



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713334-0 A2**

(22) Data de Depósito: 22/06/2007
(43) Data da Publicação: 06/03/2012
(RPI 2148)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/00
A61K 9/14
A61K 31/00

(54) **Título:** SUSPENSÕES AQUOSAS DE TMC278

(30) **Prioridade Unionista:** 23/06/2006 EP 06115938.0

(73) **Titular(es):** Tibotec Pharmaceuticals Ltd

(72) **Inventor(es):** Laurent Bruno Schueller, Lieven Elvire Colette Baert, Marc Karel François, Peter Josef Maria Van Remoortere, Will Albert Maria Carlo Dries

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007056230 de 22/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/147882de 27/12/2007

(57) **Resumo:** SUSPENSÕES AQUOSAS DE TMC278. A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas para administração via injeção intramuscular ou subcutânea, compreendendo micro ou nanopartículas do composto TMC278 de NNRTI, suspensas em um veículo aquoso farmacêuticamente aceitável, e a uso de tais composições farmacêuticas no tratamento e profilaxia de infecção por HIV.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SUSPENSÕES AQUOSAS DE TMC278**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas para administração via injeção intramuscular ou subcutânea, compreendendo micro ou nanopartículas do composto TMC278 de NNRTI, suspensas em um veículo aquoso farmacêuticamente aceitável, e o uso de tais composições farmacêuticas no tratamento e profilaxia de infecção por HIV.

Fundamento da Invenção

10 O tratamento de infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), conhecida como causa da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), permanece como um desafio médico principal. HIV é capaz de evadir pressão imunológica, adaptar-se a uma variedade de tipos celulares e condições de crescimento e desenvolver resistência contra atualmente terapias de fármacos disponíveis. O último inclui inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo (NRTIs), inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeo (NNRTIs), inibidores de transcriptase reversa nucleotídeo (NtRTIs), inibidores de protease HIV (PIs) e os mais recentes inibidores de fusão.

15 Embora eficaz na supressão de HIV, cada um desses fármacos, quando usados isolados, confronta-se com a emergência de mutantes resistentes. Isso levou à introdução de terapia de combinação de diversos agentes anti-HIV usualmente apresentando um diferente perfil de atividade. Em particular, a introdução de "HAART" (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) resultou em um aperfeiçoamento notável na terapia anti-HIV, levando a uma
20 redução dramática em morbidez e mortalidade associadas a HIV. Diretrizes correntes em relação à terapia antirretroviral recomendaram tal regime de terapia de combinação tríplice mesmo em relação a tratamento inicial. Contudo, nenhuma das terapias de fármaco atualmente disponíveis é capaz de
25 completamente erradicar HIV. Mesmo HAART pode opor-se a emergência de resistência, freqüentemente devido a não-aderência e não-persistência com terapia antirretroviral. Nesses casos, HAART pode-se tornar eficaz novamente substituindo um de seus componentes por um de uma outra classe.
30

Se aplicado corretamente, tratamento com combinações de HAART pode suprimir o vírus por muitos anos, até décadas, a um nível em que não mais possa causar a explosão de AIDS.

Uma classe de fármacos de HIV freqüentemente usados em HAART é aquela dos NNRTIs, das quais várias estão atualmente no mercado e diversas outras estão em vários estágios de desenvolvimento. Um NNRTI atualmente no desenvolvimento é o composto 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrila, também referido como TMC278. Esse composto não apenas mostra atividade pronunciada contra HIV do tipo selvagem, mas também contra muitos de seus variantes mutantes. O composto TMC278, sua atividade farmacológica, bem como vários procedimentos de sua preparação são descritos *in* WO 03/16306. Várias formas de dosagem farmacêutica convencionais, incluindo comprimidos, cápsulas, gotas, supositórios, soluções orais e soluções injetáveis são exemplificados neste relatório.

Devido a suas propriedades farmacocinéticas e a necessidade de manter níveis plasmáticos acima de um nível mínimo, fármacos anti-HIV atualmente usados exigem administração freqüente de doses relativamente altas. O número e/ou volume de formas de dosagem que precisam ser administradas são comumente referidos como "carga de dosagem" ("*pill burden*"). Uma alta carga de dosagem (*pill burden*) é indesejável por muitas razões, tal como a freqüência de consumo, freqüentemente combinada com a inconveniência de ter que engolir grandes formas de dosagem, bem como a necessidade de armazenar e transportar um grande número ou volume de pílulas. Uma alta carga de dosagem aumenta o risco de pacientes não tomar sua dose total, falhando desse modo a cumprir o regime de dosagem prescrito. Bem como reduzir a eficácia do tratamento, isso também leva à emergência de resistência viral. Os problemas associados à alta carga de dosagem são proeminentes na terapia anti-HIV em que um paciente deve tomar um grande número de diferentes agentes anti-HIV.

Portanto, seria desejável proporcionar terapia inibitória HIV que reduz carga de dosagem em que envolve a administração de formas de do-

sagem de tamanho relativamente pequeno e adicionalmente não exige dosagem freqüente. Seria atrativo proporcionar terapia anti-HIV envolvendo a administração de formas de dosagem sob intervalos a longo tempo tal como uma semana ou mais tempo, ou mesmo um mês ou mais tempo.

5 HIV pode nunca completamente ser erradicado de modo que pessoas infectadas com HIV posam um risco contínuo de infectarem outros. Após infecção inicial leva-se um longo tempo antes da explosão dos primeiros sintomas de AIDS. Pessoas poderão viver por vários anos com a infecção sem experimentar quaisquer efeitos dessa infecção desse modo não
10 percebendo o risco de adicionalmente transferir o vírus para outros. Prevenção de transmissão de HIV, portanto, é crucial.

Prevenção atualmente concentra-se em evitar transmissão por contatos sexuais, em particular, pelo uso de preservativos em populações sob risco de serem infectadas, sobre monitoração cuidadosa de amostras de
15 sangue em relação à presença de HIV e sobre evitação de contato com sangue de indivíduos potencialmente infectados.

Apesar dessas medidas há sempre um risco iminente de indivíduos que estão em contato com pessoas infectadas por HIV de se tornarem infectados. Assim, em particular é o caso daqueles que proporcionam cuidados médicos para pacientes infectados ou pacientes sob risco de serem infectados tais como médicos, enfermeiras ou dentistas. Um outro grupo de
20 indivíduos sob risco são crianças amamentadas cujas mães são infectadas ou sob risco de tornar-se infectadas, especialmente, nos países desenvolvidos em que alternativas para aleitamento são menos óbvias.

25 Portanto, há uma necessidade de adicionalmente meios que proporcionam prevenção contra transmissão de HIV. Há uma necessidade particular de meios de prevenção eficazes que são fáceis de se aplicarem. Proporcionar tais meios de prevenção é um outro objetivo da presente invenção.

30 Verificou-se atualmente que o composto TMC278 pode ser formulado para micro ou nanopartículas e que tais formulações podem ser usadas como formulações de depósito, as quais poderão encontrar uso no

tratamento de infecção por HIV, bem como na prevenção contra transmissão de HIV. Nanopartículas são conhecidas no estado da técnica, sendo descritas, por exemplo, *in* EP-A-0 499 299. Tais partículas apresentam um tamanho médio de partículas na faixa de submícrons e consistem de partículas de uma substância cristalina de fármaco apresentando um modificador de superfície adsorvido em sua superfície. Nanopartículas são usadas para formular ingredientes ativos pobremente solúveis em água.

