

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 107**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2009 PCT/EP2009/067933**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10072844**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2009 E 09804035 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2381961**

54 Título: **Dispositivos implantables para tratar el VIH**

30 Prioridad:

24.12.2008 US 140694 P

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

29.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHACHTER, DEBORAH M.;
ZHANG, QIANG;
BAERT, LIEVEN ELVIRE COLETTE y
CUI, HAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 607 107 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

Dispositivos implantables para tratar el VIH

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo implantable del NNRTI TMC278, como se define por las reivindicaciones, que puede usarse en la prevención y la supresión de la infección por VIH.

Antecedentes de la invención

10 El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es el causante del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sigue siendo un desafío médico importante. El VIH es capaz de evadir la presión inmunológica, adaptarse a una variedad de tipos celulares y condiciones de crecimiento y desarrollar resistencia contra las terapias farmacológicas actualmente disponibles. La terapia estándar actual implica la administración de al menos tres agentes seleccionados de inhibidores de la nucleósido transcriptasa reversa (NRTIs), inhibidores no nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTIs), inhibidores de la proteasa del VIH (PIs), y los inhibidores de fusión más recientes. En los países con acceso amplio a la terapia antirretroviral eficaz (ART), los beneficios clínicos han sido espectaculares. Muchas menos personas infectadas por el VIH desarrollan SIDA. Sin embargo, la adherencia a la ART ha emergido como tanto el determinante principal como el talón de Aquiles de este éxito. La adherencia antirretroviral es el segundo factor pronóstico más fuerte de progresión a SIDA y muerte después del recuento de CD4. La adherencia incompleta a la ART es común en todos los grupos de individuos tratados, a pesar del hecho de que la supresión viral a largo plazo requiere una adherencia casi perfecta. El fracaso virológico resultante disminuye las posibilidades de éxito clínico a largo plazo. Las cepas resistentes al fármaco del VIH seleccionadas a través de replicación en curso en la presencia de ART también pueden transmitirse a los pacientes no infectados o sin tratamiento previo con fármacos, dejándolos con menos opciones de tratamiento.

15 Aunque es importante la adherencia para todas las clases de fármacos en la ART, la adherencia es especialmente importante para la clase NNRTI. El equilibrio entre la supresión viral y la resistencia para esta clase de fármacos es especialmente precario. Esta precariedad es el resultado de la baja barrera genética de la clase NNRTI de fármacos en relación con los inhibidores de la proteasa. Mientras que la resistencia a inhibidores de la proteasa requiere múltiples mutaciones, en donde cada mutación puede reducir la eficiencia enzimática y la adecuación viral, la adquisición de solamente una mutación única parece conferir resistencia de clase cruzada a los tres agentes disponibles. Por tanto, si el VIH escapa al control de NNRTI, rápidamente aparece el virus resistente.

20 Actualmente, las terapias NNRTI disponibles son todas terapias orales. Por lo tanto, el mantenimiento de la adherencia, que es necesaria para prevenir la resistencia, es un reto. El régimen que requiere este alto nivel de cumplimiento requiere que además del gran número de píldoras ingeridas diariamente, el momento de toma de las píldoras deba ser extremadamente regular. La regularidad de la dosificación garantiza que se mantiene la concentración del fármaco en el plasma y no cae por debajo de los niveles inferiores a los óptimos. Esto es muy difícil de mantener en una base diaria para toda la vida, pero las consecuencias de la no adhesión al régimen pueden ser mortales.

25 TMC278, conocido de otro modo como 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]]-amino]-2-pirimidinil]-amino]benzonitrilo y que tiene el nombre genérico de rilpivirina, es un NNRTI actualmente en desarrollo clínico. Este compuesto, así como su preparación, se describen en el documento WO 2003/16306.

30 Una forma de superar los problemas asociados a la adherencia al fármaco anti-VIH es proporcionar terapia farmacológica de acción prolongada, por lo que los niveles en plasma eficaces del fármaco se mantienen durante largos periodos de tiempo, sin administraciones frecuentes. El documento WO 2006/106103 describe el uso de formulaciones parenterales de TMC278 para la prevención a largo plazo de la infección por VIH, mientras que el documento WO 2007/082922 describe el uso de formulaciones parenterales de TMC278 para la supresión a largo plazo de la infección por VIH. El documento WO 2007/082922 a su vez describe el uso de formulaciones en micro- o en nanopartículas, tanto para la prevención como para la supresión a largo plazo de la infección por VIH. Las formulaciones descritas en estas referencias proporcionan niveles en plasma eficaces del fármaco de larga duración.

35 Los estudios clínicos con TMC278 revelaron algunos efectos secundarios, incluyendo náuseas, mareos, sueños anormales, dispepsia, astenia, erupciones cutáneas, somnolencia y vértigo, aunque éstos se presentan menos frecuentemente que con los NNRTIs que están en el mercado. En particular las erupciones son un efecto secundario frecuentemente encontrado con los NNRTIs existentes, que normalmente se desarrollan en las primeras 3 - 4 semanas de tratamiento. Si éstos se vuelven bastante graves, la medicación debe suspenderse. La suspensión de la medicación es fácil de conseguir para las formas de dosificación oral. Sin embargo, la naturaleza de las formulaciones de larga duración descritas en las referencias en el párrafo anterior es tal que no sería posible recuperarlas en caso de que el paciente al que se le han inyectado demuestre reacción adversa a la terapia.

40 Por lo tanto, existe la necesidad de una terapia inhibidora del VIH que evite una alta carga de píldoras, no requiera dosificación frecuente, pero que pueda eliminarse en el caso de reacciones adversas al fármaco. Se ha encontrado que los implantes que comprenden un polímero degradable y TMC278 proporcionan liberación sostenida de este

principio activo durante largos periodos de tiempo. Con el fin de poder ser extraídos, dichos implantes tienen preferiblemente que hacerse de una sola pieza y, además, tienen que ser de un cierto tamaño con el fin de contener una cantidad suficiente del principio activo de manera que ejerza un efecto terapéutico de larga duración. Un problema asociado a tales implantes es que inicialmente la liberación del fármaco es insuficiente debido al tiempo necesario para que los líquidos corporales penetren en el implante. Actualmente se ha encontrado que la adición de agentes específicos supera esta disminución inicial en la liberación de TMC278 del implante.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Micrografías electrónicas de barrido (SEMs) de varillas de PLGA 50/50 que contienen 60 % de TMC278 (izquierda) sin DMSO y (derecha) con 10 % (peso/peso) de DMSO después de 4 semanas de incubación en PBS a 37 °C.

Figura 2: Termogramas de calorimetría diferencial de barrido (izquierda) (primer calor) de TMC278 recristalizado disperso en PLGA, con (derecha) un termograma (primer calor) de TMC278 disperso en DMSO/PLGA.

Figura 3: Micrografías de SEM (izquierda) de cristales de TMC278 después de la recristalización y (derecha) antes de la recristalización.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo biocompatible que comprende un polímero biodegradable biocompatible mezclado con TMC278 y con uno o más agentes potenciadores de la liberación seleccionados del grupo que consiste en poloxámeros, polisorbatos, y una combinación de sulfóxido de dimetilo (DMSO) y poli(vinilpirrolidona) (PVP) como se define por las reivindicaciones.

El dispositivo implantable en particular es un dispositivo de una pieza. En una realización, el peso del dispositivo es igual o superior a 100 mg, o es igual o superior a 200 mg, o es igual o superior a 400 mg, o es igual o superior a 500 mg, o es igual o superior a 800 mg, o es igual o superior a 1000 mg, o es igual o superior a 1200 mg, o es igual o superior a 1200 mg. Los dispositivos demasiado grandes no son prácticos, un límite superior puede ser aproximadamente 2 g, o aproximadamente 1,5 g.

El porcentaje en peso de TMC278 en el dispositivo implantable de la divulgación puede ser de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 65 %, o de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 60 % o de aproximadamente 40 % a aproximadamente el 60 %, o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 %. En una realización, el dispositivo contiene de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 %, o de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 65 %, por ejemplo, aproximadamente el 60 % de TMC278. Se prefieren las cargas más altas de TMC278, tales como en los intervalos anteriormente mencionados empezando en aproximadamente el 50 %, en donde se desean administraciones menos frecuentes, esto para mantener los dispositivos lo suficientemente compactos por comodidad de administración y para la comodidad del paciente.

La concentración del agente potenciador de la liberación en los dispositivos implantables de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 40 %, o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 35 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 %, o de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 30 %, por ejemplo, aproximadamente el 20 % o aproximadamente el 30 %. En otras realizaciones, la concentración del agente potenciador de la liberación en los dispositivos implantables puede ser más baja, esto en particular en el caso donde DMSO esté presente. Por ejemplo, dicha concentración del agente potenciador de la liberación (excluyendo el contenido de DMSO) puede estar en el intervalo de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 30 %, o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 %, o de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 %, o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, por ejemplo, aproximadamente el 5 % o aproximadamente el 10 %. Todos los % en este párrafo son en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable.

La concentración del polímero biocompatible biodegradable en los dispositivos implantables de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 %, o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente 40 %, por ejemplo, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, o aproximadamente el 40 %. Todos los % en este párrafo son en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable.

