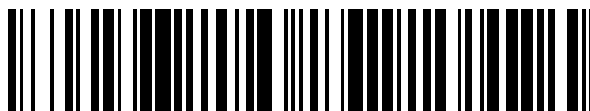


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 068**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 31/505	(2006.01)
A61P 31/18	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2007 PCT/EP2007/056230**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2007 WO07147882**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2007 E 07786802 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2040671**

54 Título: **Suspensiones acuosas de TMC278**

30 Prioridad:

23.06.2006 EP 06115938

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

05.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BAERT, LIEVEN ELVIRE COLETTE;
DRIES, WILLY ALBERT MARIA CARLO;
SCHUELLER, LAURENT BRUNO;
FRANÇOIS, MARC KAREL JOZEF y
VAN REMOORTERE, PETER JOZEF MARIA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 662 068 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

Suspensiones acuosas de TMC278

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración mediante inyección intramuscular o subcutánea, que comprenden micro- o nanopartículas del compuesto INNRT TMC278, suspenso en un vehículo farmacéuticamente aceptable acuoso, y el uso de tales composiciones farmacéuticas en el tratamiento y la profilaxis de infección del VIH.

Antecedentes de la invención

10 El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), conocido como la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sigue siendo un reto médico importante. El VIH es capaz de evadir la presión inmunológica, de adaptarse a una variedad de tipos de células y condiciones de crecimiento y de desarrollar resistencia contra las farmacoterapias actualmente disponibles. Las últimas incluyen inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT), incluyen inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRT), inhibidores nucleotídicos de la retrotranscriptasa (INtRT), inhibidores de la proteasa (IP) del VIH y los inhibidores de fusión más recientes.

15 Aunque son eficaces en suprimir el VIH, cada uno de estos fármacos, cuando se usa solo, se ve cara a cara con la emergencia de mutantes resistentes. Esto condujo a la introducción de terapia de combinación de varios agentes anti-VIH que normalmente tienen un perfil de actividad diferente. En particular, la introducción de "TARGA" (terapia antirretroviral de gran actividad) produjo una mejora sorprendente en la terapia anti-VIH, conduciendo a una espectacular reducción en la morbilidad y mortalidad asociadas al VIH. Las actuales pautas para la terapia antirretroviral recomiendan un régimen de terapia de combinación triple tal incluso para el tratamiento inicial. Sin embargo, ninguna de las farmacoterapias actualmente disponibles es capaz de erradicar completamente el VIH. Incluso TARGA puede hacer frente a la emergencia de resistencia, frecuentemente debido al incumplimiento terapéutico y la no persistencia con terapia antirretroviral. En estos casos, TARGA puede hacerse eficaz nuevamente reemplazando uno de sus componentes por otro de otra clase. Si se aplica correctamente, el tratamiento con combinaciones de TARGA puede suprimir el virus durante muchos años, hasta décadas, a un nivel donde ya no pueda causar el brote de SIDA.

20 Una clase de fármacos para el VIH usados frecuentemente en TARGA es la de los INNRT, varios de los cuales están actualmente en venta y varios otros están en diversas etapas de desarrollo. Un INNRT actualmente en desarrollo es el compuesto 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo, también denominado TMC278. Este compuesto no solo muestra pronunciada actividad contra el VIH natural, sino también contra muchas de sus variantes mutadas. El compuesto TMC278, su actividad farmacológica, además de varios procedimientos para su preparación, se han descrito en el documento WO 03/16306. Diversas formas convencionales de dosificación farmacéuticas, que incluyen comprimidos, cápsulas, gotas, supositorios, disoluciones orales y disoluciones inyectables, se ejemplifican allí.

35 Janssen Paul A. J. et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1901-1909, describen la coordinación multidisciplinar en el descubrimiento de 4-[[4-[[4-(1E)-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

Liversidge Elaine M. et al., Eur. J. Pharm. Sci. 2003, 18, 113-120, describen la reducción de escala a tamaño nanométrico como un enfoque de formulación para compuestos poco solubles en agua.

40 El documento US6.221.400 se refiere a métodos de tratamiento de mamíferos usando formulaciones nanocristalinas de inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

45 Debido a sus propiedades farmacocinéticas y la necesidad de mantener los niveles en plasma por encima de un nivel mínimo, los fármacos anti-VIH actualmente usados requieren la frecuente administración de dosis relativamente altas. El número y/o volumen de formas de dosificación que necesitan ser administradas se denominan comúnmente "número diario de pastillas". Un alto número diario de pastillas no es deseable por muchos motivos, tales como la frecuencia de ingestión, frecuentemente combinada con el inconveniente de tener que tragar grandes formas de dosificación, además de la necesidad de guardar y transportar un gran número o volumen de pastillas. Un alto número diario de pastillas aumenta el riesgo de que los pacientes no tomen sus dosis enteras, dejando así de cumplir la pauta de dosificación prescrita. Además de reducir la eficacia del tratamiento, esto también conduce a la emergencia de resistencia viral. Los problemas asociados a un alto número diario de pastillas son notorios en la terapia anti-VIH, donde un paciente debe tomar un gran número de diferentes agentes anti-VIH.

50 Por tanto, sería deseable proporcionar terapia inhibidora del VIH que redujera número diario de pastillas y así implica la administración de formas de dosificación de tamaño relativamente pequeño y adicionalmente no requiere dosificación frecuente. Sería atractivo proporcionar terapia anti-VIH que implicara la administración de formas de dosificación a intervalos de tiempo largos tales como una semana o más, o incluso un mes o más.

55

5 El VIH nunca puede ser completamente erradicado, de manera que las personas infectadas por el VIH plantean un riesgo continuo de infectar a otros. Después de la infección inicial se necesita un largo tiempo antes del brote de los primeros síntomas del SIDA. Las personas pueden vivir durante años con la infección sin experimentar ningún efecto de él, no siendo así conscientes del riesgo de transferir adicionalmente el virus a otros. La prevención de la transmisión del VIH es, por tanto, crucial. La prevención se basa actualmente en evitar la transmisión por contactos sexuales, en particular usando preservativos en poblaciones en riesgo de ser infectadas, en la cuidadosa monitorización de muestras de sangre para la presencia de VIH y en evitar el contacto con sangre de sujetos potencialmente infectados.

10 A pesar de estas medidas, siempre hay un riesgo inminente de que individuos que están en contacto con personas infectadas con el VIH lleguen a infectarse. Esto en particular es el caso de aquellos que proporcionan cuidado médico a pacientes infectados o pacientes en riesgo de ser infectados, tales como médicos, enfermeras o dentistas. Otro grupo de individuos en riesgo son lactantes amamantados cuya madre está infectada o en riesgo de llegar a infectarse, especialmente en países en desarrollo donde las alternativas a la lactancia materna son menos obvias.

15 Por tanto, existe una necesidad de medios adicionales que proporcionen prevención contra la transmisión del VIH. Hay una necesidad particular de medios de prevención eficaces que sean fáciles de aplicar. El proporcionar tales medios de prevención es otro objeto de la presente invención.

20 Se ha encontrado ahora que el compuesto TMC278 puede formularse en micro- o nanopartículas y que tales formulaciones pueden usarse como formulaciones de liberación prolongada, que pueden encontrar uso en el tratamiento de la infección del VIH, además de en la prevención contra la transmisión del VIH. Las nanopartículas son conocidas en el estado de la técnica, que han sido descritas, por ejemplo, en el documento EPA-0 499 299. Tales partículas tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo de submicrómetros y consisten en partículas de un principio activo cristalino que tiene un modificador superficial adsorbido sobre su superficie. Las nanopartículas se han usado para formular principios activos poco solubles en agua.

25 La invención se refiere además a la intermitente administración de estas formulaciones en micro- o nanopartículas a intervalos de tiempo de una semana o más que producen niveles en plasma que pueden ser suficientes para suprimir el crecimiento del VIH. Esto permite un número reducido de administraciones, siendo así beneficioso en términos de número diario de pastillas y cumplimiento terapéutico del paciente. Las formulaciones en micro- o nanopartículas de TMC278 de la invención pueden, por tanto, ser útiles en el tratamiento a largo plazo de infección del VIH.

30 La administración intermitente de formulaciones en micro- o nanopartículas de TMC278 a intervalos de tiempo de una semana o más produce además niveles en plasma que pueden ser suficientes para proporcionar prevención contra la transmisión del VIH. También en este caso, se requiere un número reducido de administraciones, que nuevamente es ventajoso en términos del número diario de pastillas y el cumplimiento terapéutico del individuo en riesgo de ser infectado.

35 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración por inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de TMC278, una sal, un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica de los mismos, en forma de una suspensión de micro- o nanopartículas que comprende:

40 (a) TMC278, una sal, un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica de los mismos, en forma de micro- o nanopartículas, que tiene un modificador superficial adsorbido a la superficie del mismo; y

(b) un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable; en el que se suspende el principio activo TMC278;

para su uso en el tratamiento a largo plazo de infección del VIH, o para su uso en la prevención a largo plazo de infección del VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH, en la que la composición es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente en un intervalo de tiempo de una semana a dos años.