A invenção, além disso, refere-se à administração intermitente dessas formulações micro ou nanopartículas sob intervalos de tempo de uma semana ou mais tempo que resultam em níveis plasmáticos que poderão ser suficientes para suprimir o crescimento de HIV. Isso permite um número reduzido de administrações desse modo sendo benéfico em termos de carga de dosagem e complacência do fármaco do paciente. As formulações micro-ou nanopartículas de TMC278 da invenção, portanto, poderão ser úteis no tratamento a longo prazo de infecção por HIV.

A administração intermitente de formulações micro ou nanopartículas de TMC278 sob intervalos de tempo de uma semana ou mais tempo, adicionalmente, resulta em níveis plasmáticos que poderão ser suficientes proporcionar prevenção contra transmissão de HIV. Também nesse exemplo, um número reduzido de administrações é exigido, o qual novamente é vantajoso em termos de carga de dosagem e complacência do fármaco do indivíduo sob risco de ser infectado.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para administração por meio de injeção intramuscular ou subcutânea, a qual compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de TMC278, um sal, um estereoisômero ou uma mistura estereoisomérica do mesmo, na forma de uma suspensão de micro ou nanopartículas a qual compreende:

- (a) TMC278, um sal, um estereoisômero ou uma mistura estereoisomérica do mesmo, em forma micro ou nanopartícula, apresentando um modificador de superfície adsorvido à superfície da mesma; e
- (b) um veículo aquoso farmacêuticamente aceitável; em que o ingrediente

ativo TMC278 é suspenso.

5 A invenção adicionalmente refere-se a um método de tratamento de um indivíduo infectado com HIV, método este que compreende a administração, por meio de injeção intramuscular ou subcutânea, de uma composição farmacêutica de quantidade eficaz anti-HIV conforme especificada acima ou daqui por diante. Ou, alternativamente, a invenção refere-se a uso de uma composição farmacêutica conforme especificada acima ou daqui por diante, para a produção de um medicamento para tratamento de infecção por HIV. Em uma modalidade, a composição em relação a tratamento a longo prazo de infecção por HIV.

10 Em um outro aspecto, é proporcionado um método em relação a tratamento a longo prazo de um indivíduo infectado com HIV, método este que compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica conforme especificada acima ou daqui por diante, para administração por meio de injeção intramuscular ou subcutânea; em que a composição é administrada ou deve ser administrada intermitentemente sob um intervalo de tempo que se situa na faixa de uma semana até um ano, ou uma semana até dois anos. Ou, alternativamente, a invenção refere-se a uso de uma composição farmacêutica conforme especificada acima ou daqui por diante, para a produção de um medicamento para o tratamento a longo prazo de um indivíduo infectado com HIV, para administração por meio de injeção intramuscular ou subcutânea, em que a composição é administrada ou deve ser administrada intermitentemente sob um intervalo de tempo que se situa na faixa de uma semana até um ano, ou uma semana até dois anos.

25 A invenção adicionalmente refere-se a um método para a prevenção de infecção por HIV em um indivíduo sob risco de ser infectado por HIV, método este que compreende administrar uma quantidade eficaz na prevenção de infecção por HIV, de uma composição farmacêutica conforme especificada acima ou conforme adicionalmente especificada daqui por diante, a esse indivíduo. Ou alternativamente, a invenção refere-se a uso de uma composição farmacêutica conforme especificada acima ou conforme adicionalmente especificada daqui por diante para a produção de um medicamen-

to para a prevenção de infecção por HIV em um indivíduo sob risco de ser infectado por HIV.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método para a prevenção a longo prazo de infecção por HIV em um indivíduo sob risco de ser infectado por HIV, método este que compreende administrar a esse indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica conforme especificada acima ou conforme adicionalmente especificada daqui por diante, no qual a composição é administrada ou é para ser administrada intermitentemente sob um intervalo de tempo que se situa na faixa de uma semana até um ano, ou uma semana até dois anos.

A presente invenção além disso refere-se ao uso de uma composição farmacêutica conforme especificada acima ou conforme adicionalmente especificada daqui por diante, para a produção de um medicamento para a prevenção a longo prazo de infecção por HIV em um indivíduo sob risco de ser infectado por HIV, em que a composição é administrada ou deve ser administrada intermitentemente sob um intervalo de tempo que se situa na faixa de uma semana até um ano ou uma semana até dois anos.

Em uma modalidade, a invenção refere-se a uso ou método conforme especificado neste relatório, em que a composição farmacêutica é administrada ou deve ser administrada sob um intervalo de tempo que se situa na faixa de uma semana até um mês, ou na faixa de um mês até três meses, ou na faixa de três meses até seis meses, ou na faixa de seis meses até doze meses, ou na faixa de 12 meses até 24 meses.

Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a uso ou método conforme especificado neste relatório, em que a composição farmacêutica é administrada ou deve ser administrada uma vez de duas em duas semanas, ou uma vez de mês em mês, ou uma vez de três em três meses.

Adicionalmente, composições farmacêuticas, métodos de tratamento ou prevenção, bem como uso para a produção de medicamentos baseados nessas composições serão descritos a seguir, e pretendem ser parte da presente invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

O composto usado na invenção é o composto TMC278 (também referido como R278474 ou rilpivirina) ou 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrila.

5 TMC278 pode ser usado em forma de base ou como uma forma de sal de adição farmacologicamente aceitável adequada, tal como uma forma de sal de adição de ácido. Os sais de adição farmacologicamente aceitáveis são pretendidos compreender as formas de sal não-tóxicas terapêuticamente ativas. As formas de sal de adição de ácido podem ser obtidas tratando a forma de base com ácidos apropriados como ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos alifáticos, por exemplo clorídrico, bromídrico e similares; 10 ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico, e similares; ou ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos acéticos, propanóicos, hidroxiacéticos, 2-hidroxi-propanóicos, 2-oxopropanóicos, oxálicos, malônicos, succínico, maléico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidróxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanossulfônico, 15 etanossulfônico, benzenossulfônico, 4-metilbenzenossulfônico, ciclohexanossulfônico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e os ácidos similares. Em uma modalidade, o ingrediente ativo TMC278 usado é a forma base de TMC278.

O termo "sal de adição" também compreende hidratos e formas 20 de adição de solvente farmacologicamente aceitáveis que o composto TMC278 é capaz de formar. Exemplos de tais formas são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e similares.

TMC278 ocorre em formas estereoisoméricas, mais em particular como formas isoméricas E e Z. Ambos os isômeros poderão ser usados 25 na presente invenção. Quando referência é feita neste relatório a TMC278, a forma E ou a forma Z, bem como qualquer mistura de ambas as formas são pretendidas ser incluídas. Uma forma de TMC278 preferida para uso na invenção é o isômero E, isto é, (E)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrila, o qual poderá ser referido como E- 30 TMC278. O isômero Z de TMC278, isto é, (Z)-4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrila, o qual poderá ser referido como Z-TMC278), podem também ser usados.