TMC278 puede usarse en forma de base o como forma de sal farmacéuticamente aceptable, en particular como una forma de sal de adición de ácido. Siempre que se mencione en el presente documento, el término "TMC278" o "rilpivirina" se refiere a la forma de base, así como a una forma de sal farmacéuticamente aceptable. En una realización, TMC278 se usa en forma de base.

Los dispositivos según la presente invención sin la adición de los agentes potenciadores de la liberación específicos anteriormente mencionados no liberan, o liberan insuficientemente, TMC278. Los dispositivos de la invención se usan, en particular, a intervalos de tiempo que están en el intervalo de una vez al mes a una vez cada tres meses. Los dispositivos para administración en tales intervalos de tiempo preferentemente contienen cargas más altas (o concentraciones) de TMC278 para mantener los dispositivos compactos. Se ha encontrado que se pueden fabricarse tales dispositivos con alta carga de TMC278, pero TMC278 solamente se libera mediante la adición de los agentes potenciadores de la liberación específicos anteriormente mencionados.

Los dispositivos implantables de la invención producen una liberación constante de TMC278 del dispositivo que permite los niveles eficaces en plasma sanguíneo durante un largo periodo de tiempo. La liberación de TMC278 empieza inmediatamente después de que el dispositivo se haya implantado, es decir, con retraso limitado o sin retraso. Los dispositivos implantables tienen la ventaja de que se pueden extraerse del cuerpo en caso de reacciones adversas a los fármacos. Se ha encontrado que los dispositivos sin el agente potenciador de la liberación no liberan o liberan inadecuadamente TMC278, que se supone que se debe a la naturaleza hidrófoba del material del implante. Se supone que debido a la lipofilia de TMC278, la penetración de medio acuoso en el material del implante se obstaculiza, en particular en el caso de altas cargas de TMC278. Solamente los agentes potenciadores de la liberación específicos anteriormente mencionados producen un buen perfil de liberación de TMC278.

Los dispositivos implantables de la invención muestran además suficiente consistencia y flexibilidad de manera que pueden ser manipulados, administrados a, y, si se desea, extraídos del cuerpo. Puede implantarse más de un dispositivo, ya sea en el mismo momento en el tiempo o en diferentes momentos en el tiempo. Si se implantan múltiples dispositivos, éstos pueden ser de tamaño más pequeño. El número de dispositivos que se implantan no será injustificadamente alto, por ejemplo, no más de 5, o no más de 2.

Los dispositivos implantables de la invención comprenden un polímero biocompatible biodegradable. Los parámetros del polímero pueden ser elegidos para controlar la velocidad de degradación del dispositivo. Por ejemplo, pueden usarse los pesos moleculares iniciales más bajos del polímero y del co-polímero cuando se desea un peso molecular con degradación más rápida. La relación de monómeros en el copolímero es otra manera de controlar la velocidad de degradación de un polímero. El polímero puede estar terminado en el extremo para control adicional de la velocidad de degradación.

Los polímeros biodegradables se degradan fácilmente en segmentos pequeños cuando se exponen a tejido corporal húmedo. Los segmentos son entonces absorbidos por el cuerpo, o expulsados por el cuerpo. Más particularmente, los segmentos biodegradados no provocan una reacción crónica del cuerpo extraño permanente, debido a que son absorbidos por el cuerpo o expulsados por el cuerpo, de modo que no se retiene traza permanente o residuo del segmento por el cuerpo. Los polímeros biodegradables también pueden denominarse polímeros bioabsorbibles, y ambos términos pueden usarse indistintamente dentro del contexto de la presente invención.

Polímeros biocompatibles biodegradables adecuados comprenden poliésteres alifáticos, poli(aminoácidos), copoli(éter-ésteres), poli(oxalatos de alquileo), poliamidas, poli(iminocarbonatos), poliortoésteres, polioxaésteres, poliamidoésteres, polioxaésteres que contienen grupos amina, poli(anhídridos), polifosfacenos, y mezclas de los mismos. Con el fin de la presente invención, los poliésteres alifáticos incluyen, pero no se limitan a, homopolímeros y copolímeros de lactida (que incluye ácido láctico, d-, l- y meso-lactida), glicolida (incluyendo ácido glicólico), ϵ -caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona) y carbonato de trimetileno (1,3-dioxan-2-ona). En una realización, los polímeros biocompatibles biodegradables son copolímeros de lactida (que incluyen ácido láctico, d-, l- y meso-lactida) y glicolida (incluyendo ácido glicólico). En otra realización, el polímero biocompatible biodegradable es un copolímero de lactida y glicolida en una relación molar de aproximadamente el 65 % de lactida a aproximadamente el 35 % de glicolida.

Los dispositivos implantables de la invención contienen uno o más agentes potenciadores de la liberación específicos. Estos agentes son del tipo tensioactivo y/o emulsionante. Se mezclan con los polímeros biocompatibles biodegradables. En una realización, el uno o más agentes potenciadores de la liberación específicos se dispersan finamente en el polímero biocompatible biodegradable. El agente potenciador de la liberación también puede dispersarse en el polímero biocompatible biodegradable como dispersiones moleculares, por ejemplo, fundiendo el agente potenciador de la liberación con el polímero biocompatible biodegradable y procesando adicionalmente el fundido así formado, por ejemplo, por extrusión del fundido.

El principio activo TMC278 se incorpora de manera similar en los polímeros biocompatibles biodegradables. En una realización, el TMC278 se dispersa finamente en el polímero biocompatible biodegradable. El TMC278 puede añadirse a los polímeros biocompatibles biodegradables o a una mezcla de los polímeros biocompatibles biodegradables y el uno o más agentes potenciadores de la liberación. Si se usa DMSO, el TMC278 puede mezclarse primero con el DMSO y esta mezcla se añade al polímero y la mezcla del agente potenciador de la liberación. El DMSO también puede añadirse al polímero y a la mezcla del agente potenciador de la liberación, después de lo cual se añade el TMC278. Preferentemente, el polímero o polímeros se funden mientras se añade el TMC278. También aquí, la mezcla formada puede procesarse adicionalmente, tal como por extrusión del fundido.

Un tipo de agentes potenciadores de la liberación que puede añadirse al dispositivo se selecciona del grupo de poloxámeros, también conocido por el nombre comercial Pluronic™ (BASF). Los poloxámeros son copolímeros de tribloque no iónicos compuestos de una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)), flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno (poli(óxido de etileno)), con longitudes variables de los bloques de polímero. Para el término genérico "poloxámero", estos copolímeros se denominan comúnmente con la letra "P" (de poloxámero) seguida de tres dígitos, los dos primeros dígitos x 100 dan la masa molecular aproximada del núcleo de polioxietileno, y el último dígito x 10 da el porcentaje del contenido de polioxietileno (por ejemplo, P407 = Poloxámero con una masa molecular de polioxipropileno de 4.000 g/mol y un contenido de polioxietileno del 70 %). Los poloxámeros están comercialmente disponibles con el nombre comercial Pluronic™. Para el nombre comercial Pluronic, la codificación de estos copolímeros empieza con una letra para definir su forma física a temperatura ambiente (L = líquido, P = pasta, M = escama (sólido)) seguida de dos o tres dígitos. El primer dígito (dos dígitos en un número de tres dígitos) en la designación numérica, multiplicado por 300, indica el peso molecular aproximado del polioxipropileno hidrófobo. El último dígito, cuando se multiplica por 10, indica el contenido aproximado de óxido de etileno en la molécula (por ejemplo, F127 = Pluronic™ con un peso molecular de polioxipropileno de 3.600 g/mol y un contenido de polioxietileno del 70 %). Pluronic™ F127 se corresponde con el poloxámero P407 (P407).

En una realización, los poloxámeros tienen un peso molecular de polioxipropileno que está en el intervalo de aproximadamente 3.000 a aproximadamente 4.800 g/mol y un contenido de polioxietileno que está en el intervalo de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 80 %. En una realización, el Pluronic™ (disponible de BASF) que se usa es el grado F127 o F68, y en particular es el grado F108.

Otro tipo de agentes potenciadores de la liberación que pueden añadirse al dispositivo se seleccionan del grupo de los polisorbatos. Éstos son líquidos aceitosos derivados de sorbitano PEGilado, que es una mezcla de componentes obtenidos de la deshidratación del sorbitol) esterificado con ácidos grasos. Ejemplos incluyen Polisorbato 20 (Tween™ 20 o monolaurato de sorbitano con polioxietileno (20)), Polisorbato 40 (Tween™ 40 o monopalmitato de sorbitano con polioxietileno (20)), Polisorbato 60 (Tween™ 60 o monoestearato de sorbitano con polioxietileno (20)) y Polisorbato 80 (Tween™ 80 o monooleato de sorbitano con polioxietileno (20)). El número 20 que sigue a la parte de polioxietileno se refiere al número total de grupos de oxietileno $-(CH_2CH_2O)-$ encontrados en la molécula. El número que sigue a la parte del polisorbato está relacionado con el tipo de ácido graso asociado a la parte de sorbitano polioxietilenado de la molécula. El monolaurato se indica por 20, el monopalmitato se indica por 40, el monoestearato por 60 y el monooleato por 80.