45 La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica como se especificó anteriormente o en lo sucesivo, para la fabricación de un medicamento para tratar infección del VIH. En una realización, la composición es para el tratamiento a largo plazo de infección del VIH.

50 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se especificó anteriormente o en lo sucesivo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento a largo plazo de un sujeto infectado por el VIH, para administración por inyección intramuscular o subcutánea, en la que la composición se administra o va a administrarse intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o una semana a dos años.

55 La invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica como se especificó anteriormente o como se especifica adicionalmente en lo sucesivo para la fabricación de un medicamento para la prevención de la infección del VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH.

La presente invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica como se especificó anteriormente o como se especifica adicionalmente en lo sucesivo, para la fabricación de un medicamento para la prevención a largo plazo de infección del VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH, en la que la composición se administra o va a administrarse intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año o una semana a dos años.

En una realización, la invención se refiere a un uso como se especificó en el presente documento, en el que la composición farmacéutica se administra o va a administrarse a un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un mes, o en el intervalo de un mes a tres meses, o en el intervalo de tres meses a seis meses, o en el intervalo de seis meses a doce meses, o en el intervalo de 12 meses a 24 meses.

En otra realización, la invención se refiere a un uso como se especificó en el presente documento, en el que la composición farmacéutica se administra o va a administrarse una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada tres meses.

Composiciones farmacéuticas adicionales, además de usos para la fabricación de medicamentos basados en estas composiciones, se describirán en lo sucesivo y se indica que son parte de la presente invención.

15 Descripción detallada de la invención

El compuesto usado en la invención es el compuesto TMC278 (también denominado R278474 o rilpivirina) o 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

Puede usarse TMC278 en forma de base o como una forma de sal de adición farmacéuticamente aceptable adecuada, tal como una forma de sal de adición de ácido. Las sales de adición farmacéuticamente aceptables pretenden comprender las formas de sal no tóxicas terapéuticamente activas. Las formas de sal de adición de ácido pueden obtenerse tratando la forma de base con ácidos apropiados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. En una realización, el principio activo TMC278 usado es la forma de base de TMC278.

El término "sal de adición" también comprende hidratos farmacéuticamente aceptables y formas de adición de disolvente que el compuesto TMC278 es capaz de formar. Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

TMC278 se produce en formas estereoisoméricas, más en particular como formas isoméricas E y Z. Ambos isómeros pueden usarse en la presente invención. Siempre que se hace referencia en el presente documento a TMC278, se indica que se incluye la forma E o Z, además de cualquier mezcla de ambas formas. Una forma preferida de TMC278 para su uso en la invención es el isómero E, es decir, (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo, que puede denominarse E-TMC278. También puede usarse el isómero Z de TMC278, es decir, (Z)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo, que puede denominarse Z-TMC278.

Siempre que se hace referencia en el presente documento a la forma E de TMC278 (es decir, E-TMC278), se indica que está comprendido el isómero E puro o cualquier mezcla isomérica de las formas E y Z en las que la forma E está predominantemente presente, es decir, una mezcla isomérica que contiene más del 50 % o en particular más del 80 % de la forma E, o incluso más del 90 % de la forma E. Es de particular interés la forma E sustancialmente libre de la forma Z. Sustancialmente libre en este contexto se refiere a mezclas de E-Z sin o casi sin forma Z, por ejemplo, mezclas isoméricas que contienen tanto como el 90 %, en particular el 95 % o incluso el 98 % o el 99 % de la forma E. Igualmente, siempre que se hace referencia en el presente documento a la forma Z de TMC278 (es decir, Z-TMC278), se indica que está comprendido el isómero Z puro o cualquier mezcla isomérica de las formas Z e y E en la que la forma Z está predominantemente presente, es decir, una mezcla isomérica que contiene más del 50 % o en particular más del 80 % de la forma Z, o incluso más del 90 % de la forma Z. También puede usarse la forma Z sustancialmente libre de la forma E. Sustancialmente libre en este contexto se refiere a mezclas de E-Z sin o casi sin forma E, por ejemplo, mezclas isoméricas que contienen tanto como el 90 %, en particular el 95 % o incluso el 98 % o el 99 % de la forma Z. En una realización, el principio activo TMC278 usado es la forma E de TMC278, en particular la forma E de base de TMC278.

También pretenden incluirse para su uso en la presente invención las sales de las formas estereoisoméricas de TMC278, en particular las sales mencionadas anteriormente de Z-TMC278 o de E-TMC278.

Siempre que se use en el presente documento, el término "TMC278" se refiere también a la forma de base como cualquier sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, y también a las formas estereoisoméricas de TMC278, además de cualquier sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dichas formas estereoisoméricas. En particular, el término "TMC278" se refiere al isómero E de TMC278, además de a sus

sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. El término "TMC278" puede también referirse a la forma de base del isómero E de TMC278.

5 Se ha encontrado que las propiedades fisicoquímicas de TMC278 permiten la fabricación de suspensiones de micro- o nanopartículas que tienen propiedades farmacocinéticas únicas y así pueden usarse para el tratamiento a largo plazo de infección del VIH, además de en la prevención a largo plazo de infección del VIH y para este fin solo se requiere un número limitado de administraciones de fármaco. Esto es beneficioso en términos del número diario de pastillas, además del cumplimiento del paciente con la pauta de dosis recetada.

10 Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento de la infección del VIH" se refiere al tratamiento de un sujeto que está infectado por el VIH. El término "tratamiento de la infección del VIH" también se refiere al tratamiento de enfermedades asociadas a la infección del VIH, por ejemplo SIDA, u otras afecciones asociadas a la infección del VIH que incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización progresiva, produciendo demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación, y afecciones adicionales donde la infección del VIH también se ha asociado a, tales como neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (LGP) y complejo relacionado con el SIDA (CRS).

15 El término "prevención de la infección del VIH" se refiere a la prevención o evitación de que un sujeto llegue a infectarse con el VIH. La fuente de infección puede ser diversa, un material que contiene VIH, en particular un líquido corporal que contiene VIH tal como sangre o esperma, u otro sujeto que está infectado por el VIH. La prevención de la infección del VIH se refiere a la prevención de la transmisión del virus del material que contiene el VIH o del individuo infectado por el VIH a una persona no infectada, o se refiere a la prevención de que el virus entre en el cuerpo de una persona no infectada. La transmisión del virus del VIH puede ser por cualquier causa conocida de la transferencia del VIH, tal como por transmisión sexual o por contacto con sangre de un sujeto infectado, por ejemplo personal médico que proporciona cuidado a sujetos infectados. La transferencia del VIH también puede producirse por contacto con la sangre infectada con el VIH, por ejemplo, cuando se manipulan muestras de sangre o con transfusión de sangre. También puede ser por contacto con células infectadas, por ejemplo cuando que llevan a cabo experimentos de laboratorio con las células infectadas con el VIH.

20 Los términos "tratamiento de la infección del VIH", "terapia anti-VIH", además de términos similares, se refieren a un tratamiento por el que se reduce la carga viral del VIH (representada como el número de copias de ARN viral en un volumen de suero especificado). Cuanto más eficaz sea el tratamiento, más baja será la carga viral. Preferentemente, la carga viral debe reducirse a niveles tan bajos como sea posible, por ejemplo 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, si es posible por debajo del límite de detección del virus. Reducciones de la carga viral de uno, dos o incluso tres órdenes de magnitud (por ejemplo, una reducción en el orden de aproximadamente 10 a aproximadamente 10^2 , o más, tal como aproximadamente 10^3) son una indicación de la eficacia del tratamiento. Otro parámetro para medir la eficacia del tratamiento anti-VIH es la cifra de CD4, que en adultos normales oscila de 500 a 1500 células por μl . Cifras de CD4 reducidas son una indicación de la infección del VIH y una vez por debajo de aproximadamente 200 células por μl , el SIDA puede desarrollarse. Un aumento de la cifra de CD4, por ejemplo con aproximadamente 50, 100, 200 o más células por μl , también es una indicación de la eficacia del tratamiento anti-VIH. La cifra de CD4 en particular debe aumentarse a un nivel por encima de aproximadamente 200 células por μl , o por encima de aproximadamente 350 células por μl . La carga viral o cifra de CD4, o ambos, puede usarse para diagnosticar el grado de infección del VIH.

30 Los términos "tratamiento eficaz del VIH", y términos similares, se refieren a que el tratamiento reduce la carga viral, o aumenta la cifra de CD4, o ambos, como se ha descrito anteriormente. Los términos "prevención eficaz del VIH", y términos similares, se refieren a aquella situación donde hay una disminución en el número relativo de sujetos recién infectados en una población en contacto con una fuente de infección del VIH, tal como un material que contiene VIH, o un sujeto infectado por el VIH. La prevención eficaz puede medirse, por ejemplo, midiendo en una población mixta de individuos infectados por el VIH y no infectados, si hay una disminución del número relativo de individuos recién infectados, cuando se compara con los individuos no infectados tratados con una composición farmacéutica de la invención, e individuos no infectados no tratados. Esta disminución puede medirse por análisis estadístico de los números de individuos infectados y no infectados en una población dada con el tiempo.