Quando referência é feita neste relatório à forma E de TMC278 (isto é, E-TMC278), o isômero puro E ou qualquer mistura isomérica da forma E e da forma Z em que a forma E está predominantemente presente é pretendido ser compreendido, isto é, uma mistura isomérica contendo mais de 50% ou, em particular, mais de 80% da forma E, ou mesmo mais de 90% da forma E. De particular interesse é a forma E substancialmente livre da forma Z. Substancialmente livre nesse contexto refere-se a misturas E-Z com nenhuma ou quase nenhuma forma Z, por exemplo, misturas isoméricas contendo tanto quanto 90%, em particular 95% ou mesmo 98% ou 99% da forma E. Igualmente, quando referência é feita neste relatório à forma Z de TMC278 (isto é, Z-TMC278), o isômero puro Z ou qualquer mistura isomérica da forma Z e da forma E em que a forma Z está predominantemente presente é pretendido ser compreendido, isto é, uma mistura isomérica contendo mais de 50% ou em particular mais de 80% da forma Z, ou mesmo mais de 90% da forma Z. A forma Z substancialmente livre da forma E pode também ser usada. Substancialmente livre nesse contexto refere-se a misturas E-Z com nenhuma ou quase nenhuma forma E, por exemplo, misturas isoméricas contendo tanto quanto 90%, em particular 95% ou mesmo 98% ou 99% da forma Z. Em uma modalidade, o ingrediente ativo TMC278 usado é a forma E de TMC278, em particular a forma E de base TMC278.

Também pretendidos ser incluídos para uso nesta invenção são sais das formas estereoisoméricas de TMC278, em particular, os sais mencionados acima de Z-TMC278 ou de E-TMC278.

Quando usado neste relatório, o termo "TMC278" refere-se também a forma base como qualquer sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável do mesmo, e também as formas estereoisoméricas de TMC278, bem como qualquer sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável dessas formas estereoisoméricas. Em particular, o termo "TMC278" refere-se ao isômero E de TMC278, bem como seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. O termo "TMC278" poderá também se referir à forma base do isômero E de TMC278.

Verificou-se que as propriedades físico-químicas de TMC278

permitted a production of micro or nanoparticles that present unique pharmacokinetic properties that can be used for long-term treatment of infection by HIV, as well as for prevention of long-term infection by HIV and for this purpose only a limited number of administrations of drug is required. This is beneficial in terms of drug load, as well as patient compliance with the prescribed dose regimen.

Conforme usado neste relatório, o termo "tratamento de infecção por HIV" refere-se ao tratamento de um indivíduo que é infectado com HIV. O termo "tratamento de infecção por HIV" também se refere ao tratamento de doenças associadas a infecção por HIV, por exemplo AIDS, ou outras condições associadas a infecção por HIV, incluindo trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infecção do sistema nervoso central caracterizado por desmielinização progressiva, resultando em demência e sintomas tais como, disartria progressiva, ataxia e desorientação, e condições adicionais em que infecção por HIV é também associada a, tais como, neuropatia periférica, linfadenopatia generalizada progressiva (PGL), e complexo relacionado a AIDS (ARC).

O termo "prevenção de infecção por HIV" refere-se à prevenção ou evitação de um indivíduo tornar-se infectado com HIV. A fonte de infecção pode ser variada, um material contendo HIV, em particular um fluido corpóreo que contém HIV tal como sangue ou esperma, ou um outro indivíduo que é infectado com HIV. Prevenção de infecção por HIV refere-se à prevenção da transmissão do vírus a partir do material contendo HIV ou a partir do indivíduo infectado com HIV para uma pessoa não-infectada, ou refere-se à prevenção do vírus de entrada no corpo de uma pessoa não-infectada. Transmissão do vírus de HIV pode ser por qualquer causa conhecida de transferência de HIV, tal como, por transmissão sexual ou por contato com sangue de um indivíduo infectado, por exemplo, equipe médica que proporciona cuidados para indivíduos infectados. Transferência de HIV pode também ocorrer por contato com sangue infectado por HIV, por exemplo, quando manuseando amostras de sangue ou com transfusão de sangue.

Isso pode também ser por contato com células infectadas, por exemplo, quando realizando experimentos laboratoriais com células infectadas por HIV.

Os termos "tratamento de infecção por HIV", "terapia anti-HIV", bem como termos similares, se referem a um tratamento por meio do qual a carga viral de HIV (representada como o número de cópias de RNA viral em um volume de soro especificado) é reduzida. Quanto mais eficaz o tratamento, menor a carga viral.

Preferencialmente, a carga viral deve ser reduzida a níveis tão baixos quanto possíveis, por exemplo, abaixo aproximadamente de 200 cópias/ml, em particular, abaixo aproximadamente de 100 cópias/ml, mais em particular abaixo de 50 cópias/ml, se possível abaixo o limite de detecção do vírus. Reduções de carga viral de uma, duas ou mesmo três ordens de magnitude (por exemplo, uma redução na ordem de aproximadamente 10 a aproximadamente 10^2 , ou maior, tal como, aproximadamente 10^3) é uma indicação da eficácia do tratamento. Um outro parâmetro para medir eficácia de tratamento anti-HIV é a contagem CD4, a qual em adultos normais varia de 500 a 1.500 células por μ l. Contagens CD4 reduzidas é uma indicação de infecção por HIV, e uma vez abaixo aproximadamente de 200 células por μ l, AIDS poderá desenvolver-se. Um aumento de contagem CD4, por exemplo, com aproximadamente 50, 100, 200 ou mais células por μ l, é também uma indicação da eficácia de tratamento anti-HIV. A contagem CD4, em particular, deve ser aumentada até um nível acima aproximadamente 200 células por μ l, ou acima aproximadamente 350 células por μ l. Carga viral ou contagem CD4, ou ambos, podem ser usados para diagnosticar o grau de infecção por HIV.

Os termos "tratamento de HIV eficaz" e termos similares referem-se àquele tratamento que reduz a carga viral, ou aumenta contagem CD4, ou ambos, conforme descritos acima. O termos "prevenção de HIV eficaz" e termos similares referem-se àquela situação em que há uma diminuição no número relativo de indivíduos recentemente infectados em uma população em contato com uma fonte de infecção por HIV tal como um material

contendo HIV, ou um indivíduo infectado por HIV. Prevenção eficaz pode ser medida, por exemplo, medindo em uma população mista de HIV indivíduos infectados e não-infectados, se há uma diminuição do número relativo de indivíduos recentemente infectados, quando comparando indivíduos não-
5 infectados tratados com uma composição farmacêutica da invenção, e indivíduos não-tratados e não-infectados. Essa diminuição pode ser medida por meio de análise estatística dos números de indivíduos infectados e não-infectados, em uma dada população ao longo do tempo.

Os termos "quantidade terapeuticamente eficaz", "uma quantidade, eficaz na prevenção de infecção por HIV", e termos similares, referem-se a quantidades do ingrediente ativo TMC278 que resultam em níveis plasmáticos sanguíneos eficazes. Com "níveis plasmáticos sanguíneos eficazes" entendem-se aqueles níveis plasmáticos sanguíneos do inibidor de HIV TMC278 que proporciona tratamento eficaz ou prevenção eficaz de in-
10 feção por HIV.