Otro tipo de agentes potenciadores de la liberación que pueden añadirse al dispositivo se selecciona de una mezcla de DMSO y uno o más polímeros seleccionados del grupo de polímeros de polivinilpirrolidona, también conocido como povidona (PVP). Éstos están comercialmente disponibles y tienen un peso molecular que está en el intervalo de aproximadamente 2,5 kD a aproximadamente 2.500 kD. Ejemplos son PVP K25 (BASF, PM = 29.000), PVP K30 (BASF, PM = 40.000) y PVP K90 (BASF, PM = 360.000), disponibles con el nombre comercial Kolidon™. Son de interés los PVPs que tienen un peso molecular que está en el intervalo de aproximadamente 250 kD a aproximadamente 500 kD; o de aproximadamente 300 kD a aproximadamente 400 kD. Es de particular interés el PVP K90. Los implantes con solamente PVP como agente potenciador de la liberación produjeron liberación insuficiente de TMC278.

Excipientes adicionales que pueden añadirse al implante en menor cantidad incluyen sustancias biocompatibles tales como, por ejemplo, tensioactivos, emulsionantes, polímeros hidrófilos, o moléculas pequeñas que son miscibles con agua. Excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polisorbatos, ésteres de sorbitano, ésteres de ácido mono y digraso, tensioactivos aniónicos, lípidos, triglicéridos, polietilenglicoles, polímeros hidrófilos tales como poli(alcohol vinílico), y mezclas de los mismos. Una cantidad menor en este contexto se refiere a una cantidad de menos del 10 % o menos del 5 % o menos del 2 %, o menos del 1 %, cualquiera de éstas en peso/peso, de tales componentes con respecto al peso total del implante.

En una realización, los agentes potenciadores de la liberación se combinan con DMSO. Para PVP, la adición de DMSO es una necesidad con el fin de tener una liberación aceptable de TMC278 del implante. La cantidad de DMSO que se combina con los agentes potenciadores de la liberación puede estar en el intervalo de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 %, o de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 15 %, o de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 10 %, o aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 %, por ejemplo, aproximadamente el 10 %; siendo cada porcentaje mencionado en este párrafo en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable.

El dispositivo implantable de la invención es de forma sólida tal que puede ser fácilmente implantado y extraído en caso de un acontecimiento adverso, tal como una reacción alérgica al TMC278. La forma de la forma de dosificación se selecciona de forma que permite la administración o extracción conveniente. En una realización, el dispositivo toma la forma de una varilla, es decir, un cilindro alargado con un diámetro pequeño, por ejemplo, un diámetro que está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 6 mm, o de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm, o de aproximadamente 1,5 mm a aproximadamente 4 mm, o de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 3 mm. La longitud del cilindro puede variar, por ejemplo, puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 5 cm, o de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 5 cm, o de aproximadamente 2 cm a aproximadamente 4 cm, o de aproximadamente 2,5 cm a aproximadamente 3,5 cm, por

ejemplo, aproximadamente 3,5 cm, o aproximadamente 3,0 cm, o aproximadamente 2,5 cm. En otra realización, el cilindro toma una forma similar a una moneda (cilindro plano). En ese caso, la altura varía entre aproximadamente 1 mm y 10 mm, o entre 2 mm y 5 mm, o 1,5 y 4 mm, mientras que el diámetro está en el intervalo de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 25 mm, o de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 20 mm, o de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 20 mm.

El volumen del dispositivo implantable también determina su forma. El volumen del dispositivo es igual o superior a 0,1 cc, o es igual o superior a 0,2 cc, o es igual o superior a 0,4 cc, o es igual o superior a 0,5 cc, o es igual o superior a 0,8 cc, o es igual o superior a 1 cc, o es igual o superior a 1,2 cc, o es igual o superior a 1,5 cc. En una realización, el volumen del dispositivo implantable es aproximadamente 1 cc. Los volúmenes demasiado grandes no son prácticos, un límite superior puede ser de 2 cc o 1,5 cc. Como se utiliza en la presente invención, cc significa centímetro cúbico.

En el supuesto caso de que el paciente no tenga ningún efecto adverso, el dispositivo permanecerá hasta que el polímero se degrade por completo. Los productos de degradación del polímero y cualquier agente humectante remanente u otro excipiente serán absorbido por el cuerpo sin la necesidad de la extracción posterior una vez que haya sido liberado todo el fármaco.

El dispositivo implantable puede prepararse mezclando el fundido del polímero biocompatible biodegradable, el agente humectante, el TMC278, y otros excipientes, si los hay, usando técnicas convencionales, tales como mezcla del fundido usando una mezcladora apropiada y extrusión del fundido caliente. El material del dispositivo se extruye entonces a través de una boquilla y se corta en la longitud deseada.

La administración de TMC278 como en la presente invención puede ser suficiente para suprimir la infección por VIH, pero en varios casos puede ser recomendable co-administrar otros inhibidores del VIH. Los últimos incluyen preferentemente inhibidores del VIH de otras clases, en particular aquellos seleccionados de NRTIs, PIs e inhibidores de la fusión. La co-administración puede ser oral o parenteral.

En ciertos casos, el tratamiento de la infección por VIH puede limitarse a solamente la administración de un dispositivo implantable según la invención, es decir, como una monoterapia sin la coadministración de inhibidores del VIH adicionales. Esta opción puede ser recomendada, por ejemplo, donde la carga viral sea relativamente baja, por ejemplo, donde la carga viral (representada como el número de copias de ARN viral en un volumen de suero específico) esté por debajo de aproximadamente 200 copias / ml, en particular por debajo de aproximadamente 100 copias / ml, más en particular por debajo de 50 copias / ml, específicamente por debajo del límite de detección del virus.

Alternativamente, la invención puede usarse en la prevención contra la transmisión del VIH de manera similar a la descrita en el documento WO 2006/106103. Como se ha señalado, para la prevención contra la transmisión, los niveles en plasma de TMC278 deben mantenerse por encima de un nivel en plasma mínimo de 4 ng/ml, o 10 ng/ml, o 15 ng/ml, o 20 ng/ml o 40 ng/ml. Los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 deben mantenerse preferentemente por encima de estos niveles mínimos en plasma sanguíneo debido a que a niveles más bajos el fármaco puede ya no ser eficaz, aumentando así el riesgo de transmisión de la infección por VIH. Los niveles en plasma de TMC278 pueden permanecer a niveles algo más altos para tener un margen de seguridad y para evitar el desarrollo de VIH mutado, por ejemplo, por encima de un nivel mínimo en plasma de 93 ng/ml.

En un aspecto adicional, el dispositivo implantable puede emplearse junto con una formulación oral (por ejemplo, un comprimido) de TMC278 o incluso con una formulación oral con una combinación de inhibidores del VIH. La formulación oral de TMC278 elevará inmediatamente los niveles en plasma hasta el nivel mínimo requerido, y el dispositivo implantable puede mantener el nivel mínimo requerido durante un periodo de tiempo sostenido. El dispositivo puede administrarse intermitentemente a un intervalo de tiempo que está en el intervalo de dos semanas a seis meses. Sin embargo, si los efectos secundarios son evidentes, la oral puede suspenderse y el implantable puede ser inmediatamente extraído.

El dispositivo implantable de la invención se administra intermitentemente a un intervalo de tiempo de al menos dos semanas, o en particular a un intervalo de tiempo mencionado en el presente documento, que significa que el dispositivo implantable puede administrarse sin ninguna administración adicional interyacente de TMC278. O en otras palabras, el dispositivo implantable de la invención puede administrarse en momentos particulares en el tiempo separados entre sí por un periodo de tiempo de al menos dos semanas, o en particular a un intervalo de tiempo como se menciona en la presente invención, durante el cual no puede administrarse TMC278. Tal programa de administración es simple, requiriendo pocas administraciones y, por lo tanto, reduce espectacularmente el problema de "carga de píldoras" en comparación con la medicación estándar contra el VIH. Esto a su vez mejorará el cumplimiento del paciente a la medicación recetada.

El dispositivo implantable de la invención puede administrarse (o implantarse) a los intervalos de tiempo anteriormente mencionados. En una realización, el intervalo de tiempo está en el intervalo de dos a tres semanas, o de tres a cuatro semanas. En otra realización, el intervalo de tiempo está en el intervalo de uno a dos meses, o dos a tres meses, o tres a cuatro meses, o cuatro a seis meses. El intervalo de tiempo puede ser de varias semanas, por

ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas, o uno o varios meses, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 meses, o incluso más largo, por ejemplo, 7, 8, 9 o 12 meses.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento de la infección por VIH" o "supresión de la infección por VIH" se refieren a una situación del tratamiento de un sujeto que está infectado por el VIH. El término "sujeto" en particular se refiere a un ser humano.

Preferiblemente, el dispositivo implantable se administra en una administración única, por ejemplo, mediante una inyección o implantación después de un intervalo de tiempo de al menos dos semanas, por ejemplo, mediante una inyección o implante cada dos semanas o cada mes.