40 Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz", "una cantidad, eficaz en prevenir la infección del VIH", y términos similares, se refieren a cantidades del principio activo TMC278 que producen niveles de plasma sanguíneo eficaces. Con "niveles de plasma sanguíneo eficaces" se indica aquellos niveles en plasma sanguíneo del inhibidor del VIH TMC278 que proporcionan tratamiento eficaz o prevención eficaz de la infección del VIH.

El término "sujeto" se refiere en particular a un ser humano.

55 El término "micro- o nanopartículas" se refiere a partículas en el intervalo de micrómetros o nanómetros. El tamaño de las partículas debe ser inferior a un tamaño máximo por encima del cual la administración por inyección subcutánea o intramuscular llega a alterarse o incluso ya no es posible. Dicho tamaño máximo depende, por ejemplo, de las limitaciones impuestas por el diámetro de la aguja o por las reacciones adversas del cuerpo a

grandes partículas, o ambos. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden TMC278 en forma de nanopartículas.

El tamaño de partícula efectivo promedio de las micro- o nanopartículas de la presente invención puede ser inferior a aproximadamente 50 μm , o inferior a aproximadamente 20 μm , o inferior a aproximadamente 10 μm , o inferior a aproximadamente 1000 nm, o inferior a aproximadamente 500 nm, o inferior a aproximadamente 400 nm, o inferior a aproximadamente 300 nm, o inferior a aproximadamente 200 nm. El límite inferior del tamaño de partícula efectivo promedio puede ser bajo, por ejemplo de tan solo aproximadamente 100 nm o de tan solo aproximadamente 50 nm. En una realización, el tamaño de partícula efectivo promedio está en el intervalo de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 50 μm , o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 20 μm , o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 10 μm , o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 1000 nm, aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 400 nm, o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 300 nm, o aproximadamente 50 nm a aproximadamente 250 nm, o aproximadamente 100 nm a aproximadamente 250 nm, o aproximadamente 150 nm a aproximadamente 220 nm, o 100 a 200 nm, o aproximadamente 150 nm a aproximadamente 200 nm, por ejemplo aproximadamente 130 nm, o aproximadamente 150 nm.

Como se usa en el presente documento, el término tamaño de partícula efectivo promedio tiene su significado convencional como es conocido para el experto en la materia y puede medirse por técnicas de medición del tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento por flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación fotónica, difracción láser o centrifugación en discos. Los tamaños de partícula efectivos promedio mencionados en el presente documento pueden relacionarse con distribuciones de volumen de las partículas. En ese caso, por "un tamaño de partícula efectivo promedio inferior a aproximadamente 50 μm " se indica que al menos el 50 % del volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior al efectivo promedio de 50 μm , y lo mismo se aplica a los otros tamaños de partícula efectivos mencionados. En un modo similar, los tamaños de partícula efectivos promedio pueden relacionarse con las distribuciones de peso de las partículas, pero normalmente esto producirá el mismo valor o aproximadamente el mismo para el tamaño de partícula efectivo promedio.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan la liberación del principio activo TMC278 durante un periodo de tiempo prolongado y, por tanto, también pueden denominarse composiciones de liberación sostenida o retardada. Después de la administración, las composiciones de la invención permanecen en el cuerpo y liberan constantemente TMC278, manteniendo tales niveles de este principio activo en el sistema del paciente durante un periodo prolongado de tiempo, proporcionándose así, durante dicho periodo, terapia anti-VIH o prevención de la infección del VIH. Debido al hecho de que las composiciones farmacéuticas de la invención permanecen en el cuerpo y liberan constantemente TMC278, pueden denominarse composiciones farmacéuticas adecuadas como formulaciones de liberación prolongada.

Como se usa en el presente documento con el término "periodo de tiempo prolongado", se indica un término (o periodo de tiempo) que puede estar en el intervalo de una semana hasta un año o hasta dos años, o un término en el intervalo de una a dos semanas, o dos a tres semanas, o tres a cuatro semanas, o un término en el intervalo de uno a dos meses, o dos a tres meses, o tres a cuatro meses, o tres a seis meses, o seis meses a 12 meses, o 12 meses a 24 meses, o un término que está en el intervalo de varios días, por ejemplo 7, 10 o 12 días, o varias semanas, por ejemplo 2, 3 o 4 semanas, o un mes, o varios meses, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o seis meses o incluso más, por ejemplo 7, 8, 9 o 12 meses.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden aplicarse en el tratamiento a largo plazo o la prevención a largo plazo de infección del VIH, o con otras palabras, pueden usarse en el tratamiento de la infección del VIH, o en la prevención de la infección del VIH, durante un periodo de tiempo prolongado. Las composiciones de la invención son eficaces en terapia anti-VIH o en la prevención de la infección del VIH durante un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo durante al menos aproximadamente una semana o más, o durante aproximadamente 1 mes o más. Por la expresión "eficaces durante al menos aproximadamente una semana o más", se indica que el nivel en plasma del principio activo, TMC278, debe estar por encima de un valor umbral. En caso de aplicación terapéutica, dicho valor umbral es el nivel en plasma más bajo al que TMC278 proporciona tratamiento eficaz de la infección del VIH. En caso de aplicación en la prevención de la infección del VIH, dicho valor umbral es el nivel en plasma más bajo al que TMC278 es eficaz en prevenir la transmisión de la infección del VIH.

Con "a largo plazo", por ejemplo como se usa en relación con "prevención a largo plazo de la infección del VIH" o "tratamiento a largo plazo de la infección del VIH", o terminología similar, se indican términos que pueden estar en el intervalo de una semana hasta un año o hasta dos años. En particular, en el caso de tratamiento de la infección del VIH, tales términos serán largos, en el orden de uno a dos años. Tales términos también pueden ser relativamente cortos, en particular en el caso de prevención. Términos más cortos son aquellos de varios días, por ejemplo 7, 10 o 12 días, o varias semanas, por ejemplo 2, 3 o 4 semanas, o un mes, o varios meses, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o seis meses o incluso más, por ejemplo 7, 8, 9 o 12 meses. En una realización, los métodos y usos según la presente invención son para la prevención de la infección del VIH durante un mes, o varios meses, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o seis meses o incluso más, por ejemplo 7, 8, 9 o 12 meses.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en diversos intervalos de tiempo. Cuando se usan en la prevención de la infección del VIH, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse solo una vez o un número limitado de veces tal como dos veces, tres, cuatro, cinco o seis veces, o más. Esto puede ser recomendable donde se requiera prevención durante un periodo de tiempo limitado, tal como el periodo durante el que hay un riesgo de infección.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en los intervalos de tiempo mencionados anteriormente, tal como en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un mes, o en el intervalo de un mes a tres meses, o en el intervalo de tres meses a seis meses, o en el intervalo de seis meses a doce meses. En una realización, la composición farmacéutica puede administrarse una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada tres meses. En otra realización, el intervalo de tiempo está en el intervalo de una a dos semanas, o dos a tres semanas, o tres a cuatro semanas, o el intervalo de tiempo está en el intervalo de uno a dos meses, o dos a tres meses, o tres a cuatro meses, o tres a seis meses, o seis meses a 12 meses, o 12 meses a 24 meses. El intervalo de tiempo puede ser al menos una semana, pero también puede ser varias semanas, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o 6 semanas, o en intervalos de tiempo de un mes, o de varios meses, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o 6 meses o incluso más, por ejemplo 7, 8, 9 o 12 meses. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran en un intervalo de tiempo de uno, dos o tres meses. Estos periodos más largos entre cada administración de las composiciones farmacéuticas de la invención proporcionan además mejoras en términos del número diario de pastillas y cumplimiento. Para mejorar además el cumplimiento, pueden dársele instrucciones a los pacientes para tomar sus medicación en un cierto día de la semana, donde la composición se administra en un programa semanal, o en un cierto día del mes en caso de un programa mensual.

La longitud de los intervalos de tiempo entre cada administración de una composición de la presente invención puede variar. Por ejemplo, dichos intervalos de tiempo pueden seleccionarse en función de los niveles en plasma sanguíneo. Los intervalos pueden ser más cortos donde los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 se consideren demasiado bajos, por ejemplo cuando éstos se aproximan al nivel en plasma sanguíneo mínimo especificado en lo sucesivo. Los intervalos pueden ser más largos donde los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 se consideren demasiado altos. En una realización, las composiciones de la invención se administran a intervalos iguales de tiempo. Las composiciones pueden administrarse sin ninguna administración adicional intermedia, o con otras palabras, las composiciones pueden administrarse en momentos particulares en el tiempo separados entre sí por un periodo de tiempo de longitud variable o igual, por ejemplo un periodo de tiempo de al menos una semana, o cualquier otro periodo de tiempo especificado en el presente documento, durante el que no se administra TMC278 adicional. El tener intervalos de tiempo de la misma longitud tiene la ventaja de que el programa de administración es simple, por ejemplo, la administración tiene lugar el mismo día en la semana, o el mismo día en el mes. Tal programa de administración implica, por tanto, "número diario de pastillas" limitado, contribuyendo así beneficiosamente al cumplimiento del paciente con la pauta de dosificación recetada.

