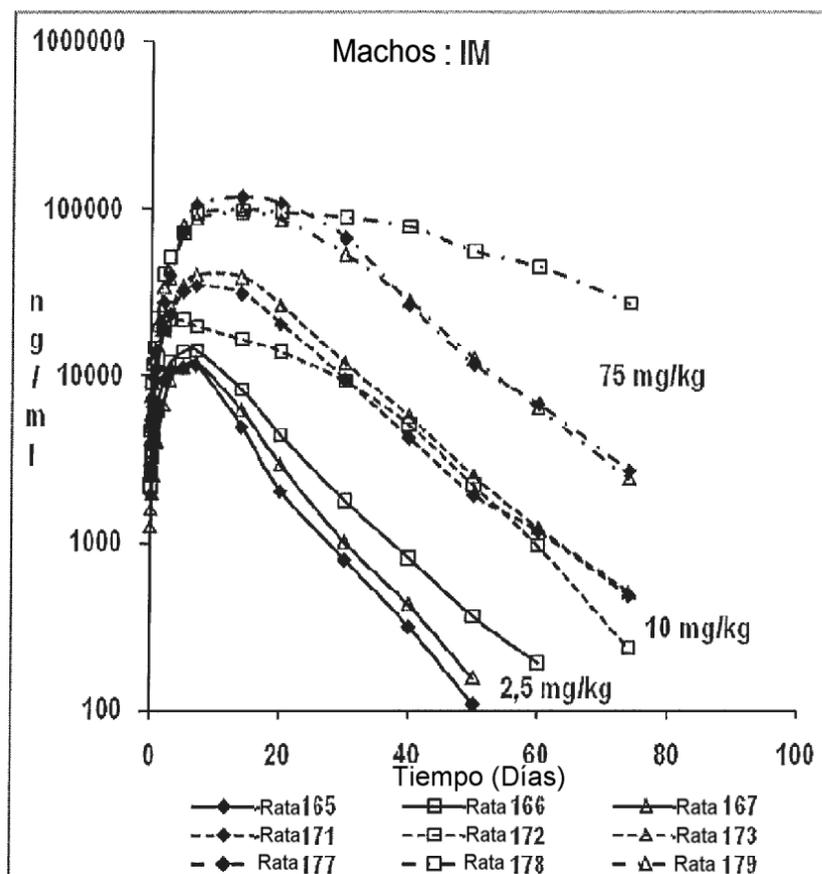


Figura 4