O termo "indivíduo" em particular refere-se a um ser humano.

O termo "micro ou nanopartículas" refere-se a partículas na faixa micrométrica ou nanométrica. O tamanho das partículas deve ser abaixo de um tamanho máximo acima do qual administração por meio de injeção sub-
20 cutânea ou intramuscular torna-se prejudicada ou mesmo não mais é possível. Esse tamanho máximo depende, por exemplo, das limitações impostas pelo diâmetro da agulha ou por reações adversas do corpo a partículas grandes, ou ambas. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas da invenção compreendem TMC278 em forma nanoparticulada.

O tamanho de partículas médio eficaz das micro ou nanopartículas da presente invenção poderá ser abaixo aproximadamente de 50 μm , ou abaixo aproximadamente de 20 μm , ou abaixo aproximadamente de 10 μm , ou abaixo aproximadamente de 1000 nm, ou abaixo aproximadamente de 500 nm, ou abaixo aproximadamente de 400 nm, ou abaixo aproximadamen-
25 te de 300 nm, ou abaixo aproximadamente de 200 nm. O limite inferior do tamanho médio de partículas eficaz poderá ser baixo, por exemplo, tão baixo quanto aproximadamente 100 nm ou tão baixo quanto aproximadamente 50
30

nm. Em uma modalidade, o tamanho médio de partículas eficaz situa-se na faixa de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 50 μm , ou aproximadamente 50 nm a aproximadamente 20 μm , ou aproximadamente 50 nm a aproximadamente 10 μm , ou aproximadamente 50 nm a aproximadamente 1000 nm, aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, ou aproximadamente 50 nm a aproximadamente 400 nm, ou aproximadamente 50 nm a aproximadamente 300 nm, ou aproximadamente 50 nm a aproximadamente 250 nm, ou aproximadamente 100 nm a aproximadamente 250 nm, ou aproximadamente 150 nm a aproximadamente 220 nm, ou 100 a 200 nm, ou aproximadamente 150 nm a aproximadamente 200 nm, por exemplo, aproximadamente 130 nm, ou aproximadamente 150 nm.

Conforme usado neste relatório, o termo tamanho de partículas médio eficaz tem seu significado convencional conforme conhecido daquele versado na técnica e pode ser medido por meio de técnicas de medição de tamanho de partículas conhecidos no estado da técnica tais como, por exemplo, fracionamento de fluxo de campo de sedimentação, espectroscopia de correlação de fótons, difração a *laser* ou centrifugação a disco. Os tamanhos médios de partículas eficazes mencionados neste relatório poderão ser relacionados para distribuições de volume das partículas. Nesse caso ilustrativo, por "um tamanho de partículas médio eficaz menor que aproximadamente 50 μm " entende-se que pelo menos 50% do volume das partículas apresenta um tamanho de partículas menor que o tamanho eficaz de 50 μm , e o mesmo se aplica a outros tamanhos de partículas eficazes mencionados. Em uma maneira similar, os tamanhos médios de partículas eficazes poderão ser relacionados para distribuições de peso das partículas mas usualmente isso resultará no mesmo ou aproximadamente o mesmo valor para o tamanho médio de partículas eficaz.

As composições farmacêuticas da presente invenção proporcionam liberação do ingrediente ativo TMC278 por um período de tempo prolongado e, portanto, podem ser também referidas como composições de liberação sustentada ou retardada. Após administração, as composições da invenção permanecerão no corpo e constantemente liberam TMC278, man-

tendo tais níveis desse ingrediente ativo no sistema do paciente por um período de tempo prolongado, proporcionando desse modo, durante esse período, terapia anti-HIV ou prevenção de infecção por HIV. Devido ao fato que as composições farmacêuticas da invenção permanecerão no corpo e constantemente liberam TMC278, elas podem ser referidas como composições farmacêuticas adequadas como formulações de depósito.

Conforme usado neste relatório com o termo "período de tempo prolongado", entende-se um termo (ou período de tempo) que poderá ser na faixa de uma semana até um ano ou até dois anos, ou um termo na faixa de uma a duas semanas, ou duas a três semanas, ou três a quatro semanas, ou um termo na faixa de um a dois meses, ou dois a três meses, ou três a quatro meses, ou três a seis meses, ou seis meses a 12 meses, ou 12 meses a 24 meses, ou um termo que se situa na faixa de diversos dias, por exemplo, 7, 10 ou 12 dias, ou diversas semanas, por exemplo, 2, 3 ou 4 semanas, ou um mês, ou diversos meses, por exemplo 2, 3, 4, 5 ou seis meses ou mesmo por mais tempo, por exemplo, 7, 8, 9 ou 12 meses.

As composições farmacêuticas desta invenção poderão ser aplicadas no tratamento a longo prazo ou a prevenção a longo prazo de infecção por HIV, ou com outras palavras poderão ser usadas no tratamento de infecção por HIV, ou na prevenção de infecção por HIV, durante um período de tempo prolongado. As composições da invenção são eficazes na terapia anti-HIV ou na prevenção de infecção por HIV por um período de tempo prolongado, por exemplo, por pelo menos aproximadamente uma semana ou mais tempo, ou por aproximadamente 1 mês ou mais tempo. Pela expressão "eficaz por pelo menos aproximadamente uma semana ou mais tempo", uma significância que o nível plasmático do ingrediente ativo, TMC278, deve ser acima de um valor limiar. Em caso de aplicação terapêutica esse valor limiar é o nível plasmático mais baixo sob o qual TMC278 proporciona tratamento eficaz de infecção por HIV. Em caso de aplicação na prevenção de infecção por HIV esse valor limiar é o nível plasmático mais baixo sob o qual TMC278 é eficaz na prevenção de transmissão de infecção por HIV.

Com "a longo prazo" por exemplo, conforme usado em relação a

"prevenção a longo prazo de infecção por HIV" ou "tratamento a longo prazo de infecção por HIV", ou terminologia similar, são termos pretendidos que poderão ser na faixa de uma semana até um ano ou até dois anos, ou mais tempo, tal como cinco ou 10 anos. Em particular, no caso de tratamento de
5 infecção por HIV, tais termos serão longos, na ordem de um a vários anos. Tais termos poderão ser também relativamente curtos, em particular, no caso de prevenção. Termos mais curtos são aqueles de vários dias, por exemplo, 7, 10 ou 12 dias, ou várias semanas, por exemplo, 2, 3 ou 4 semanas, ou um mês, ou diversos meses, por exemplo, 2, 3, 4, 5 ou seis meses ou
10 mesmo mais tempo, por exemplo, 7, 8, 9 ou 12 meses. Em uma modalidade, os métodos e usos de acordo com a presente invenção são para a prevenção de infecção por HIV durante um mês, ou diversos meses, por exemplo, 2, 3, 4, 5 ou seis meses ou por mais tempo, por exemplo, 7, 8, 9 ou 12 meses.