La concentración (o "C") de TMC278 en el plasma sanguíneo de un sujeto tratado con el mismo se expresa generalmente como masa por unidad de volumen, normalmente nanogramos por mililitro (ng/ml). Por comodidad, esta concentración puede denominarse en el presente documento "concentración de fármaco en plasma sanguíneo" o "concentración en plasma sanguíneo".

La dosis (o cantidad) de TMC278 administrada depende de la cantidad de TMC278 en las composiciones farmacéuticas de la invención, o de la cantidad de una composición dada que se administra. Donde se desean niveles en plasma sanguíneo más altos, pueden administrarse cualquiera o ambos de una composición de concentración de TMC278 más alta, o más de una composición dada. Esto se aplica a la inversa si se desean niveles en plasma más bajos. También puede seleccionarse una combinación de intervalos de tiempo variables y dosificación variable para obtener ciertos niveles en plasma sanguíneo según se desee.

La dosis (o cantidad) de TMC278 administrada también depende de la frecuencia de las administraciones (es decir, el intervalo de tiempo entre cada administración). Normalmente, la dosis será más alta donde las administraciones sean menos frecuentes. Todos estos parámetros pueden usarse para dirigir los niveles en plasma sanguíneo a valores deseados

La pauta de dosificación también depende de si se prevé la prevención o el tratamiento de la infección del VIH. En caso de terapia, la dosis de TMC278 administrada o la frecuencia de dosificación, o ambos, se seleccionan de manera que la concentración en plasma sanguíneo de TMC278 se mantenga por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo. El término "nivel en plasma sanguíneo mínimo" (o C_{min}) en este contexto se refiere al nivel en plasma sanguíneo de TMC278 que proporciona tratamiento eficaz del VIH. En particular, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene a un nivel por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo de aproximadamente 10 ng/ml, o por encima de aproximadamente 15 ng/ml, o por encima de aproximadamente 20 ng/ml, o por encima de aproximadamente 40 ng/ml. El nivel en plasma sanguíneo de TMC278 puede mantenerse por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo que es más alto, por ejemplo por encima de aproximadamente 50 ng/ml, o por encima de aproximadamente 90 ng/ml, o por encima de aproximadamente 270 ng/ml, o por encima de aproximadamente 540 ng/ml. En una realización, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene por encima de un nivel de aproximadamente 13,5 ng/ml, o se mantiene por encima de un nivel de aproximadamente 20 ng/ml, o el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 puede mantenerse dentro de ciertos intervalos, en particular

intervalos a partir de un nivel en plasma sanguíneo mínimo seleccionados de aquellos mencionados anteriormente y que terminan en niveles en plasma sanguíneo más altos seleccionados de aquellos mencionados anteriormente y seleccionados de 500 ng/ml y 1000 ng/ml (por ejemplo, de 10 a 15, 10 a 20, 10 a 40, etc., o de 15 a 20, o 15 a 40, o 15 a 90, etc., o 20 a 40, 20 a 90, o 20 a 270, etc., o 40 a 90, 40 a 270, o 40-540, etc., cada momento de aproximadamente el valor indicado en ng/ml a aproximadamente el valor indicado en ng/ml). En una realización, dicho intervalo es de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 20 a aproximadamente 90, de 90 a 270, de 270 a 540, de 540 a 1000, cada momento de aproximadamente el valor indicado en ng/ml a aproximadamente el valor indicado en ng/ml.

Los niveles en plasma de TMC278 deben mantenerse por encima de los niveles en plasma sanguíneo mínimos anteriormente mencionados debido a que a niveles más bajos el virus ya no puede ser suficientemente suprimido, de manera que puede multiplicarse con el riesgo adicional de la emergencia de mutaciones.

En el caso de la prevención del VIH, el término "nivel en plasma sanguíneo mínimo" (o C_{\min}) se refiere al nivel en plasma sanguíneo más bajo de TMC278 que proporciona prevención eficaz de la infección del VIH. En el caso de transmisión del VIH de un material que contiene VIH o de un sujeto infectado por el VIH a un sujeto no infectado por el VIH, éste es el nivel en plasma sanguíneo más bajo que es eficaz en inhibir dicha transmisión.

En particular, en el caso de la prevención del VIH, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 puede mantenerse a un nivel por encima de un nivel en plasma sanguíneo mínimo mencionado anteriormente en relación con la terapia. Sin embargo, en la prevención, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 puede mantenerse a un nivel más bajo, por ejemplo a un nivel por encima de aproximadamente 4 ng/ml, o aproximadamente 5 ng/ml, o aproximadamente 8 ng/ml. Los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 deben mantenerse preferentemente por encima de estos niveles en plasma sanguíneo mínimos debido a que a niveles más bajos el fármaco ya no puede ser eficaz, aumentando así el riesgo de transmisión de la infección del VIH. Los niveles en plasma de TMC278 pueden mantenerse a niveles algo más altos para tener un margen de seguridad. Tales niveles más altos empiezan de aproximadamente 50 ng/ml o más. El nivel en plasma sanguíneo de TMC278 puede mantenerse a un nivel que está en los intervalos mencionados anteriormente en relación con la terapia, pero donde los límites inferiores incluyen los niveles en plasma sanguíneo de aproximadamente 4 ng/ml, o aproximadamente 5 ng/ml, o aproximadamente 8 ng/ml.

Una ventaja de TMC278 es que puede usarse hasta niveles en plasma sanguíneo relativamente altos sin efectos secundarios significativos. Las concentraciones plasmáticas de TMC278 pueden alcanzar niveles relativamente altos, pero al igual que con cualquier fármaco, no debe superarse un nivel en plasma máximo (o C_{\max}), que es el nivel en plasma sanguíneo donde TMC278 produce efectos secundarios significativos. Como se usa en el presente documento, el término "efectos secundarios significativos" significa que los efectos secundarios están presentes en una población relevante de pacientes a un grado tal que los efectos secundarios afectan al funcionamiento normal de los pacientes. La C_{\max} para TMC278 puede determinarse a partir de la extrapolación de los datos de prueba en ensayos celulares o a partir de la evaluación de pruebas clínicas y preferentemente no debe superar un valor de aproximadamente 500 ng/ml o 1000 ng/ml. En una realización, la cantidad y la frecuencia de administraciones de TMC278 que va a administrarse están seleccionadas de forma que las concentraciones en plasma sanguíneo se mantengan durante un largo plazo a un nivel comprendido entre un nivel en plasma máximo (o C_{\max} como se especificó anteriormente) y un nivel en plasma sanguíneo mínimo (o C_{\min} como se especificó anteriormente).

En ciertos casos puede desearse mantener los niveles en plasma de TMC278 a niveles relativamente bajos, por ejemplo tan próximo como sea posible a los niveles en plasma sanguíneo mínimos especificados en el presente documento. Esto permitirá reducir la frecuencia de las administraciones y/o la cantidad de TMC278 administrado con cada administración. También permitirán evitar efectos secundarios no deseables, que contribuirán a la aceptación de las formas de dosificación en la mayoría de los grupos de población elegidos que son personas sanas en riesgo de ser infectadas y, por tanto, son menos propensas a tolerar los efectos secundarios. Los niveles en plasma de TMC278 pueden mantenerse a niveles relativamente bajos en el caso de prevención. Una realización se refiere a usos o métodos para la prevención de la infección del VIH, como se especificó anteriormente o en lo sucesivo, en los que el nivel en plasma sanguíneo mínimo de TMC278 es como se especificó en el presente documento y el nivel en plasma sanguíneo máximo es aproximadamente igual al nivel en plasma sanguíneo más bajo que hace que el inhibidor de RT actúe terapéuticamente, también como se especificó en el presente documento.

En otras realizaciones, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene a un nivel por debajo de un nivel en plasma sanguíneo máximo más bajo de aproximadamente 10 ng/ml, más en particular aproximadamente 15 ng/ml, adicionalmente en particular aproximadamente 20 ng/ml, todavía más en particular aproximadamente 40 ng/ml. En una realización particular, el nivel en plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene por debajo de un nivel de aproximadamente 13,5 ng/ml. En una realización, el nivel en plasma de TMC 278 se mantiene en un intervalo del nivel en sangre máximo más bajo especificado anteriormente, y los niveles en plasma sanguíneo mínimos mencionados en relación con la prevención. Por ejemplo, los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 se mantienen por debajo de aproximadamente 10 ng/ml y por encima de un nivel mínimo de aproximadamente 4 ng/ml.

En otros casos puede desearse mantener los niveles en plasma de TMC278 a niveles relativamente más altos, por ejemplo donde hay un alto riesgo de infección y dosis más frecuentes y/o más altas no son un problema. En estos

casos, el nivel en plasma sanguíneo mínimo puede ser igual al nivel en plasma sanguíneo más bajo de TMC278 que proporciona tratamiento eficaz del VIH, tal como los niveles específicos mencionados en el presente documento.