10 La dosis de TMC278 administrada, que es la cantidad de TMC278 en el dispositivo implantable de la invención, se selecciona de forma que la concentración en plasma sanguíneo de TMC278 se mantenga durante un periodo de tiempo prolongado por encima de un nivel mínimo en plasma sanguíneo. El término "nivel mínimo en plasma sanguíneo" en este contexto se refiere al nivel mínimo en plasma sanguíneo eficaz, siendo este último el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 que proporciona un tratamiento eficiente del VIH, o en una redacción alternativa, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 que es eficaz en la supresión del VIH. En particular, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene a un nivel por encima de un nivel mínimo en plasma sanguíneo de aproximadamente 10 ng/ml, o aproximadamente 15 ng/ml, o aproximadamente 20 ng/ml, o aproximadamente 40 ng/ml. En una realización particular, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene por encima de un nivel de aproximadamente 93 ng/ml.

20 Los niveles en plasma de TMC278 deben mantenerse por encima de estos niveles umbrales en plasma sanguíneo debido a que a niveles más bajos el fármaco puede ya no ser eficaz, aumentando así el riesgo de mutaciones. La dosis de TMC278 administrada también depende del intervalo de tiempo en el que se administra. La dosis será más alta donde la administración sea menos frecuente.

25 La dosis que va a administrarse debe calcularse basándose en aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, o aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 125 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 25 mg/día o aproximadamente 100 mg/día, en particular de 25 mg, o 50 mg, o 93 mg/día. Estas dosis tienen que multiplicarse por 7 para las dosis semanales y por 30 para las dosis mensuales.

30 Se ha encontrado que los dispositivos implantables de la invención producen niveles en plasma sanguíneo de TMC278 que son más o menos estables, es decir, fluctúan dentro de márgenes limitados y permanecen a aproximadamente el mismo nivel durante un largo periodo de tiempo, aproximándose así a la liberación de orden cero.

Los dispositivos que contienen TMC278 según la presente invención pueden implantarse por vía subcutánea mediante dispositivos apropiados tales como una aguja de inyector de diámetro suficiente o a través de un trocar, o introduciéndolos en una incisión pequeña. Los implantes con TMC278 también pueden extraerse, si fuera necesario, mediante un bisturí, haciendo una pequeña incisión en la piel y usando un fórceps o pinza para sacar el dispositivo a través de la incisión y suturando para cerrarla.

35 En un aspecto adicional, se encontró que, aunque todos los agentes potenciadores de la liberación son posiblemente sensibles a la formación de radicales, y a través de este mecanismo degradan posiblemente el TMC278, se encontró que un método de esterilización terminal por irradiación gamma no produjo la degradación de TMC278 (véase el Ejemplo 7).

40 Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" en relación con un valor numérico tiene su significado usual. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" puede omitirse y debe ser aplicado el valor numérico en sí. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" significa el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$.

45 Se pretende que los siguientes ilustren la presente invención, y no deben interpretarse como una limitación en cuanto a su alcance. Los términos "dispositivo" y "formulación" se usan indistintamente. Los dispositivos según la presente invención se hacen de una formulación que comprende los componentes anteriormente mencionados.

Ejemplo 1:

50 Se dispusieron seis gramos de poli(ácido láctico-co-glicólico) de relación de monómeros de 65/35 (viscosidad inherente (IV) = 0,79 dl/g) en un mezclador Brabender™ con un volumen de 30 cc. La mezcladora se calentó a 100 °C y las palas de mezcla funcionaron a 60 rpm antes de la introducción del polímero. Después de que el polímero se introdujo, se alimentaron 18 gramos de TMC278 y 6 gramos de Pluronic™ F108 (BASF) en la mezcla. La mezcla continuó a estas condiciones preajustadas durante 5 minutos adicionales. El material se sacó de la mezcladora, se enfrió a condiciones ambientales y posteriormente se alimentó en pequeñas porciones en una mezcladora DACA. El cilindro se precalentó a 110 °C y la velocidad del husillo se preajustó a 100 rpm. Las hebras de extruido se recogieron continuamente, el diámetro de las hebras osciló de 1,5 - 2 mm. Las hebras se cortaron en muestras que contenían 50 mg de TMC278, aproximadamente 2,54 mm de longitud. Se envasaron individualmente

las formulaciones sólidas en envases forrados con aluminio antes del sellado, los envases se purgaron y se lavaron con nitrógeno durante la noche y se sellaron bajo nitrógeno. Las muestras se sometieron a esterilización terminal usando radiación gamma, con un nivel de exposición de 15 kgy.

5 Se incorporaron diversos agentes humectantes en la matriz de TMC278 y PLGA usando este método de procesamiento del fundido. Estos agentes humectantes incluyeron DMSO y DMSO con PVP. En estas formulaciones, la concentración de TMC278 fue constante al 26 % (peso/peso) de la formulación total y PLGA 65/35 varió del 73 al 74 % de la formulación total. Se añadió DMSO a las formulaciones al 5 y 10 % de la formulación total, y las muestras de Pluronic™ F108 se prepararon a niveles del 20 %. Todos los porcentajes mencionados en este ejemplo son (peso/peso) con respecto al peso total de la formulación.

10 Ejemplo 2:

Este ejemplo muestra un estudio que pretende demostrar que la administración de un dispositivo implantable de TMC278/F108/PLGA produce la rápida captación en el plasma sanguíneo con respecto al TMC278/PLGA. El estudio se realizó con el fin de comparar la cinética plasmática y la biodisponibilidad absoluta de TMC278 en el perro beagle después de una sola administración subcutánea (SC) de 2 varillas compuestas de 60 % de TMC278/20 % de PLGA 65/35 (IV = 0,79 dl/g)/20 % de F108 con respecto a una administración subcutánea única de 2 varillas compuestas de 60 % de TMC278/40 % de PLGA 65/35 (IV = 0,79 dl/g). Se usaron seis perros beagle macho (perro N.º A1, A2, A3, B1, B2, B3) de aproximadamente 3 años de edad y con un peso entre 11 y 12 kg al principio de la fase experimental, en el presente experimento. Los perros se dosificaron en el flanco izquierdo. Se rasuró primero el área de implantación y se limpió con disolución de etanol y yodo. Se sedaron los animales con anestesia general. La formulación se dispuso en un trocar con una aguja en punta de calibre 12. La aguja se empujó bajo la piel y la formulación se liberó en el espacio subcutáneo. Se colocaron dos varillas en cada perro para un total de dosis de TMC278 de 8 - 9 mg/kg. El grupo A de beagle recibió la formulación de TMC278/PLGA y el grupo B recibió el sistema de TMC278/F108/PLGA.

25 Se tomaron muestras de sangre de una vena yugular del perro en momentos de tiempo específicos después de la administración de la dosis. Después del muestreo, las muestras de sangre se dispusieron inmediatamente en hielo que se estaba derritiendo y se protegieron de la luz. Las muestras de sangre se centrifugaron a aproximadamente 1900X g durante 10 minutos a 5 °C para permitir la separación del plasma. Inmediatamente después de la separación, las muestras de plasma se protegieron de la luz, se dispusieron sobre hielo que se estaba derritiendo y se almacenaron a ≤ -18 °C.

30 Se determinó la concentración de TMC278 en plasma de perro mediante un método de investigación cualificado de CL-EM/EM después de la extracción en fase sólida (SPE). Se determinaron las concentraciones plasmáticas de TMC278 después de la limpieza adecuada de la muestra. La muestra (alícuotas de 0,1 ml de plasma) se extrajo usando un método de extracción en fase sólida (columnas en fase sólida de Bond Elut Certify, 130 mg, SPE, Varian). La columna se acondicionó con 3 ml de metanol, 3 ml de agua y 1 ml de ácido acético (1 M). Después de la adición de 3 ml de ácido acético a las alícuotas de 0,1 ml de plasma, las muestras se extrajeron en la columna, seguido por el lavado de columna con 1 ml de agua, 1 ml de ácido acético (1 M) y 3 ml de metanol. La columna se eluyó con 3 ml de metanol/NH₄OH al 25 % (98:2 v/v). El extracto se evaporó a sequedad y se reconstituyó a 150 µl de formiato de amonio, 0,01 M (ajustado a pH 4 con ácido fórmico / metanol (40:60) (v/v)). La velocidad de flujo del espectrómetro de masas fue de aproximadamente 100 µl/min después de la división. El análisis por CL-EM/EM se llevó a cabo en un sistema API-3000 (Applied Biosystems) que se acopló a un sistema HPLC.

Los resultados de este experimento se resumen en la Tabla 1. Los resultados indicaron un tiempo de retraso antes de la detección de TMC278 en plasma para las formulaciones en las que el F108 estuvo ausente. El retraso osciló de 7 - 21 días. El retraso fue seguido por niveles en plasma sostenidos de TMC278 para el periodo de tiempo del experimento. A diferencia, las formulaciones con F108 demostraron una absorción más rápida en el plasma.