15 As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas sob vários intervalos de tempo. Quando usadas na prevenção de infecção por HIV, as composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas apenas uma vez ou um número limitado de vezes tais como duas, três, quatro, cinco ou seis vezes, ou mais. Isso poderá ser reco-
20 mendável onde prevenção é exigida durante um período de tempo limitado, tal como o período durante o qual há um risco de infecção.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas sob os intervalos de tempo mencionados acima, tais como sob um intervalo de tempo que se situa na faixa de uma semana a um mês,
25 ou na faixa de um mês a três meses, ou na faixa de três meses a seis meses, ou na faixa de seis meses a doze meses. Em uma modalidade, a composição farmacêutica pode ser administrada uma vez de duas em duas semanas, ou uma vez de mês em mês, ou uma vez de três em três meses. Em uma outra modalidade, o intervalo de tempo situa-se na faixa de uma a duas
30 semanas, ou duas a três semanas, ou três a quatro semanas, ou o intervalo de tempo situa-se na faixa de um a dois meses, ou dois a três meses, ou três a quatro meses, ou três a seis meses, ou seis meses a 12 meses, ou 12

meses a 24 meses. O intervalo de tempo poderá ser pelo menos uma semana, mas poderá também ser várias semanas, por exemplo 2, 3, 4, 5 ou 6 semanas, ou sob intervalos de tempo de um mês, ou de vários meses, por exemplo 2, 3, 4, 5 ou 6 meses ou mesmo mais tempo, por exemplo 7, 8, 9 ou 12 meses. Em uma modalidade, as composições farmacêuticas da presente invenção são administradas sob um intervalo de tempo de um, dois ou três meses. Esses períodos mais longos entre cada administração das composições farmacêuticas da invenção proporcionam aperfeiçoamentos adicionais em termos de carga de dosagem e complacência. Para adicionalmente melhorar complacência, os pacientes podem ser instruídos a tomar seus medicamentos sob um certo dia da semana, em que a composição é administrada sobre um programa semanalmente, ou sob um certo dia do mês no caso de um programa mensalmente.

A duração dos intervalos de tempo entre cada administração de uma composição da presente invenção poderá variar. Por exemplo, esses intervalos de tempo poderão ser selecionados em função dos níveis plasmáticos sangüíneos. Os intervalos poderão ser mais curtos onde os níveis plasmáticos sangüíneos de TMC278 são julgados também baixos, por exemplo, quando estes aproximam do nível plasmático sangüíneo mínimo especificado daqui por diante. Os intervalos poderão ser mais longos onde os níveis plasmáticos sangüíneos de TMC278 são julgados também altos. Em uma modalidade, as composições da invenção são administradas sob intervalos de tempo iguais. As composições poderão ser administradas sem quaisquer administrações interjacentes adicionais, ou com outras palavras, as composições poderão ser administradas sob pontos particulares em tempo separado um do outro por um período de tempo de duração variável ou igual, por exemplo, um período de tempo de pelo menos uma semana, ou qualquer outro período de tempo especificado neste relatório, durante o qual nenhum TMC278 adicional é administrado. Apresentando intervalos de tempo da mesma duração tem a vantagem que o programa de administração é simples, por exemplo, administração ocorre no mesmo dia na semana, ou no mesmo dia no mês. Tal programa de administração, portanto, envolve "carga

de dosagem" limitada desse modo contribuindo beneficemente para a complacência do paciente ao regime de dosagem prescrita.

5 A concentração (ou "C") de TMC278 no plasma sangüíneo de um indivíduo tratado com este composto é geralmente expressa como massa por volume unitário, tipicamente nanogramas por mililitro (ng/ml). Por conveniência, essa concentração poderá ser referida neste relatório como "concentração plasmática sangüínea do fármaco" ou "concentração plasmática sangüínea".

10 A dose (ou quantidade) de TMC278 administrada, depende da quantidade de TMC278 nas composições farmacêuticas da invenção, ou sobre a quantidade de uma dada composição que é administrada. Onde níveis plasmáticos sangüíneos maiores são desejados, cada uma ou ambas de uma composição de concentração maior de TMC278, ou mais de uma composição dada, poderão ser administradas. Isso se aplica vice-versa se
15 níveis plasmáticos menores são desejados. Também uma combinação de intervalos de tempo variáveis e dosagem variável poderão ser selecionadas para alcançar certos níveis plasmáticos sangüíneos desejados.

20 A dose (ou quantidade) de TMC278 administrada também depende da freqüência das administrações (isto é, o intervalo de tempo entre cada administração). Usualmente, a dose será maior onde administrações são menos freqüentes. Todos esses parâmetros podem ser usados para controlar os níveis plasmáticos sangüíneos a valores desejados.

25 O regime de dosagem também depende de, se prevenção ou tratamento de infecção por HIV é considerado. Em caso de terapia, a dose de TMC278 administrada ou a freqüência de dosagem, ou ambas, são selecionadas de tal modo a concentração plasmática sangüínea de TMC278 é mantida acima de um nível plasmático sangüíneo mínimo. O termo "nível plasmático sangüíneo mínimo" (ou $C_{min.}$) nesse contexto refere-se a nível plasmático sangüíneo de TMC278 que proporciona tratamento eficaz de
30 HIV. Em particular, o nível plasmático sangüíneo de TMC278 é mantido sob um nível acima de um nível plasmático sangüíneo mínimo de aproximadamente 10 ng/ml, ou acima aproximadamente de 15 ng/ml, ou acima aproxi-

madamente de 20 ng/ml, ou acima aproximadamente de 40 ng/ml. O nível plasmático sanguíneo de TMC278 poderá ser mantido acima de um nível plasmático sanguíneo mínimo que é maior, por exemplo, acima de aproximadamente 50 ng/ml, ou acima de aproximadamente 90 ng/ml, ou acima de aproximadamente 270 ng/ml, ou acima de aproximadamente 540 ng/ml. Em uma modalidade, o nível plasmático sanguíneo de TMC278 é mantido acima de um nível de aproximadamente 13,5 ng/ml, ou é mantido acima de um nível de aproximadamente 20 ng/ml. Ou o nível plasmático sanguíneo de TMC278 poderá ser mantido dentro de certas faixas, em particular faixas partindo de um nível plasmático sanguíneo mínimo selecionado desses mencionados acima e finalizando sob um nível plasmático sanguíneo maior selecionado desses mencionados acima e selecionado de 500 ng/ml e 1.000 ng/ml (por exemplo, de 10 a 15, 10 a 20, 10 a 40, etc., ou de 15 to 20, ou 15 a 40, ou 15 a 90, etc., ou 20 a 40, 20 a 90, ou 20 a 270, etc., ou 40 a 90, 40 a 270, ou 40 - 540, etc., cada vez de aproximadamente o valor indicado em ng/ml a aproximadamente o valor indicado em ng/ml). Em uma modalidade, essa faixa é de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 20 a aproximadamente 90, de 90 a 270, de 270 a 540, de 540 a 1.000, cada vez de aproximadamente o valor indicado em ng/ml a aproximadamente o valor indicado em ng/ml.

Os níveis plasmáticos de TMC278 devem ser mantidos acima dos níveis plasmáticos sanguíneos mínimos acima mencionados porque sob níveis menores o vírus poderá não mais ser suficientemente suprimido de modo que possa multiplicar-se com o risco adicional da emergência de mutações.