5 En el caso de prevención, la dosis que va a administrarse debe calcularse basándose en aproximadamente 0,2 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, o 0,5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, o de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, o aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 5 mg/día, por ejemplo aproximadamente 3 mg/día. Esto se corresponde con una dosis semanal de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 350 mg, en particular de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 350 mg, en particular de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 70 mg, o aproximadamente 14 mg a aproximadamente 35 mg, por ejemplo aproximadamente 35 mg, o con una dosis mensual de 6 mg a aproximadamente 3000 mg, en particular aproximadamente 15 mg a aproximadamente 1.500 mg, más en particular de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 60 mg a aproximadamente 150 mg, por ejemplo aproximadamente 150 mg. Dosis para otras pautas de dosificación pueden ser fácilmente calculadas multiplicando la dosis diaria con el número de días entre cada administración.

15 En el caso de terapia, la dosis que va a administrarse debe ser algo más alta y debe calcularse basándose en aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, o de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, o de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, o aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, por ejemplo aproximadamente 15 mg/día. Las dosis semanales o mensuales correspondientes pueden calcularse como se expone anteriormente. Para aplicaciones en prevención, la dosis puede ser más baja, aunque puede usarse la misma dosificación que para aplicaciones terapéuticas.

20 Se ha encontrado que, una vez administrado, los niveles en plasma sanguíneo de TMC278 son más o menos estables, es decir, fluctúan dentro de márgenes limitados. Se ha encontrado que los niveles en plasma sanguíneo se acercan más o menos al modo de estado estacionario o se aproximan más o menos a la velocidad de liberación de orden cero durante un periodo de tiempo prolongado. Por "estado estacionario" se indica la condición en la que la cantidad de fármaco presente en el plasma sanguíneo de un sujeto permanece a más o menos el mismo nivel durante un periodo de tiempo prolongado. Los niveles en plasma de TMC278 generalmente no muestran ninguna disminución inferior al nivel en plasma mínimo al que el fármaco es eficaz. El término "permanece a más o menos el mismo nivel" no excluye que pueda haber pequeñas fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas dentro de un intervalo aceptable, por ejemplo, fluctuaciones dentro de un intervalo de aproximadamente +/- 30 %, o aproximadamente +/- 20 %, o aproximadamente +/- 10 %, o aproximadamente +/- 10 %.

30 En algunos casos, puede haber un pico de concentración plasmática inicial después de la administración, después del cual los niveles en plasma logran un "estado estacionario", como se menciona en lo sucesivo.

35 Las composiciones de la invención muestran buena tolerancia local y facilidad de administración. La buena tolerancia local se refiere a irritación e inflamación mínima en el sitio de inyección; facilidad de administración se refiere al tamaño de la aguja y la longitud de tiempo requerida para administrar una dosis de una formulación de fármaco particular. Además, las composiciones de la invención muestran buena estabilidad y tienen una estabilidad en almacén aceptable.

Las micro- o nanopartículas de la presente invención tienen un modificador superficial adsorbido sobre la superficie de las mismas. La función del modificador superficial es actuar de agente humectante, además de estabilizador de la suspensión coloidal.

40 En una realización, las micro- o nanopartículas en las composiciones de la invención comprenden principalmente TMC278 cristalino o una sal del mismo; y el modificador superficial, cuya cantidad combinada puede al menos comprender aproximadamente 50 %, o al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 99 % de las micro- o nano partículas.

45 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración por inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de TMC278, o un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica de los mismos, en forma de una suspensión de partículas que consiste esencialmente en:

(1) TMC278, o un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica de los mismos en forma de micro- o nanopartículas, que tiene un modificador superficial adsorbido a la superficie del mismo; y

50 (2) un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable; en el que el principio activo se suspende;

para su uso en el tratamiento a largo plazo de infección del VIH, o para su uso en la prevención a largo plazo de infección del VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH, en la que la composición es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente en un intervalo de tiempo de una semana a dos años.

55 Pueden seleccionarse modificadores superficiales adecuados de excipiente farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos, que incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Modificadores superficiales particulares incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos. Ejemplos representativos de

modificadores superficiales incluyen gelatina, caseína, lecitina, sales de fosfolípidos negativamente cargados o la forma de ácido de los mismos (tales como fosfatidilglicerol, fosfatidilinosito, fosfatidilserina, ácido fosfático, y sus sales tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sus sales de sodio, por ejemplo fosfatidilglicerol sódico de huevo, tal como el producto disponible con el nombre comercial Lipoid™ EPG), goma arábiga, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, alquil éteres de polioxietileno, por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000, derivados de aceite de ricino con polioxietileno; estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa sódica, sales biliares tales como taurocolato de sodio, desoxitaurocolato de sodio, desoxicolato de sodio; metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, aluminato-silicato de magnesio, poli(alcohol vinílico) (PVA), poloxámeros, tales como Pluronic™ F68, F108 y F127 que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; tiloxapol; Vitamin E-TGPS (succinato de α -tocoferilpolietilenglicol, en particular succinato de α -tocoferilpolietilenglicol 1000); poloxaminas, tales como Tetronic™ 908 (T908) que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina; dextrano; lecitina; éster dioctílico de ácido sulfosuccínico de sodio tal como los productos comercializados con el nombre comercial Aerosol OT™ (AOT); laurilsulfato de sodio (Duponol™ P); sulfonato de alquil aril poliéter disponible con el nombre comercial Triton™ X-200; ésteres de polioxietilensorbitano de ácidos grasos (Tweens™ 20, 40, 60 y 80); ésteres de sorbitano de ácidos grasos (Span™ 20, 40, 60 y 80 o Arlacel™ 20, 40, 60 y 80); polietilenglicoles (tales como aquellos comercializados con el nombre comercial Carbowax™ 3550 y 934); mezclas de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa tales como el producto disponible con el nombre comercial Crodesta™ F110 o Crodesta™ SL-40; cloruro de hexildeciltrimetilamonio (CTAC); polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden usarse dos o más modificadores superficiales en combinación.

Modificadores superficiales particulares están seleccionados de poloxámeros, succinatos de α -tocoferilpolietilenglicol, ésteres de polioxietilensorbitano de ácidos grasos, y sales de fosfolípidos negativamente cargados o la forma de ácido de los mismos. Más en particular, los modificadores superficiales están seleccionados de Pluronic™ F108, Vitamin E TGPS, Tween™ 80 y Lipoid™ EPG. Puede usarse uno o más de estos modificadores superficiales. Pluronic™ F108 se corresponde con poloxámero 338 y es el polioxietileno, copolímero de bloque de polioxipropileno que se adapta generalmente a la fórmula $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x-(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O})_y-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_z-\text{H}$ en la que los valores promedio de x, y y z son respectivamente 128, 54 y 128. Otros nombres comerciales de poloxámero 338 son Hodag Nonionic™ 1108-F y Synperonic™ PE/F108. En una realización, el modificador superficial comprende una combinación de un éster de polioxietilensorbitano de ácidos grasos y una sal de fosfatidilglicerol (en particular fosfatidilglicerol sódico de huevo).

La cantidad relativa óptima de TMC278 en relación con el modificador superficial depende del modificador superficial seleccionado, el área superficial específica de la suspensión de TMC278 que se determina por el tamaño de partícula efectivo promedio y la concentración de TMC278, la concentración micelar crítica del modificador superficial si forma micelas, etc. La cantidad relativa (peso/peso) de TMC278 con respecto al modificador superficial preferentemente está en el intervalo de 1 : 2 a aproximadamente 20 : 1, en particular en el intervalo de 1 : 1 a aproximadamente 10 : 1, por ejemplo aproximadamente 4 : 1.

Las partículas de la presente invención pueden prepararse por medio de micronización/reducción del tamaño de partícula/nanonización por medios mecánicos y por precipitación controlada en una disolución supersaturada, o usando fluidos supercríticos tales como en la técnica GAS ("anti-disolvente gaseoso"), o cualquier combinación de tales técnicas. En una realización se usa un método que comprende las etapas de dispersar TMC278 en un medio de dispersión líquido y aplicar medios mecánicos en presencia de medios de trituración para reducir el tamaño de partícula de TMC278 a un tamaño de partícula efectivo promedio inferior a aproximadamente 50 μm , en particular inferior a aproximadamente 1.000 nm. Las partículas pueden reducirse en tamaño en presencia de un modificador superficial.

Un procedimiento general para preparar las partículas de la presente invención comprende

- (a) obtener TMC278 en forma micronizada;
- (b) añadir TMC278 micronizado a un medio líquido para formar una premezcla/predispersión; y
- (c) someter la premezcla a medios mecánicos en presencia de un medio de trituración para reducir el tamaño de partícula efectivo promedio.

Se prepara TMC278 en forma micronizada usando técnicas conocidas en la técnica. Se prefiere que el tamaño de partícula efectivo promedio del agente activo TMC278 en la predispersión sea inferior a aproximadamente 100 μm como se ha determinado por análisis granulométrico. Donde el tamaño de partícula efectivo promedio de TMC278 micronizado es mayor de aproximadamente 100 μm , se prefiere que las partículas del compuesto de TMC278 se reduzcan en tamaño a menos de 100 μm .