45 Tabla 1: Concentraciones plasmáticas en ng/ml de TMC278 en los perros

Tiempo (horas)	Beagle A1	Beagle A2	Beagle A3	Beagle B11	Beagle B12	Beagle B13
0	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5
6	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5
24	<0,5	<0,5	<0,5	1,03	1,07	<0,5
48	<0,5	<0,5	<0,5	1,92	1,53	<0,5
72	<0,5	<0,5	<0,5	3,13	3,35	<0,5
168	<0,5	<0,5	0,612	5,34	6,52	1,78

Tiempo (horas)	Beagle A1	Beagle A2	Beagle A3	Beagle B11	Beagle B12	Beagle B13
216	<0,5	<0,5	0,884	8,86	7,06	3,83
264	<0,5	<0,5	2,01	7,84	6,85	4,62
336	<0,5	0,807	6,86	5,66	6,27	5,17
504	7,73	3,52	11,8	4,84	3,64	3,10
672	7,00	3,67	10,8	1,96	3,00	2,48
840	4,32	2,69	5,41	1,66	2,61	1,89
1032	6,08	1,45	3,38	1,35	1,74	1,35
1176	6,38	1,09	3,43	1,23	1,52	1,47
1344	4,51	0,832	2,70	1,23	1,75	1,26
1560	3,16	0,767	2,06	1,14	2,47	1,19
1680	3,09	0,580	2,00	0,989	1,61	<0,5
1848	2,12	0,733	2,09	1,20	1,49	1,16
2016	2,35	0,999	6,64	2,32	4,12	2,34

Ejemplo 3:

Este ejemplo prueba diferentes formulaciones para su efecto sobre la captación rápida en plasma sanguíneo después de la implantación. El estudio se realizó con el fin de comparar la cinética plasmática y la biodisponibilidad absoluta de TMC278 en ratas Sprague-Dawley después de una administración subcutánea (SC) única de 1 varilla compuesta ya sea de 1) 60 % de TMC278/40 % de PLGA 50/50 o 2) 60 % de TMC278/20 % de F108/20 % de PLGA 50/50 o 3) 60 % de TMC278/10 % de DMSO/30 % de PLGA 50/50 o 4) 60 % de TMC278/10 % de DMSO/5 % de PVP/25 % de PLGA 50/50.

Se prepararon un dispositivo compuesto de fármaco y polímero y el dispositivo de fármaco / polímero que contiene el F108 como se describió en el ejemplo anterior. Se preparó un dispositivo que contenía DMSO (sulfóxido de dimetilo) alimentando inicialmente los 9 gramos de PLGA 50/50 (IV = 0,79 dl/g) en el tazón de mezcla de Brabender precalentado (120 °C). Después de que el polímero se alimentara en la mezcladora, se añadieron dieciocho gramos de TMC278 con tres gramos de DMSO premezclado en forma de polvo a la mezcladora. La mezcla continuó a las condiciones establecidas durante otros 5 minutos. Entonces, la mezcla se sacó de la mezcladora, se enfrió a las condiciones ambientales y se extruyó utilizando una mezcladora Daka. El extruido estaba en forma de varilla con un diámetro de 1 - 2 mm.

El dispositivo que contenía la combinación del excipiente de DMSO y PVP (poli(vinilpirrolidona)) se preparó de manera similar a la de los dispositivos previamente descritos. Se dispuso una muestra de 7,5 gramos de PLGA 50/50 en un tazón de la mezcladora Brabender que se precalentó a 100 °C. Se dispuso una muestra de 1,5 gramos de PVP en el tazón precalentado con el PLGA. Se añadieron tres gramos de DMSO a la mezcla del polímero. Los tres componentes se mezclaron a 60 rpm durante 5 minutos, hasta que alcanzaron una formulación consistente. Se añadieron dieciocho gramos de TMC278 en forma de polvo y la mezcla continuó durante otros 5 minutos. La mezcla se sacó de la Brabender, se enfrió y extruyó en hebras de 1 - 2 mm utilizando Daka como se describió en el experimento previo.

Se usaron ochenta ratas Sprague-Dawley hembra con un peso de 250 - 350 gramos en el presente estudio. Los animales se anestesiaron inicialmente usando anestesia por inhalación (isoflurano al 5,0 %). Después de la inducción de la anestesia, se rasuró el sitio quirúrgico del animal a partir de la zona cervical dorsal hasta el área lumbar dorsal usando una maquinilla eléctrica para animales. Se frotó el área alrededor del sitio de la cirugía con diacetato de clorhexidina, se enjuagó con alcohol, se secó y se pintó con una disolución acuosa de yodóforo de 1 % de yodo disponible. Se realizó una incisión con una longitud aproximada de 1 cm en el dorso de la región torácica, aproximadamente 2 cm caudal hacia el borde inferior palpado de la escápula. Se separó la piel se separó del tejido conjuntivo subyacente para hacer un bolsillo pequeño. La varilla se insertó a través de la incisión en el espacio subcutáneo y se implantó en su lugar que es aproximadamente 1 - 2 cm caudal a la incisión. La incisión de la piel se cerró con 2 - 3 grapas para herida. La masa de implantes fue aproximadamente 16 - 17 mg, la masa de TMC278 en cada implante fue 9 - 10 mg para administrar una dosis de aproximadamente 20 mg/kg.

5 Las ratas se sacrificaron a intervalos designados mediante inhalación de dióxido de carbono. Posteriormente, se recogieron muestras de sangre mediante punción cardíaca de todas las ratas en cada momento de tiempo. Las muestras se dispusieron inmediatamente sobre hielo, se protegieron de la luz y se centrifugaron para extraer el plasma en la primera hora después de la eutanasia. Se midió el contenido de TMC278 en plasma usando el mismo método que el descrito en el ejemplo previo para las muestras de plasma de perro.

10 Los resultados de los análisis de las muestras de plasma se resumen en la Tabla 2. A partir de estos datos es evidente que los niveles detectables de MC278 no se observaron hasta 4 semanas después de la implantación para muestras compuestas del fármaco y PLGA. Sin embargo, cada una de las formulaciones que contienen los excipientes demostró niveles detectables de TMC278 en el plazo de 1 día. Las concentraciones plasmáticas más altas de TMC278 se observaron cuando se usó F108. Las formulaciones con DMSO, pero no con PVP, se asociaron a los niveles en plasma más bajos. La adición de PVP a las formulaciones que contenían DMSO aumentó espectacularmente los niveles en plasma de TMC278.

Tabla 2: Concentraciones en plasma de TMC278 en ratas

Tiempo (Días)	TMC278/PLGA 50/50	TMC278/F108/PLGA 50/50	TMC278/DMSO/PLGA 50/50	TMC278/DMSO/PVP/PLGA 50/50
1	BL	1,77	1,73	2,07
1	BL	7,86	1,92	2,47
1	BL	3,61	1,65	1,42
1	BL	4,32	BL	1,24
7	BL	3,87	BL	1,60
7	BL	7,02	BL	BL
7	BL	7,28	BL	2,50
7	BL	16,3	1,49	2,39
14	BL	3,4	BL	3,36
14	BL	1,94	BL	BL
14	BL	2,85	BL	1,39
14	BL	1,23	BL	1,08
21	BL	1,59	2,28	1,39
21	BL	3,03	1,35	1,66
21	BL	1,34	BL	1,55
21	BL	1,9	2,19	1,26
28	3,49	1,99	1,43	2,35
28	2,15	1,19	BL	1,25
28	2,11	1,39	BL	1,28
28	BL	2,54	BL	1,36

BL significa por debajo del nivel de cuantificación (0,5 ng/ml)

15 Ejemplo 4

Se prepararon formulaciones que contenían TMC278 y PLGA 50/50 con y sin DMSO, y una formulación adicional que contenía DMSO con PVP como se describe en el ejemplo previo. Se incubaron muestras en PBS durante 4 semanas, se enjuagaron y se secaron. Tras el secado, las superficies de y las secciones transversales de las muestras se analizaron usando microscopía electrónica de barrido. Después de 4 semanas de incubación *in vitro* se produce una degradación significativa en los dispositivos. Sorprendentemente, el examen de las muestras 60/40 de

TMC278/PLGA demostró poros grandes y huecos desarrollados alrededor de la circunferencia exterior de la varilla como si el dispositivo hubiera sido degradando desde la superficie y hacia la masa de la matriz. La adición de un mínimo de DMSO al 10 % (peso/peso) produce los poros, canales, huecos que se desarrollan a través de toda la sección transversal del dispositivo durante la incubación. A concentraciones de DMSO por debajo del 10 %, el desarrollo de los poros se concentra alrededor de la circunferencia externa del dispositivo. Aumentando la concentración al 10 % de DMSO (peso/peso) aumenta la "humectabilidad" de la matriz, lo suficiente para que el agua penetre en la masa de la matriz. La adición de PVP a un dispositivo que ya contiene 10 % de DMSO produce huecos y poros incluso más grandes (10 - 100 micrómetros de diámetro) que se desarrollan a través de la masa, dando la apariencia de una espuma. Esta conducta sugiere que cuando no se usa excipiente, el líquido acuoso de alrededor requerido para penetrar en el dispositivo y extraer el fármaco se concentra en la superficie del dispositivo debido a la naturaleza hidrófoba significativa del polímero y el fármaco. La adición de un excipiente aumenta la humectabilidad de la masa del dispositivo permitiendo que el líquido acuoso penetre en todo el dispositivo y proporcione un medio de difusión del fármaco. Si se previene la absorción del líquido acuoso por la hidrofobia del dispositivo, entonces la única vía por la que el fármaco puede difundir hacia fuera de la matriz es después de que el polímero haya sido degradado suficientemente como para permitir que el líquido acuoso penetre en el interior del dispositivo. Esto puede explicar el largo retraso entre la implantación y cuando se observan niveles en plasma detectables para los dispositivos sin excipientes.