No exemplo de prevenção de HIV, o termo "nível plasmático sanguíneo mínimo" (ou $C_{\min.}$) refere-se ao nível plasmático sanguíneo mais baixo de TMC278 que proporciona prevenção eficaz de infecção por HIV. No caso de transmissão de HIV a partir de material contendo HIV ou a partir de um indivíduo infectado por HIV a um indivíduo não infectado por HIV, esse é o nível plasmático sanguíneo mais baixo que é eficaz na inibição dessa transmissão.

Em particular, no exemplo de prevenção de HIV, o nível plasmático sangüíneo de TMC278 pode ser mantido sob um nível acima de um nível plasmático sangüíneo mínimo mencionado acima em relação à terapia. Contudo, a prevenção do nível plasmático sangüíneo de TMC278 pode ser mantido sob um nível menor, por exemplo, sob um nível acima aproximadamente de 4 ng/ml, ou aproximadamente de 5 ng/ml, ou aproximadamente de 8 ng/ml. Os níveis plasmáticos sangüíneos de TMC278 devem preferencialmente ser mantidos acima desses níveis plasmáticos sangüíneos mínimos porque sob níveis menores, o fármaco poderá não mais ser eficaz aumentando desse modo o risco de transmissão de infecção por HIV. Níveis plasmáticos de TMC278 poderão ser mantidos sob níveis um pouco maiores por apresentar uma margem de segurança. Tais níveis maiores partem de aproximadamente 50 ng/ml ou mais. O nível plasmático sangüíneo de TMC278 pode ser mantido sob um nível que se situa nas faixas mencionadas acima em relação à terapia, mas onde os limites inferiores incluem os níveis plasmáticos sangüíneos de aproximadamente 4 ng/ml, ou aproximadamente 5 ng/ml, ou aproximadamente 8 ng/ml.

Uma vantagem de TMC278 é que o mesmo pode ser usado até níveis plasmáticos sangüíneos relativamente altos sem quaisquer efeitos colaterais significativos. As concentrações plasmáticas de TMC278 poderão alcançar níveis relativamente altos, mas como é o caso de qualquer fármaco, não deve exceder um nível plasmático máximo (ou $C_{m\acute{a}x.}$), que é o nível plasmático sangüíneo onde TMC278 causa efeitos colaterais significativos. Conforme usado neste relatório, o termo "efeitos colaterais significativos" significa que os efeitos colaterais estão presentes em uma população de paciente relevante até um grau que os efeitos colaterais afetam o funcionamento normal dos pacientes. A $C_{m\acute{a}x.}$ para TMC278 pode ser determinada a partir da extrapolação de dados de teste nos ensaios celulares ou a partir da avaliação de teste clínico e, preferencialmente não deve exceder um valor de aproximadamente 500 ng/ml ou 1.000 ng/ml. Em uma modalidade, a quantidade e a freqüência de administrações de TMC278 que devem ser administradas são selecionadas de tal modo que as concentrações plasmá-

ticas sangüíneas são mantidas durante um longo prazo sob um nível compreendido entre um nível plasmático máximo (ou $C_{m\acute{a}x.}$ conforme especificada acima) e um nível plasmático sangüíneo mínimo (ou $C_{m\acute{i}n.}$ conforme especificada acima).

5 Em certos exemplos poderá ser desejável manter os níveis plasmáticos de TMC278 sob níveis relativamente baixos, por exemplo, tão próximos quanto possíveis aos níveis plasmáticos sangüíneos mínimos especificados neste relatório. Isso permitirá redução da freqüência das administrações e/ou da quantidade de TMC278 administrada com cada administração. Também permitirá evitar efeitos colaterais indesejáveis, que contribuirá para a aceitação das formas de dosagem na maioria dos grupos de população-alvo que são pessoas sadias sob risco de serem infectados e, portanto são menos inclinados a tolerar efeitos colaterais. Os níveis plasmáticos de TMC278 poderão ser mantidos sob níveis relativamente baixos no exemplo de prevenção. Uma modalidade refere-se a usos ou métodos de prevenção de infecção por HIV, conforme especificados acima ou daqui por diante, em que o nível plasmático sangüíneo mínimo de TMC278 é como especificado neste relatório e o nível plasmático sangüíneo máximo é aproximadamente igual ao nível plasmático sangüíneo mais baixo que causa o inibidor RT agir
10
15
20 terapeuticamente, também conforme especificado neste relatório.

 Em outras modalidades, o nível plasmático sangüíneo de TMC278 é mantido sob um nível abaixo de um nível plasmático sangüíneo máximo inferior de aproximadamente 10 ng/ml, mais em particular aproximadamente 15 ng/ml, adicionalmente em particular aproximadamente 20 ng/ml, ainda mais em particular aproximadamente 40 ng/ml. Em uma modalidade particular, o nível plasmático sangüíneo de TMC278 é mantido abaixo de um nível de aproximadamente 13,5 ng/ml. Em uma modalidade, o nível plasmático de TMC 278 é mantido em um intervalo do nível sangüíneo máximo inferior especificado acima, e os níveis plasmáticos sangüíneos mínimos mencionados em relação à prevenção. Por exemplo, os níveis plasmáticos sangüíneos de TMC278 são mantidos abaixo aproximadamente 10 ng/ml e acima de um nível mínimo de aproximadamente 4 ng/ml.
25
30

Em outros exemplos, poderá ser desejável manter os níveis plasmáticos de TMC278 sob níveis relativamente maiores, por exemplo, onde há um alto risco de infecção e doses mais freqüentes e/ou maiores não são um problema. Nesses exemplos, o nível plasmático sanguíneo mínimo poderá ser igual ao nível plasmático sanguíneo mais baixo de TMC278 que proporciona tratamento eficaz de HIV, tais como os níveis específicos mencionados neste relatório.

No exemplo de prevenção, a dose que tem de ser administrada deve ser calculada com uma base de aproximadamente 0,2 mg/dia a aproximadamente 50 mg/dia, ou 0,5 mg/dia a aproximadamente 50 mg/dia, ou de aproximadamente 1 mg/dia a aproximadamente 10 mg/dia, ou aproximadamente 2 mg/dia a aproximadamente 5 mg/dia, por exemplo, aproximadamente 3 mg/dia. Isso corresponde a uma dose semanalmente de aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 350 mg, em particular de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 350 mg, em particular, de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 70 mg, ou aproximadamente 14 mg a aproximadamente 35 mg, por exemplo, aproximadamente 35 mg, ou a uma dose mensalmente de 6 mg a aproximadamente 3.000 mg, em particular, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 1.500 mg, mais em particular aproximadamente de 30 mg a aproximadamente 300 mg, ou aproximadamente de 60 mg a aproximadamente 150 mg, por exemplo, aproximadamente 150 mg. Doses de outros regimes de dosagem podem ser prontamente calculadas multiplicando a dose diária com o número de dias entre cada administração.