TMC278 micronizado pueden entonces añadirse a un medio líquido en el que es esencialmente insoluble para formar una predispersión. La concentración de TMC278 en el medio líquido (peso en porcentaje en peso) puede variar ampliamente y depende del modificador superficial seleccionado y otros factores. Concentraciones adecuadas

de TMC278 en las composiciones varían entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 60 %, o entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 60 %, o entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 50 %, o entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 30 %, por ejemplo aproximadamente el 10 %, 20 % o 30 % (cada % en este párrafo se refiere a peso/volumen).

5 La premezcla puede usarse directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño de partícula efectivo promedio efectivo en la dispersión a menos de 2.000 nm. Se prefiere que la premezcla se use directamente cuando se usa un molino de bolas para abrasión. Alternativamente, TMC278 y, opcionalmente, el modificador superficial, pueden dispersarse en el medio líquido usando agitación adecuada tal como, por ejemplo, un molino de rodillos, hasta que se logre una dispersión homogénea.

10 Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño de partícula efectivo promedio efectivo de TMC278 pueden convenientemente tomar la forma de un molino de dispersión. Molinos de dispersión adecuados incluyen un molino de bolas, un erosionador / molino de erosión, un molino vibratorio, un molino planetario, molinos de medios, tales como un molino de arena y un molino de perlas. Se prefiere un molino de medios debido al tiempo de molienda relativamente más corto requerido para proporcionar la reducción deseada en el tamaño de partícula. Las perlas son preferentemente perlas de ZrO₂.

15 Los medios de trituración para la etapa de reducción del tamaño de partícula pueden seleccionarse de medios rígidos, preferentemente esféricos, o en forma de partículas que tienen un tamaño promedio inferior a 3 mm y, más preferentemente inferior a 1 mm (perlas de tan solo 200 μm). Tales medios pueden deseablemente proporcionar las partículas de la invención con tiempos de procesamiento más cortos y conferir menos desgaste al equipo de molienda. Ejemplos de medios de molienda son ZrO₂ tales como 95 % de ZrO₂ estabilizado con magnesia o estabilizado con itrio, silicato de circonio, medios de trituración de vidrio, perlas poliméricas, acero inoxidable, titanía, alúmina y similares. Medios de molienda preferidos tienen una densidad superior a 2,5 g/cm³ e incluyen 95 % de ZrO₂ estabilizado con magnesia y perlas poliméricas.

20 El tiempo de erosión puede variar ampliamente y depende principalmente del medio mecánico particular y las condiciones de procesamiento seleccionadas. Para los molinos de rodillos, pueden requerirse tiempos de procesamiento de hasta dos días o más.

25 Las partículas deben reducirse en tamaño a una temperatura que no degrada significativamente el compuesto de TMC278. Temperaturas de procesamiento inferiores a 30 a 40 °C son generalmente preferidas. Si se desea, el equipo de procesamiento puede enfriarse con equipo de refrigeración convencional. El método se lleva a cabo convenientemente en condiciones de temperatura ambiente y a presiones de procesamiento, que son seguras y eficaces para el proceso de molienda.

30 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen un vehículo acuoso que preferentemente es farmacéuticamente aceptable. Dicho vehículo acuoso comprende agua estéril opcionalmente en mezcla con otros componentes farmacéuticamente aceptables. Los últimos comprenden cualquier componente para su uso en formulaciones inyectables. Estos componentes pueden seleccionarse de uno o más de un agente de suspensión, un tampón, un agente de ajuste del pH, un conservante, un agente isotonzante, y componentes similares. En una realización, dichos componentes están seleccionados de uno o más de un agente de suspensión, un tampón, un agente de ajuste del pH, y opcionalmente, un conservante y un agente isotonzante. Componentes particulares pueden funcionar como dos o más de estos agentes simultáneamente, por ejemplo, comportarse como un conservante y un tampón, o comportarse como un tampón y un agente isotonzante.

35 Los agentes de tamponamiento adecuados y agentes de ajuste del pH deben usarse en cantidad suficiente para convertir la dispersión de neutra en muy ligeramente básica (hasta pH 8,5), preferentemente en el intervalo de pH de 7 a 7,5. Tampones particulares son las sales de ácidos débiles. Los agentes de tamponamiento y de ajuste del pH que pueden añadirse pueden seleccionarse de ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sodio/ácido láctico, ácido ascórbico, citratos de sodio/ácido cítrico, acetato sódico/ácido acético, bicarbonato sódico/ácido carbónico, succinato de sodio/ácido succínico, benzoato de sodio/ácido benzoico, fosfatos de sodio, tris(hidroximetil)aminometano, bicarbonato sódico/carbonato sódico, hidróxido de amonio, ácido bencenosulfónico, benzoato sódico/ácido, dietanolamina, glucono-delta-lactona, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, lisina, ácido metanosulfónico, monoetanolamina, hidróxido sódico, trometamina, glucónico, glicérico, glurático, glutámico, etilendiaminatetraacético (EDTA), trietanolamina, incluyendo mezclas de los mismos.

40 Los conservantes comprenden antimicrobianos y antioxidantes que pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido benzoico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), clorbutol, un galato, un hidroxibenzoato, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, cloruro de bencetonio, cloruro de miristil-γ-picolinio, acetato fenilmercúrico y timerosal. Los secuestrantes de radicales incluyen BHA, BHT, vitamina E y palmitato de ascorbilo, y mezclas de los mismos. Los secuestrantes de oxígeno incluyen ascorbato de sodio, sulfito de sodio, L-cisteína, acetilcisteína, metionina, tioglicerol, acetona-bisulfito de sodio, ácido isoascórbico, hidroxipropilciclodextrina. Agentes quelantes incluyen citrato de sodio, EDTA sódico y ácido málico.

Puede estar presente un agente isotonzante o isotonzificador para garantizar la isotonicidad de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, e incluye azúcares tales como glucosa, dextrosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, lactosa; alcoholes de azúcar polihidroxilados, preferentemente alcoholes de azúcar trihidroxilados o superiores, tales como glicerina, eritritol, arabitól, xilitol, sorbitol y manitol. Alternativamente, pueden usarse cloruro sódico, sulfato de sodio, u otras sales inorgánicas apropiadas para convertir las disoluciones en isotónicas. Estos isotonzificadores pueden usarse solos o en combinación. Las suspensiones comprenden convenientemente del 0 al 10 % (peso/volumen), en particular 0 al 6 % de agente isotonzante. Son de interés isotonzificadores no iónicos, por ejemplo glucosa, ya que los electrolitos pueden afectar la estabilidad coloidal.

Una característica deseable para una composición farmacéutica de la invención se refiere a la facilidad de administración. La viscosidad de las composiciones farmacéuticas de la invención debe ser suficientemente baja para permitir la administración mediante inyección. En particular, deben diseñarse de manera que puedan ser cargadas fácilmente en una jeringa (por ejemplo, de un vial), inyectadas a través de una aguja fina (por ejemplo, una aguja de 20 G 1½, 21 G 1½, 22 G 2 o 22 G 1¼) en un periodo de tiempo no demasiado largo. En una realización, la viscosidad de las composiciones de la invención es inferior a aproximadamente 75 mPa·s, o inferior a 60 mPa·s. Suspensiones acuosas de tal viscosidad o más baja normalmente cumplen los criterios anteriormente mencionados.

Idealmente, las suspensiones acuosas según la presente invención comprenderán tanto TMC278 como pueda ser tolerado de manera que se mantenga el volumen inyectado a un mínimo, en particular del 3 al 40 % (peso/volumen), o del 3 al 30 % (peso/volumen), o del 3 al 20 % (peso/volumen), o del 10 al 30 % (peso/volumen), de TMC278. En una realización, las suspensiones acuosas de la invención contienen aproximadamente 10 % (peso/volumen) de TMC278, o aproximadamente 10 % (peso/volumen) de TMC278, o aproximadamente 30 % (peso/volumen) de TMC278.

En una realización, las suspensiones acuosas pueden comprender en peso, basado en el volumen total de la composición:

(a) del 3 % al 50 % (peso/volumen), o del 10 % al 40 % (peso/volumen), o del 10 % al 30 % (peso/volumen), de TMC278;

(b) del 0,5 % al 10 %, o del 0,5 % al 2 % (peso/volumen) de un agente humectante;

(c) del 0 % al 10 %, o del 0 % al 5 %, o del 0 % al 2 %, o del 0 % al 1 % de uno o más agentes de tamponamiento;

(d) del 0 % al 10 %, o del 0 % al 6 % (peso/volumen) de un agente isotonzante

(e) del 0 % al 2 % (peso/volumen) de conservantes; y

(f) agua para inyección c.s.p. hasta el 100 %.

A las suspensiones pueden añadirse opcionalmente una cantidad de ácido o base para llevar el pH a un valor de aproximadamente pH 7. Ácidos o bases adecuados son cualquiera de aquellos que son fisiológicamente aceptables, por ejemplo HCl, HBr, ácido sulfúrico, hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH.

La administración de TMC278 como en la presente invención puede ser suficiente para tratar la infección del VIH, aunque 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 inhibidores de INRT, IP y de fusión. En una realización, el otro inhibidor del VIH que se co-administra es un inhibidor IP. Inhibidores del VIH que pueden co-administrarse por preferencia son aquellos usados en combinaciones de TARGA que comprenden un INNRT. Por ejemplo, pueden co-administrarse dos INRT adicionales o un INRT y un IP. Tal co-administración puede ser por administración por vía oral o por vía parenteral.