Ejemplo 5

Además de aumentar la captación de agua en la masa del polímero, pueden usarse excipientes para reducir la cristalinidad del TMC278 y así disminuir la energía necesaria para solubilizar el fármaco. El TMC278 es altamente soluble en DMSO, y por lo tanto puede usarse para "recristalizar" el TMC278 en tanto una morfología amorfa como una con cristalinidad reducida. El TMC278 recristalizado se preparó disolviendo 10 gramos de TMC278 en 800 ml de DMSO bajo agitación suave durante 2 horas. Posteriormente se vertieron cien mililitros de la disolución en un molde de aluminio de fondo plano. La disolución se liofilizó usando un sistema Dora-Stop MTS. Se recogió el TMC278 liofilizado. Se alimentaron dos gramos de PLGA 50/50 en la mezcladora DACA que se preajustó a 120 °C con los husillos girando a 100 rpm. Después de que el polímero se alimentara en la DACA y se fundiera, se alimentaron dos gramos de TMC278 liofilizado en la mezcladora y se mezclaron a las condiciones establecidas durante 5 minutos adicionales. Se recogieron las hebras extruidas, se enfriaron en condiciones ambientales y se dispusieron en bolsas de plástico y se almacenaron en una caja de nitrógeno para su análisis.

Se usó calorimetría diferencial de barrido para probar la diferencia en la cristalinidad del TMC278 después del procesamiento del fundido con el PLGA. Las muestras de prueba de PLGA 50/50 contenían 50 % (peso/peso) de TMC278 que había sido recristalizado en DMSO y 10 % (peso/peso) de DMSO residual. Las muestras control de PLGA 50/50 contenían 60 % (peso/peso) de TMC278 y 10 % (peso/peso) de DMSO que habían sido mezclados en el PLGA como se describió en los ejemplos previos. Los primeros termogramas de calor de las dos muestras (Figura 2) son claramente diferentes. El punto de fusión de TMC278 cuando se mezcla DMSO en la matriz es 231 °C y está claramente definido. A diferencia, no se observa un punto de fusión claramente definido para el TMC278 cuando el TMC278 recristalizado se dispersa en el PLGA.

La cristalinidad reducida del TMC278 cuando se recristaliza en DMSO también se refleja en el cambio de la apariencia de los cristales de TMC278 tras el procedimiento de recristalización. La morfología de las partículas de TMC278 en el polvo del fármaco parece compacta y en forma de agujas, pero después del proceso de recristalización las partículas son altamente porosas (Figura 3). Esta morfología porosa se corresponde con un aumento espectacular en el área superficial y por lo tanto un aumento en la cantidad de fármaco que se expone a los medios de disolución y por consiguiente una mayor solubilidad. Para probar este efecto, se probó la solubilidad del TMC278 recristalizado y se comparó con la del TMC278 sin recristalizar y se encontró que era superior a 250x más soluble.

Ejemplo 6: Estudio con diversos posibles agentes de mejora de la liberación

Poli(monooleoilglicérido-co-succinato-co-poli(etilenglicol)) (MGSA-co-PEG).

Se alimentaron 12 g de poli(lactida-co-glicolida) (50/50) en una mezcladora Brabender de 30 cc que se precalentó a 70 °C y con hojas de doble husillo preajustadas a 60 rpm. Posteriormente se añadieron 9 g de MGSA-co-PEG seguido por 9 g de TMC278. Este tensioactivo de polímero estaba a una relación 1:1 de poli(monoestearoilglicérido-co-succinato) y poli(etilenglicol). El número promedio del polietilenglicol usado para preparar el polímero fue 2000 dalton. Una vez que todos los componentes se habían añadido, la temperatura del tazón de mezcla se elevó a 100 °C y el contenido del tazón se dejó mezclar durante 8 minutos adicionales. Se sacaron las muestras mezcladas de la mezcladora, se enfriaron en condiciones ambientales y se alimentaron como trozos pequeños en una mezcladora Daga para extruir hebras para la prueba. La temperatura de Daga se preajustó a 65 °C y la velocidad del husillo se estableció a 100 rpm. El extruido se recogió continuamente como hebras de aproximadamente 2 mm de diámetro.

Se ensayaron muestras del extruido para el contenido de TMC278. Se cortaron cinco muestras, 25 mg de masa, del extruido y se disolvieron en DMSO. El DMSO disolvió por completo todo el extruido. La disolución se analizó usando

un equipo de HPLC Perkin Elmer Serie 200 equipado con una columna Discovery C18 de dimensiones 3,0 mm x 150 mm x 5 micrómetros (s/n 105153-01). La fase móvil del método isocrático consistió en 55 % de agua y 40 % de acetonitrilo, el acetonitrilo también consistió en 0,1 % de ácido fórmico y formiato de amonio 10 mM. La fase móvil se bombeó a 0,4 ml/min, la columna se calentó a 30 °C y el detector se estableció a 288 nm. El contenido promedio de TMC278 en las cinco muestras fue del 30 % (peso/peso) con una desviación estándar del 3 %.

Polisorbato 80

Se premezclaron nueve gramos de Polisorbato 80 con 9 gramos de TMC278 para formar una pasta antes de mezclarse con el polímero. Se alimentaron doce gramos de poli(lactida-co-glicolida) 50/50 en una mezcladora Brabender que se precalentó a 70 °C y con husillos preajustados a 60 rpm. La pasta se añadió al polímero caliente, la temperatura del tazón de mezcla se elevó a 100 °C y los contenidos se mezclaron durante 8 minutos adicionales. La mezcla se raspó fuera de la mezcladora, se enfrió a temperatura ambiente y se extruyó en hebras como se describió en el ejemplo previo. Se ensayaron muestras del extruido para el contenido de TMC278. Se cortaron cinco muestras, 25 mg de masa, del extruido y se disolvieron en DMSO. El DMSO disolvió por completo todo el extruido. La disolución se analizó usando HPLC como se describió anteriormente. El contenido promedio de TMC278 en las cinco muestras fue del 31 % (peso/peso) con una desviación estándar del 0,9 %.

Vitamina E-TPGS

Se alimentaron doce gramos de PLGA 50/50 en la mezcladora Brabender que se precalentó a 70 °C y con una velocidad del husillo preajustada a 60 rpm. Posteriormente se añadieron 9 gramos de vitamina E TPGS al polímero seguido por la adición de 9 gramos de TMC278. Después de que se añadieron todos los componentes al tazón, la temperatura del tazón de mezcla se elevó a 100 °C y los contenidos se dejaron mezclar durante 5 minutos adicionales. La mezcla se raspó fuera de la mezcladora, se enfrió a temperatura ambiente y se extruyó en hebras como se describió en el primer ejemplo. Se ensayaron muestras del extruido para el contenido de TMC278 como se describió anteriormente. Se cortaron cinco muestras, 25 mg de masa, del extruido y se disolvieron en DMSO. El DMSO disolvió por completo todo el extruido. El contenido promedio de TMC278 en las cinco muestras fue del 27 % (peso/peso) con una desviación estándar del 1,4 %.

Dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC)

Se alimentaron 12 g de poli(lactida-co-glicolida) 50/50 se introdujeron en una mezcladora de doble husillo Brabender que se precalentó a 70 °C y 60 rpm. Posteriormente, se añadieron 9 g de DMPC con 9 g de TMC278 al polímero mezclado. La temperatura del tazón de mezcla se elevó a 100 °C y el contenido se dejó mezclar durante 5 minutos adicionales. La mezcla se raspó fuera de la mezcladora, se enfrió a temperatura ambiente y se extruyó en hebras como se describió en el primer ejemplo. Se ensayaron muestras del extruido para el contenido de TMC278 como se describió anteriormente. El contenido promedio de TMC278 en las cinco muestras fue del 19 % (peso/peso) con una desviación estándar del 1,02 %.

Caprolactona-co-carbonato de trimetileno-co-poli(etilenglicol) (Cap-TMC-PEG)

(la descripción de la composición se puede encontrar en el documento US2006/0034797).

Se alimentaron 12 g de poli(lactida-co-glicolida) 50/50 en una mezcladora de doble husillo Brabender que se precalentó a 70 °C y 60 rpm. Posteriormente, se añadieron 9 g de Cap-TMC-PEG seguido de 9 g de TMC278 al polímero calentado y mezclado. La composición de este lote del tensioactivo de polímero fue 1 mol de caprolactona, 1 mol de carbonato de trimetileno y 0,15 moles de poli(etilenglicol). El número promedio de poli(etilenglicol) usado en la síntesis del polímero fue 750. El peso molecular del tensioactivo de polímero, Cap-TMC-PEG, fue 5800 dalton. La temperatura del tazón de mezcla se elevó a 100 °C y el contenido se dejó mezclar durante 5 minutos adicionales. Las muestras mezcladas se sacaron de la mezcladora, se enfriaron a condiciones ambientales y se extruyeron en hebras como se describió en el primer ejemplo. Se ensayaron muestras del extruido para el contenido de TMC278 como se describió anteriormente. El contenido promedio de TMC278 en las cinco muestras fue del 27 % (peso/peso) con una desviación estándar del 0,81%.