No exemplo de terapia, a dose que tem de ser administrada deve ser um pouco maior e deve ser calculada com uma base de aproximadamente 1 mg/dia a aproximadamente 150 mg/dia, ou de aproximadamente 2 mg/dia a aproximadamente 100 mg/dia, ou de aproximadamente 5 mg/dia a aproximadamente 50 mg/dia, ou aproximadamente 10 mg/dia a aproximadamente 25 mg/dia, por exemplo, aproximadamente 15 mg/dia. As doses semanalmente ou mensalmente correspondentes podem ser calculadas conforme apresentadas acima. Para aplicações na prevenção, as doses pode-

rão ser menores embora a mesma dosagem como de aplicações terapêuticas poderão ser usadas.

Verificou-se que, uma vez administrado, os níveis plasmáticos sangüíneos de TMC278 são mais ou menos estáveis, isto é, eles flutuam dentro margens limitadas. Verificou-se que os níveis plasmáticos sangüíneos abordam mais ou menos um modo de estado estacionário ou aproximam mais ou menos de uma taxa de liberação de ordem zero durante um período de tempo prolongado. Por "estado estacionário" entende-se a condição em que a quantidade de fármaco presente no plasma sangüíneo de um indivíduo permanece sob mais ou menos o mesmo nível por um período de tempo prolongado. Os níveis plasmáticos de TMC278 geralmente não mostram quaisquer quedas abaixo do nível plasmático mínimo sob o qual o fármaco é eficaz. O termo "permanece sob mais ou menos o mesmo nível" não exclui que podem ser pequenas flutuações das concentrações plasmáticas dentro de uma faixa aceitável, por exemplo, flutuações dentro de uma faixa de aproximadamente +/- 30%, ou aproximadamente +/- 20%, ou aproximadamente +/- 10%, ou aproximadamente +/- 10%.

Em alguns exemplos poderá ser um pico de concentração plasmática inicial após administração, após a qual, os níveis plasmáticos alcançam um "estado estacionário", conforme mencionados daqui por diante.

As composições da invenção mostram boa tolerância local e facilidade de administração. Boa tolerância local refere-se à irritação e inflamação mínimas no sítio de injeção; facilidade de administração refere-se ao tamanho de agulha e duração de tempo exigido para administrar uma dose de uma formulação particular de fármaco. Além disso, as composições da invenção mostram boa estabilidade e apresentam uma vida útil aceitável.

As micropartículas ou nanopartículas da presente invenção apresenta um modificador de superfície adsorvido na superfície do mesmo. A função do modificador de superfície é agir como um agente de umectação, bem como um estabilizador da suspensão coloidal.

Em uma modalidade, as micropartículas ou nanopartículas nas composições da invenção, principalmente compreende TMC278 cristalino ou

um sal do mesmo; e o modificador de superfície, do qual quantidade combinada poderá pelo menos compreender aproximadamente 50%, ou pelo menos aproximadamente 80%, ou pelo menos aproximadamente 90%, ou pelo menos aproximadamente 95%, ou pelo menos aproximadamente 99% das micro ou nanopartículas.

Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para administração por meio de injeção intramuscular ou subcutânea, a qual compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de TMC278, ou um estereoisômero ou uma mistura estereoisomérica do mesmo, na forma de uma suspensão de partículas que consiste essencialmente de:

- (1) TMC278, ou um estereoisômero ou uma mistura estereoisomérica do mesmo, em forma micro ou nanopartícula, apresentando um modificador de superfície adsorvido à superfície do mesmo; e
- (2) um veículo aquoso farmacêuticamente aceitável; em que o ingrediente ativo é suspenso.

Modificadores de Superfície adequados podem ser selecionados de excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos, incluindo vários polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais e tensoativos. Modificadores de superfície particulares incluem tensoativos não-iônicos e aniônicos. Exemplos representativos de modificadores de superfície incluem gelatina, caseína, lecitina, sais de fosfolipídios negativamente carregados ou a forma ácida dos mesmos (tais como glicerol fosfatidila, inosita fosfatidila, serina fosfatidila, ácido fosfático, e seus sais tais como sais de metais alcalinos, por exemplo, seus sais de sódio, por exemplo, fosfatidila glicerol-sódio do ovo, tal como o produto disponível sob o nome comercial *Lipoid*[®] EPG), goma acácia, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, éteres polioxietileno-alquílicos, por exemplo, éteres macrogólicos tais como cetomacrogol 1000, derivados de óleo de rícino polioxietileno; estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, dodecilsulfato de sódio, carboximetilcelulose sódica, sais biliares tais como taurocolato de sódio, desoxitaurocolato de sódio, desoxicolato de sódio; metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxietil-

propilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, aluminato silicato de magnésio, álcool polivinílico (PVA), poloxâmeros, tais como *Pluronic*[®] *F68*, *F108* e *F127*, os quais são copolímeros em blocos de óxido de etileno e óxido de propileno; tiloxapol; Vitamina E-TGPS (succinato de α -tocoferila polietileno glicol, em particular succinato de α -tocoferila polietileno glicol 1000); poloxaminas, tal como *Tetronic*[®] *908* (*T908*) o qual é um copolímero em bloco tetrafuncional derivado de adição seqüencial de óxido de etileno e óxido de propileno a etilenodiamina; dextrano; lecitina; éster dioctílico de ácido sulfosuccínico de sódio tais como os produtos vendidos sob o nome comercial *Aerosol OT*[®] (*AOT*); laurila sulfato de sódio (*Duponol*[®] *P*); sulfonato poliéter alquila arílico disponível sob o nome comercial *Triton*[®] *X-200*; ésteres de ácidos graxos polioxietileno sorbitano (*Tweens*[®] 20, 40, 60 e 80); ésteres de sorbitano de ácidos graxos (*Span*[®] 20, 40, 60 e 80 ou *Arlace*[®] 20, 40, 60 e 80); polietileno glicóis (tais como aqueles vendidos sob o nome comercial *Carbowax*[®] 3550 e 934); misturas de estearato de sacarose e distearato de sacarose tal como o produto disponível sob o nome comercial *Crodesta*[®] *F110* ou *Crodesta*[®] *SL-40*; cloreto hexildecila trimetilamônio (CTAC); polivinilpirrolidona (PVP). Se desejado, dois ou mais modificadores de superfície podem ser usados na combinação.

Modificadores de superfície particulares são selecionados de poloxâmeros, succinatos de α -tocoferil polietileno glicol, ésteres de ácidos graxos polioxietileno sorbitano, e sais de fosfolipídios negativamente carregados ou a forma ácida dos mesmos. Mais particularmente, os modificadores de superfície são selecionados de *Pluronic*[®] *F108*, Vitamina E TGPS, *Tween*[®] 80, e *Lipoid*[®] *EPG*. Um ou mais desses modificadores de superfície poderão ser usados. *Pluronic*[®] *F108* corresponde a poloxâmero 338 e é copolímero em bloco de polioxietileno, polioxipropileno que conforma geralmente à fórmula $\text{HO}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x-[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z-\text{H}$ em que os valores médios de x , y e z são, respectivamente 128, 54 e 128. Outros nomes comerciais de poloxâmero 338 são, *Hodag Nonionic*[®] *1108-F* e *Synperonic*[®] *PE/F108*. Em uma modalidade, o modificador de superfície compreende uma combinação de um éster de ácido graxo polioxietileno sorbitano e

um sal de fosfatidil glicerol (em particular fosfatidil glicerol sódio do ovo).