En ciertos casos, el tratamiento de la infección del VIH puede limitarse a solo la administración de una composición de TMC278 según la presente invención, es decir, como monoterapia sin co-administración 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 especificado) sea inferior a aproximadamente 200 copias/ml, en particular inferior a aproximadamente 100 copias/ml, más en particular inferior a 50 copias/ml, específicamente inferior al límite de detección del virus. En una realización, este tipo de monoterapia se aplica después del tratamiento inicial con una combinación de fármacos para el VIH, en particular con cualquiera de las combinaciones de TARGA durante un cierto periodo de tiempo hasta que la carga viral en plasma sanguíneo alcance el nivel viral bajo anteriormente mencionado.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviralmente eficaz de TMC278 o un sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, según la presente invención, para la fabricación de un medicamento para la terapia de mantenimiento de un sujeto que está infectado por el VIH, en la que la composición se administra o va a administrarse intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o una semana a dos años.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica como se describe anteriormente en este documento para su uso como un medicamento en el tratamiento o la profilaxis de infección del VIH.

Además, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de la infección del VIH.

- 5 Como se usa en el presente documento, la palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Donde sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede ser omitida de la definición de la invención. Se indique que el término "aproximadamente", a propósito de un valor numérico, tiene su significado usual en el contexto del valor numérico. Donde sea necesario, la palabra "aproximadamente" puede sustituirse por el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$.

Todos los documentos citados en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención y no deben interpretarse como limitantes de la invención a los mismos.

Ejemplo 1: Preparación de nanosuspensiones

- 15 Se esterilizaron botellas de vidrio de 250 ml y perlas de ZrO₂, usadas como los medios de molienda, en un autoclave. Se dispusieron cinco gramos de principio activo en la botella de vidrio de 250 ml, además de una disolución de 1,25 g de Pluronic F108 en 60 ml de agua para inyección. Se añadieron trescientos gramos de perlas de ZrO₂ con un tamaño de partícula promedio de 500 μm . La botella se puso en un molino de rodillos. La suspensión se micronizó a 100 rpm durante 72 horas. Al final del proceso de molienda, la nanosuspensión concentrada se sacó con una jeringa y se cargó en viales. La formulación resultante es la Formulación 1 en la siguiente tabla. La determinación de la concentración se hizo por HPLC/UV. Se hizo una dilución a una concentración final de 25 mg/ml de TMC278. La suspensión resultante se protegió de la luz.

- 25 Usando procedimientos similares, se prepararon las Formulaciones 2, 3 y 4. Éstas se valoraron con disolución 1 N de hidróxido sódico a un pH de aproximadamente 7. En las formulaciones 2, 3 y 4, Lipoid™ EPG se solubiliza en Tween™ 80.

Componente	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
TMC278	5 g	300 mg	300 mg	300 mg
Pluronic™ F108	1,25 g	-	-	-
Tween™ 80	-	75 mg	75 mg	75 mg
Lipoid™ EPG	-	9,375 mg	9,375 mg	9,375 mg
Glucosa	-	50 mg	50 mg	50 mg
NaH ₂ PO ₄ ·1 eq	-	-	2 mg	2 mg
Ácido cítrico·1 eq	-	-	-	1 mg
NaOH 1 N	-	a pH 6,72	a pH 6,98	a pH 6,99

Ejemplo 2: Estudio cinético.

- 30 El presente estudio demuestra que una formulación inyectable de TMC278 reducido a tamaño nanométrico o su sal de HCl produce niveles en plasma sanguíneo estables durante un periodo de tiempo prolongado. Este estudio compara la cinética en plasma de la base de TMC278 y la sal clorhídrica después de una única inyección intramuscular (IM) o subcutánea de una nanosuspensión (Fórmula 1 del ejemplo previo) a 5 mg/kg en perros beagle macho.

- 35 Se usaron seis perros beagle macho sanos con pesos corporales que oscilaban de 8 a 16 kg al inicio del estudio. Cada perro se identificó por un número de tatuaje en la oreja. Se administraron dos perros por vía intramuscular (IM) en el músculo bíceps femoral izquierdo y derecho (grupo de tratamiento A). Se administraron dos perros IM con TMC278.HCl (grupo de tratamiento B). Se administraron dos perros por vía subcutánea (SC) en la región torácica izquierda y derecha. El volumen de inyección fue 2x 0,1 ml/kg en todos los grupos de tratamiento. Se usó una aguja de 20 G.

Se tomaron muestras de sangre de 3 ml de la vena yugular izquierda de todos los perros en el día 0 a 0 h (predosis), 20 min, 1 h, 3 h, 8 h y 24 h después de la dosis y además en los días 2, 3, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 27, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 y 92 a aproximadamente 8 AM.

5 Las muestras de sangre se dispusieron en EDTA, EDTA Vacuette Greiner, Cat. N.º 454086, Greiner Labortechnik N.V.). En el plazo de 2 h desde el muestreo de sangre, las muestras se centrifugaron a temperatura ambiente a aproximadamente 1900x g durante 10 minutos para permitir la separación de plasma. El plasma se transfirió inmediatamente a un segundo tubo y se guardó en el congelador en el plazo de 2 horas después del inicio de la centrifugación. Las muestras de plasma se analizaron individualmente para TMC278 por medio de un método de CL-EM/EM validado.

10 Tabla 1: Concentraciones plasmáticas individuales y medias y algunos parámetros farmacocinéticos básicos de TMC278 en perros beagle macho después de la administración IM única de una nanosuspensión de TMC278 a 5 mg/kg

Grupo de tratamiento		A		
Compuesto		TMC278		
Dosis (mg/kg)		5		
Vía de adm.		IM		
Tiempo (h)	Perro N.º	17264	18186	Media
0 (d0)		< 1,00	< 1,00	< 1,00
0,33		121	186	154
1		110	82,6	96,3
3		131	145	138
8		130	136	133
24 (d1)		150	120	135
48 (d2)		159	132	146
72 (d3)		115	99,6	107
144 (d6)		86,2	91,9	89,1
192 (d8)		72,4	75,5	74,0
240 (d10)		56,7	62,5	59,6
312 (d13)		33,4	38,0	35,7
384 (d16)		23,9	20,6	22,3
480 (d20)		20,5	16,6	18,6
648 (d27)		11,4	9,08	10,2
696 (d29)		11,3	11,2	11,3
864 (d36)		7,33	6,44	6,89
1032 (d43)		5,19	5,18	5,19
1200 (d50)		3,40	3,25	3,33
1368 (d57)		3,00	3,00	3,00
1536 (d64)		2,84	2,44	2,64
1704 (d71)		2,48	1,84	2,16
1872 (d78)		1,79	1,45	1,62

ES 2 662 068 T3

Grupo de tratamiento		A		
Compuesto		TMC278		
Dosis (mg/kg)		5		
Vía de adm.		IM		
Tiempo (h)	Perro N.º	17264	18186	Media
2040 (d85)		1,99	1,61	1,80
2208 (d92)		1,56	1,25	1,41
Cmáx (ng/ml)		159	186	173
Tmáx (h)		48	0,33	24
ABC0-312 h (ng.h/ml)		27400	26600	27000
ABC0-696 h (ng.h/ml)		34800	33000	33900
ABC0-2208 h (ng.h/ml)		40500	38200	39400

Tabla 2: Concentraciones plasmáticas individuales y medias y algunos parámetros farmacocinéticos básicos de TMC278 en perros beagle macho después de la administración IM única de una nanosuspensión de TMC278.HCl a 5 mg (eq.) /kg

Grupo de tratamiento		B		
Compuesto		TMC278.HCl		
Dosis (mg/kg)		5		
Vía de adm.		IM		
Tiempo (h)	Perro N.º	19072	19080	Media
0 (d0)		< 1,00	< 1,00	< 1,00
0,33		4,42	4,68	4,55
1		7,80	7,19	7,50
3		14,7	16,3	15,5
8		32,2	27,1	29,7
24 (d1)		50,1	69,8	60,0
48 (d2)		85,6	105	95,3
72 (d3)		47,5	69,5	58,5
144 (d6)		48,3	62,3	55,3
192 (d8)		46,8	65,8	56,3
240 (d10)		55,7	82,2	69,0
312 (d13)		27,0	45,8	36,4
384 (d16)		17,0	31,9	24,5
480 (d20)		13,7	25,5	19,6
648 (d27)		7,91	14,4	11,2
696 (d29)		10,2	18,8	14,5

ES 2 662 068 T3

Grupo de tratamiento		B		
Compuesto		TMC278.HCl		
Dosis (mg/kg)		5		
Vía de adm.		IM		
Tiempo (h)	Perro N.º	19072	19080	Media
864 (d36)		6,18	11,4	8,79
1032 (d43)		6,32	8,18	7,25
1200 (d50)		4,56	5,68	5,12
1368 (d57)		4,73	5,08	4,91
1536 (d64)		4,47	4,43	4,45
1704 (d71)		3,38	3,90	3,64
1872 (d78)		3,12	3,20	3,16
2040 (d85)		3,20	4,00	3,60
2208 (d92)		2,96	2,81	2,89
C _{máx} (ng/ml)		85,6	105	95,3
T _{máx} (h)		48	48	48
ABC0-312 h (ng.h/ml)		15000	20900	18000
ABC0-696 h (ng.h/ml)		20300	30500	25400
ABC0-2208 h (ng.h/ml)		27400	39900	33600