F108

Se dispusieron 6 g de PLGA 50/50 se colocaron en un tazón de mezcla de una mezcladora Brabender que se preajustó a 100 °C y 60 rpm. Posteriormente, se añadieron 18 gramos de TMC278 seguido por 6 gramos del polímero F108. La mezcla continuó durante 5 minutos después de que se añadieran todos los componentes. La muestra se sacó de la mezcladora, se enfrió a temperatura ambiente y se introdujo en una mezcladora Daka que se preajustó a 80 °C y 100 rpm. Se ensayaron muestras del extruido para el contenido de TMC278 como se describió anteriormente. El contenido promedio de TMC278 en las cinco muestras fue del 55 % (peso/peso) con una desviación estándar del 5,02 %.

Muestras control compuestas de TMC278 y PLGA 50/50

Se dispusieron 12 g de PLGA 50/50 en un tazón de mezcla de una mezcladora Brabender que se preajustó a 100 °C y 60 rpm. Posteriormente se añadieron 18 g de TMC278. La mezcla continuó durante 5 minutos después de que se añadieran todos los componentes. La muestra se sacó de la mezcladora, se enfrió a temperatura ambiente y se introdujo en una mezcladora Daka que se preajustó a 80 °C y 120 rpm. Se ensayaron muestras del extruido para el contenido de TMC278 como se describió anteriormente. El contenido promedio de TMC278 en las cinco muestras fue del 55 % (peso/peso) con una desviación estándar del 1,6 %.

Se implantaron los diversos implantes de polímero anteriormente descritos en la región escapular de un grupo de 5 ratas macho Sprague-Dawley (250 - 350 gramos) a una dosis respectivas de 80 mg/kg. Se tomaron muestras de sangre de la vena de la cola de cada rata en los grupos 3 horas, 24 horas, 48 horas, 7 días, 14 días, 21 días y 28 días. Después de tomarse la muestra de sangre, se centrifugó para separar el plasma. El TMC278 se extrajo del plasma y se analizó para su contenido. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Niveles en plasma de TMC278 de implantes de polímero que contienen agentes tensioactivos dosificados a 80 mg/kg en un modelo de rata

Tiempo (Días)	MGSA co-PEG	Polisorbato 80	DMPC	CAP-TMC-PEG	F108	Vitamina E TPGS	Control
0,125	4,44	15,82	7,45	9,70	4,20	16,07	1,43
1	1,34	3,50	3,84	3,11	0,68	0,75	0,75
3	0,46	2,29	1,11	0,72	0,5	1,0	0,30
7	0,53	1,39	1,88	0,1	n/a	0,52	n/a
8	n/a	n/a	n/a	n/a	3,59	n/a	0,26
14	0,63	1,83	1,55	0,38	3,56	0,48	0,25
21	0,45	3,37	1,66	0,52	3,25	0,50	0,10
28	0,49	3,37	1,68	0,66	3,60	0,54	0,12
n/a = la muestra no se tomó en ese momento de tiempo							

Los resultados de los experimentos comparando los diversos tensioactivos en cuanto al nivel en plasma de TMC278 indicaron que todos los tensioactivos demostraron un nivel en plasma inicial más alto de TMC278 con respecto a las muestras de control sin un tensioactivo. En realidad, el aumento de dosis usado en este experimento produjo la eliminación del tiempo de retraso incluso en las muestras control, aunque después de alcanzar un máximo en el momento de tiempo de 3 horas se observó una disminución estacionaria en los niveles en plasma para la duración del experimento. El Polisorbato 80 y la vitamina E TPGS se asociaron a los niveles en plasma iniciales más altos de TMC28, ambos aproximadamente 16 ng/ml, sin embargo, solamente el Polisorbato 80 y el F108 fueron capaces de mantener los niveles en plasma más altos de TMC278 durante los 28 días.

Se probaron las muestras de F108, además de los controles, en un estudio previo al estudio que probaba los otros potenciadores ya que hubo un límite al número de animales que podían ser probados simultáneamente. La composición de las muestras en el estudio anterior fue 60 % de TMC278 y 40 % (peso/peso) de PLGA 50/50 en el caso del control y 60 % (peso/peso) de TMC278, 20 % (peso/peso) de F108 y 20 % de PLGA 50/50. A diferencia, las otras muestras de potenciadores prepararon con una concentración más baja (como se indica a continuación) de TMC278. Esto se hizo ya que no fue posible procesar altas cargas de TMC278 para algunos de los otros excipientes. Por tanto, la concentración de TMC278 para las muestras de potenciadores incluidas en el mismo estudio se redujo al 20 - 30 % (peso/peso). La concentración del potenciador aumentó hasta el 30 % peso/peso con el fin de proporcionar la mejor oportunidad posible para que el agente tensioactivo afecte la solubilidad. Curiosamente, incluso a concentraciones más bajas con respecto a los otros potenciadores, el F108 demostró estar entre los mejores elementos para los niveles más altos de TMC278 a largo plazo.

Ejemplo 7: Estudio de esterilización

Para aquellas muestras que se irradiaron bajo una atmósfera de nitrógeno, se siguió el siguiente procedimiento. Se prepararon implantes de polímero que contenían 60 % de TMC278 y 40 % de PLGA 50/50 como se describió anteriormente. Las muestras se colocaron en cubetas Nalgene™ dentro de la antecámara de una caja de guantes con nitrógeno. Se ejecutó un ciclo de vacío automático que consistió de tres purgas a vacío de 8 minutos cada una, seguido por recarga de nitrógeno. Las muestras se transfirieron a la cámara principal y se dejaron equilibrar durante

la noche. Las cubetas se colocaron en bolsas de aluminio y las bolsas se sellaron antes de quitar la caja de guantes con nitrógeno. Se sacaron las muestras de la caja de guantes y se irradiaron como se indica.

5 Aquellas muestras que se irradiaron bajo condiciones ambientales se colocaron en viales y bolsas de aluminio, que se termosellaron bajo condiciones ambientales y se almacenaron a 0 °C hasta que alcanzaron la temperatura. Las muestras que se procesaron a 0 °C se almacenaron a 0 °C. Posteriormente, las muestras se retiraron del entorno del congelador y se colocaron inmediatamente en el irradiador. Tras la irradiación, las muestras se ensayaron para contenido de TMC278. Los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Prueba del efecto de los parámetros de proceso de la irradiación gamma sobre la recuperación de TMC278 de especímenes de polímero

Nivel de exposición (kgy)	Entorno del proceso	Temperatura del proceso	Recuperación de TMC278
25	Nitrógeno	0 °C	90 %
25	Nitrógeno	0 °C	89 %
25	Nitrógeno	Temp ambiente	85 %
25	Nitrógeno	Temp ambiente	78 %
25	Ambiente	Temp ambiente	82 %
25	Ambiente	Temp ambiente	77 %
15	Nitrógeno	Temp ambiente	94 %
15	Nitrógeno	Temp ambiente	105 %
control	N/A	N/A	100 %
control	N/A	N/A	100 %

10 A partir de los datos, puede observarse que el nivel de exposición de irradiación es el factor más significativo en el logro de la recuperación completa de TMC278 de las muestras irradiadas. Solamente el 81 % del TMC278 fue recuperado de las muestras que se irradiaron a 25 kgy (bajo nitrógeno) con respecto al 100 % de recuperación promedio de las muestras irradiadas a 15 kgy (bajo nitrógeno). Para los dos conjuntos de muestras que se irradiaron a 25 kgy a temperatura ambiente, solamente hubo un ligero aumento en la recuperación de las muestras envasadas bajo atmósfera de nitrógeno frente a las muestras envasadas bajo condiciones ambientales. A 25 kgy, la temperatura reducida fue importante en lograr la recuperación completa de TMC278, sin embargo, a 15 kgy, como el 100 % ya se había alcanzado sin temperatura reducida, obviamente, no se requirió la temperatura reducida. Además, las muestras que se expusieron a la irradiación de 15 kgy bajo entorno de nitrógeno se analizaron para impurezas procedentes de la degradación de TMC278. Se usó un espectrómetro de masas DE/AD MS 07 TSQ Quantum para detectar impurezas y los resultados indicaron que no se formaron impurezas nuevas por la irradiación.

25 Se irradiaron muestras que contenían TMC278 y los diversos potenciadores en la preparación para ensayos con animales. Las muestras se irradiaron a 15 kgy en un entorno de nitrógeno y a temperatura ambiente, como se describió anteriormente. Se probaron tres muestras de cada tipo a estas condiciones y se compararon contra un promedio de tres controles (no irradiados) por tipo de muestra. Los resultados se resumen en la Tabla 5. Prácticamente no hubo diferencia entre los lotes irradiados y no irradiados que contenían F108, vitamina E TPGS, Cap-TMC-PEG y MGSA co-PEG. Hay cierta variabilidad entre los lotes irradiados con gamma y los no irradiados con gamma en el caso de aquellos dispositivos que contenían ya sea DMPC o Polisorbato 80, sin embargo, como el error en el proceso de medición es de aproximadamente 5 % no es una diferencia espectacular.