Tabla 3: Concentraciones plasmáticas individuales y medias y algunos parámetros farmacocinéticos básicos de TMC278 en perros beagle macho después de la administración SC única de una nanosuspensión de TMC278 a 5 mg/kg

Grupo de tratamiento		C		
Compuesto		TMC278		
Dosis (mg/kg)		5		
Vía de adm.		SC		
Tiempo (h)	Perro N.º	19129	19349	Media
0 (d0)		< 1,00	< 1,00	< 1,00
0,33		< 1,00	< 1,00	< 1,00
1		1,62	1,37	1,50
3		7,96	8,42	8,19
8		27,6	13,8	20,7
24 (d1)		15,7	28,5	22,1
48 (d2)		34,8	29,1	32,0
72 (d3)		26,1	30,6	28,4
144 (d6)		18,9	32,7	25,8

ES 2 662 068 T3

Grupo de tratamiento		C		
Compuesto		TMC278		
Dosis (mg/kg)		5		
Vía de adm.		SC		
Tiempo (h)	Perro N.º	19129	19349	Media
192 (d8)		17,7	23,0	20,4
240 (d10)		24,3	42,0	33,2
312 (d13)		21,7	38,8	30,3
384 (d16)		21,7	16,6	19,2
480 (d20)		29,8	21,2	25,5
648 (d27)		19,0	11,0	15,0
696 (d29)		21,0	10,5	15,8
864 (d36)		12,7	5,49	9,10
1032 (d43)		5,22	6,03	5,63
1200 (d50)		6,37	3,40	4,89
1368 (d57)		4,78	2,52	3,65
1536 (d64)		6,45	2,05	4,25
1704 (d71)		3,96	3,57	3,77
1872 (d78)		3,66	1,91	2,79
2040 (d85)		8,60	2,82	5,71
2208 (d92)		3,05	2,49	2,77
Cmáx (ng/ml)		34,8	42,0	38,4
Tmáx (h)		48	240	144
ABC0-312 h (ng.h/ml)		6910	9880	8400
ABC0-696 h (ng.h/ml)		15900	16700	16300
ABC0-2208 h (ng.h/ml)		26400	22400	24400

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una composición farmacéutica para administración por inyección intramuscular o subcutánea, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo, una sal, un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica de los mismos, en forma de una suspensión de micro- o nanopartículas que comprende:
- (a) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]-amino]benzonitrilo, una sal, un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica de los mismos, en forma de micro- o nanopartículas, que tiene un modificador superficial adsorbido a la superficie del mismo; y
- 10 (b) un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable; en el que se suspende el principio activo 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;
- para la fabricación de un medicamento para el tratamiento a largo plazo de infección del VIH, o para la prevención a largo plazo de infección del VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH, en el que el medicamento es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente en un intervalo de tiempo de una semana a dos años.
- 15 2. El uso de una composición según la reivindicación 1, en el que 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo está presente en la composición en forma de base.
3. El uso de una composición según la reivindicación 2, en el que 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo está presente en la composición como el isómero E de la forma de base.
- 20 4. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el modificador superficial en la composición está seleccionado del grupo de poloxámeros, succinatos de α -tocoferilpolietilenglicol, ésteres de polioxietilensorbitano de ácidos grasos, y sales de fosfolípidos negativamente cargados.
5. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el modificador superficial en la composición está seleccionado de Pluronic™ F108, Vitamin E TGPS, Tween™ 80 y Lipoid™ EPG.
- 25 6. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el modificador superficial en la composición es un poloxámero.
7. El uso de una composición según la reivindicación 6, en el que el modificador superficial en la composición es Pluronic™ F108.
8. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en la composición la cantidad relativa (peso/peso) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo con respecto al modificador superficial está en el intervalo de 1:1 a aproximadamente 10:1.
- 30 9. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en la composición el tamaño de partícula efectivo promedio de micro- o nanopartículas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo es inferior a aproximadamente 50 μ m.
10. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que en la composición el tamaño de partícula efectivo promedio de micro- o nanopartículas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo es inferior a aproximadamente 200 nm.
- 35 11. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que en la composición el tamaño de partícula efectivo promedio de micro- o nanopartículas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo es aproximadamente 130 nm.
- 40 12. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en la composición el tamaño de partícula efectivo promedio de micro- o nanopartículas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo está en el intervalo de 50 nm a 1000 nm.
- 45 13. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en la composición el tamaño de partícula efectivo promedio de micro- o nanopartículas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo está en el intervalo de 50 nm a 400 nm.
14. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en la composición el tamaño de partícula efectivo promedio de micro- o nanopartículas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo está en el intervalo de 150 nm a 220 nm.
- 50 15. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición comprende 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, una sal, un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica de los mismos, en forma de nanopartícula.

16. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la prevención a largo plazo de infección del VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz para la prevención a largo plazo de infección del VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado.
- 5 17. El uso de una composición según la reivindicación 16, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo se calcula basándose en una dosis de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo que oscila de 0,5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día.
- 10 18. El uso de una composición según la reivindicación 17, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz se calcula basándose en una dosis de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo que oscila de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día.
19. El uso de una composición según la reivindicación 16, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo se corresponde con una dosis mensual de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 1.500 mg.
- 15 20. El uso de una composición según la reivindicación 19, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz se corresponde con una dosis mensual de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]-amino]benzotriilo.
- 20 21. El uso de una composición según la reivindicación 20, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz se corresponde con una dosis mensual de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 150 mg de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]-amino]benzotriilo.
22. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento a largo plazo de infección del VIH, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento a largo plazo de infección del VIH.
- 25 23. El uso de una composición según la reivindicación 22, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo se calcula basándose en una dosis de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo que oscila de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día.
- 30 24. El uso de una composición según la reivindicación 23, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz se calcula basándose en una dosis de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo que oscila de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 25 mg/día.
25. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la composición comprende en peso basado en el volumen total de la composición:
- (a) del 3 % al 50 %, o del 10 % al 40 %, o del 10 % al 30 %, de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotriilo;
- 35 (b) del 0,5 % al 10 %, o del 0,5 % al 2 % de un modificador superficial;
- (c) del 0 % al 10 %, o del 0 % al 5 %, o del 0 % al 2 %, o del 0 % al 1 % de uno o más agentes de tamponamiento;
- (d) del 0 % al 10 %, o del 0 % al 6 % de un agente isotonzante
- (e) del 0 % al 2 % de conservantes; y
- 40 (f) agua para inyección c.s.p. hasta el 100 %.
26. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que el medicamento es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un mes, o en el intervalo de un mes a tres meses, o en el intervalo de tres meses a seis meses, o en el intervalo de seis meses a doce meses, o en el intervalo de 12 meses a 24 meses.
- 45 27. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que el medicamento es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada tres meses.
28. El uso de una composición según la reivindicación 27, en el que el medicamento es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente una vez cada mes.

29. El uso de una composición según la reivindicación 27, en el que el medicamento es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente una vez cada tres meses.
30. El uso de una composición según la reivindicación 26, en la que el medicamento es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente una vez cada dos meses.
- 5 31. El uso de una composición según la reivindicación 1, en el que el medicamento es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de 2, 3 o 4 semanas.
32. El uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en el que el medicamento es para administración mediante inyección intramuscular.
- 10 33. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para su uso en el tratamiento a largo plazo de infección del VIH, o para su uso en la prevención a largo plazo de infección del VIH en un sujeto en riesgo de ser infectado por el VIH, en la que la composición es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente en un intervalo de tiempo de una semana a dos años.
- 15 34. La composición para su uso según la reivindicación 33, en la que la composición es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un mes, o en el intervalo de un mes a tres meses, o en el intervalo de tres meses a seis meses, o en el intervalo de seis meses a doce meses, o en el intervalo de 12 meses a 24 meses.
- 20 35. La composición para su uso según la reivindicación 33, en la que la composición es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada tres meses.
36. La composición para su uso según la reivindicación 35, en la que la composición es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente una vez cada mes.
37. La composición para su uso según la reivindicación 35, en la que la composición es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente una vez cada tres meses.
- 25 38. La composición para su uso según la reivindicación 34 en la que la composición es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente una vez cada dos meses.
39. La composición para su uso según la reivindicación 33, en la que la composición es para administración por inyección intramuscular o subcutánea intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de 2, 3 o 4 semanas.
- 30 40. La composición para su uso según la reivindicación 33, en la que la cantidad eficaz de 4-[[4-[[4-(2-cianoetil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo en la composición está seleccionada de forma que la concentración en plasma sanguíneo de 4-[[4-[[4-(2-cianoetil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado a un nivel que oscila de 20 ng/ml a 90 ng/ml.
- 35 41. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 40, en la que la composición es para administración mediante inyección intramuscular.