Tabla 5: Porcentaje en peso de TMC278 en muestras irradiadas frente a muestras no irradiadas que contenían tensioactivos

	Contenido promedio de TMC278 - gamma (desviación estándar de la media)	Contenido promedio de TMC278 - no gamma (desviación estándar de la media)
MGSA co-PEG	29,6 % (1,54)	26,7 % (0,89)
Polisorbato 80	35,3 (1,48)	29,0 (0,28)

ES 2 607 107 T3

	Contenido promedio de TMC278 - gamma (desviación estándar de la media)	Contenido promedio de TMC278 - no gamma (desviación estándar de la media)
DMPC	23,3 (8,81)	18,6(0,32)
Cap-TMC-PEG	26,0 (0,22)	25,7 (0,46)
Vitamina E-TPGS	26,6 (0,35)	25,5 (0,7)
F108	61 (1,13)	59,8 (0,64)

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo implantable de una pieza que comprende un polímero biocompatible biodegradable seleccionado de homopolímeros y copolímeros de lactida, glicolida, ε-caprolactona, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona) y carbonato de trimetileno (1,3-dioxan-2-ona) mezclado con rilpivirina en forma de base o como forma de sal farmacéuticamente aceptable y con uno o más agentes potenciadores de la liberación seleccionados del grupo que consiste en poloxámeros, polisorbatos, y una combinación de sulfóxido de dimetilo (DMSO) y poli(vinilpirrolidona) (PVP), en el que el dispositivo contiene del 25 % en peso al 70 % en peso de rilpivirina en forma de base o como forma de sal farmacéuticamente aceptable.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo pesa más de 100 mg.
- 10 3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo pesa más de 500 mg.
4. El dispositivo implantable de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, formado como un cilindro.
5. El dispositivo implantable de la reivindicación 4, que tiene un diámetro que está en el intervalo de 0,5 mm a 4 mm, y una longitud que está en el intervalo de 1,0 cm a 4 cm.
- 15 6. El dispositivo implantable de la reivindicación 4, que tiene un diámetro que está en el intervalo de 1,0 mm a 3,0 mm, y una longitud que está en el intervalo de 1,5 cm a 3,5 cm.
7. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en el que el dispositivo contiene del 25 % en peso al 60 % en peso, o del 40 % en peso al 60 % en peso, o del 50 % en peso al 60 % en peso, de rilpivirina en forma de base o como forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 20 8. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que el polímero biocompatible biodegradable está seleccionado de copolímeros de lactida y glicolida.
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que el polímero biocompatible biodegradable es un copolímero de lactida y glicolida en una relación molar del 50 % al 65 % de lactida al 35 % al 50 % de glicolida.
10. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en el que el agente promotor de la liberación es un poloxámero.
- 25 11. El dispositivo de la reivindicación 10, en el que el agente promotor de la liberación es poloxámero 338.
12. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en el que el dispositivo contiene del 1 % al 40 % en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable, o del 10 % al 30 % en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable, o del 15 % al 25 % en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable, de dicho agente potenciador de la liberación.
- 30 13. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en el que el dispositivo contiene del 10 % al 80 % en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable, o del 10 % al 30 % en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable, o del 15 al 25 % en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable, por ejemplo, 20 % en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable, de dicho polímero biocompatible biodegradable.
- 35 14. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en el que el dispositivo contiene del 15 % al 25 % en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable de polímero biocompatible biodegradable.
15. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en el que, cuando está presente, la cantidad de DMSO está en el intervalo del 3 % al 10 % en peso/peso con respecto al peso total del dispositivo implantable.
- 40 16. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, para su uso en el tratamiento de infección por VIH cuando se administra intermitentemente en un intervalo de tiempo de 2 semanas a 3 meses.
17. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, para su uso en la prevención contra la transmisión del VIH cuando se administra intermitentemente en un intervalo de tiempo de 2 semanas a 3 meses.
18. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en el que la rilpivirina se usa en forma de base.

Figura 1

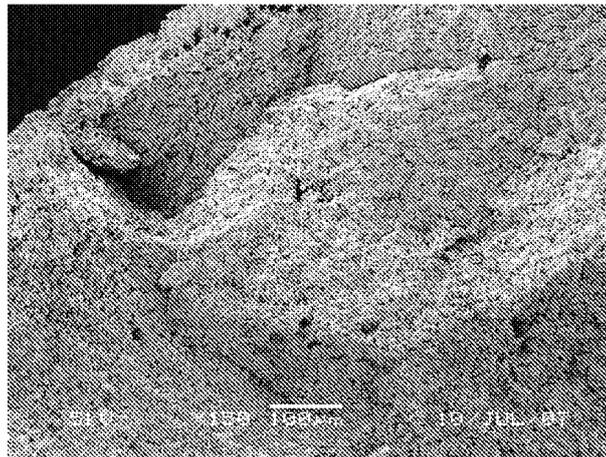
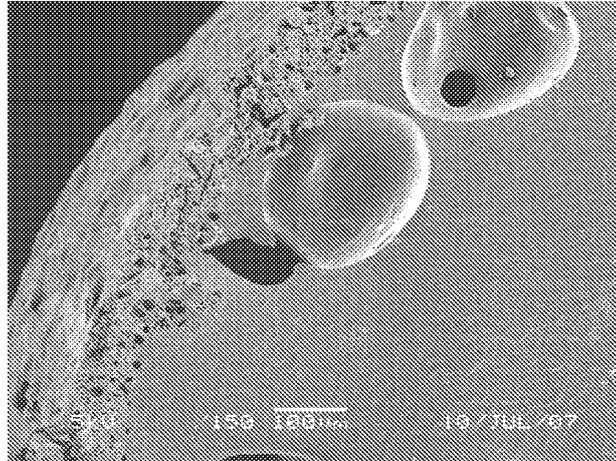


Figura 2

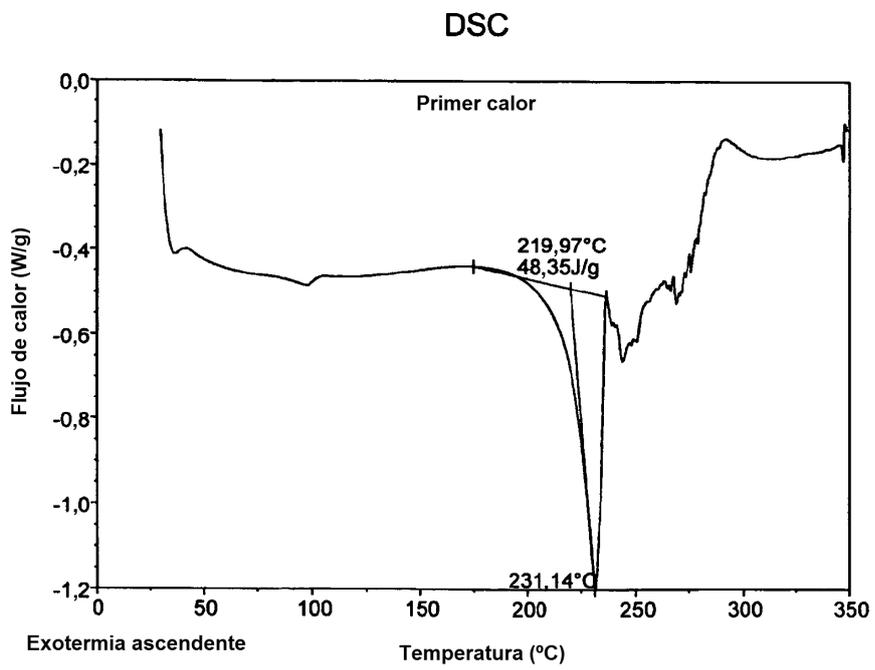
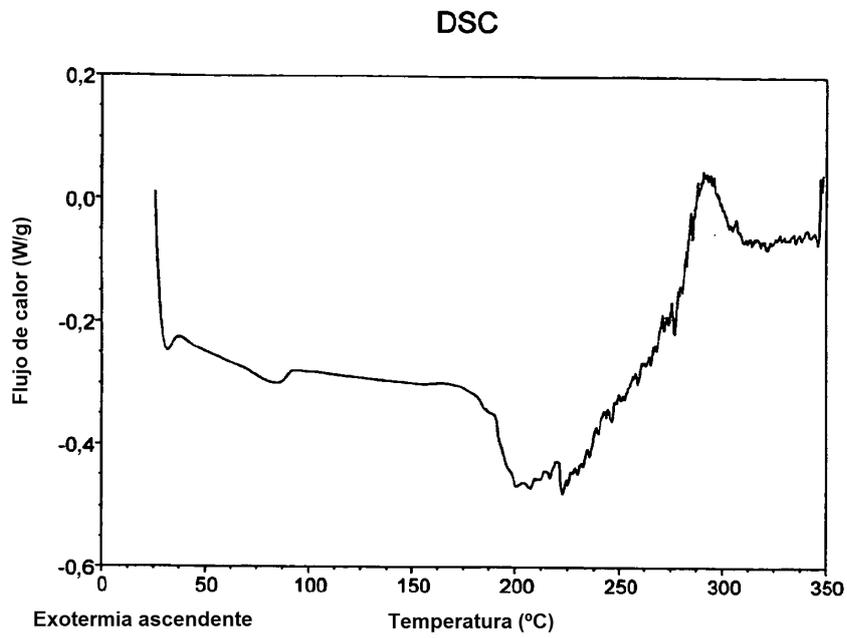


Figura 3