A quantidade ótima relativa de TMC278 em relação a modificador de superfície depende do modificador de superfície selecionado, da área superficial específica da suspensão de TMC278 que é determinada pelo tamanho de partículas médio eficaz e a concentração de TMC278, a concentração crítica de micelas do modificador de superfície se o mesmo formar micelas, etc. A quantidade relativa (p/p) de TMC278 ao modificador de superfície, preferencialmente, situa-se na faixa de 1:2 a aproximadamente 20:1, em particular, na faixa de 1:1 a aproximadamente 10:1, por exemplo, aproximadamente 4:1.

As partículas desta invenção podem ser preparadas por meios de micronização/redução do tamanho de partículas/nanonização por meio de dispositivos mecânicos e por meio de precipitação controlada de uma solução supersaturada, ou por meio de utilização de fluidos supercríticos tal como na técnica GAS ("gás anti-solvente"), ou qualquer combinação de tais técnicas. Em uma modalidade, usa-se um método que compreende as etapas de dispersão de TMC278 em um meio líquido de dispersão e aplicação de dispositivos mecânicos na presença de meios de moagem para reduzir o tamanho de partículas de TMC278 a um tamanho de partículas médio eficaz menor que aproximadamente 50 μm , em particular, menor que aproximadamente 1.000 nm. As partículas podem ser reduzidas em tamanho na presença de um modificador de superfície.

Um procedimento geral de preparação das partículas desta invenção compreende

- (a) obter TMC278 em forma micronizada;
- (b) adicionar o TMC278 micronizado a um meio líquido para formar uma pré-mistura/pré-dispersão; e
- (c) submeter à pré-mistura a dispositivos mecânicos na presença de um meio de moagem para reduzir o tamanho de partículas médio eficaz.

TMC278 em forma micronizada é preparado usando técnicas conhecidas no estado da técnica. Prefere-se que o tamanho de partículas médio eficaz do agente ativo TMC278 na pré-dispersão seja menor que a-

proximadamente 100 μm conforme determinado por análise de crivo. Onde o tamanho de partículas médio eficaz do TMC278 micronizado é maior que aproximadamente 100 μm , prefere-se que as partículas do composto TMC278 seja reduzida em tamanho menor que 100 μm .

5 O TMC278 micronizado pode em seguida ser adicionado a um meio líquido em que ele seja essencialmente insolúvel para formar uma pré-dispersão. A concentração de TMC278 no meio líquido (porcentagem peso por peso) pode variar amplamente e depende do modificador de superfície selecionado e outros fatores. Concentrações adequadas de TMC278 em
10 composições variam entre aproximadamente 0,1% a aproximadamente 60%, ou entre aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, ou entre aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, ou entre aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, por exemplo, aproximadamente 10%, 20% ou 30% (cada % nesse parágrafo relacionando a p/v).

15 A pré-mistura pode ser usada diretamente submetendo-a dispositivos mecânicos para reduzir o tamanho de partículas médio eficaz na dispersão menor que 2.000 nm. Prefere-se que a pré-mistura seja usada diretamente quando um moinho de bolas é usado para atrito. Alternativamente, TMC278 e, opcionalmente, o modificador de superfície, pode ser disperso no
20 meio líquido usando agitação adequada tal como, por exemplo, um moinho a cilindros, até que uma dispersão homogênea seja obtida.

Os dispositivos mecânicos aplicados para reduzir o tamanho de partículas médio eficaz de TMC278 convenientemente, pode tomar a forma de um moinho de dispersão. Moinhos de dispersão adequados incluem um
25 moinho de bolas, um moinho de atrito/fricção, um moinho vibratório, um moinho planetário, moinhos de meios, tais como um moinho de areia e um moinho de contas. Prefere-se um moinho de meios devido a tempo de moagem relativamente mais curto exigido para proporcionar a redução desejada no tamanho de partículas. As contas, preferencialmente, são contas ZrO_2 .

30 Os meios de moagem para a etapa de redução de tamanho de partículas podem ser selecionados de meios rígidos, preferencialmente esféricos ou particulados em forma que apresenta um tamanho médio menor que

3 mm e, mais preferencialmente, menor que 1 mm (tão baixo como contas de 200 μm). Tais meios desejavelmente podem proporcionar as partículas da invenção com tempos de processamento mais curtos e conferir menos desgaste ao equipamento de moagem. Exemplos de meios de moagem são

5 ZrO_2 , tal como 95% de ZrO_2 , estabilizado com magnésia ou estabilizado com ítrio, silicato de zircônio, meios de moagem vítreos, contas poliméricas, aço inoxidável, titânia, alumina e similares. Meios de moagem preferidos apresentam uma densidade maior que $2,5 \text{ g/cm}^3$ e incluem 95% de ZrO_2 estabilizado com magnésia e contas poliméricas.

10 O tempo de atrito pode variar amplamente e depende principalmente dos meios mecânicos particulares e condições de processamento selecionadas. Para moinhos de rolamento, tempos de processamento de até dois dias ou por mais tempo poderão ser exigidos.

15 ~~As partículas devem ser reduzidas em tamanho sob uma temperatura que não significativamente degrada o composto TMC278. Temperaturas de processamento menores que 30 a 40°C são ordinariamente preferidas. Se desejado, o equipamento de processamento poderá ser esfriado com equipamento de resfriamento convencional. O método é convenientemente realizado sob condições de temperatura ambiente e sob pressões de~~

20 ~~processamento, as quais são seguras e eficazes para o processo de moagem.~~

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção contêm um veículo aquoso que preferencialmente é farmacologicamente aceitável. Esse veículo aquoso compreende água estéril opcionalmente na

25 mistura com outros ingredientes farmacologicamente aceitáveis. O último compreende quaisquer ingredientes para uso em formulações injetáveis. Esses ingredientes poderão ser selecionados de um ou mais de um agente de suspensão, um tampão, um agente de ajuste de pH, um conservante, um agente de isotonização, e os ingredientes similares. Em uma modalidade,

30 esses ingredientes são selecionados de um ou mais de um agente de suspensão, um tampão, um agente de ajuste de pH, e opcionalmente, um conservante e um agente de isotonização. Ingredientes particulares poderão

funcionar como dois ou mais desses agentes simultaneamente, por exemplo, comportar-se tal como um conservante e um tampão, ou comportar-se tal como um tampão e um agente de isotonização.

Agentes de Tamponamento adequados e agentes de ajuste de pH devem ser usados em quantidade suficiente para tornar a dispersão neutra a muito ligeiramente básica (até pH 8,5), preferencialmente na faixa de pH de 7 a 7,5. Tampões particulares são os sais de ácidos fracos. Agentes de tamponamento e de ajuste de pH que podem ser adicionados poderão ser selecionados de ácido tartárico, ácido maléico, glicina, lactato de sódio/ácido láctico, ácido ascórbico, citratos de sódio/ácido cítrico, acetato de sódio/ácido acético, bicarbonato de sódio/ácido carbônico, succinato de sódio/ácido succínico, benzoato de sódio/ácido benzóico, fosfatos de sódio, tris(hidroximetil)aminometano, bicarbonato de sódio/carbonato de sódio, hidróxido de amônio, ácido benzenossulfônico, ácido/benzoato de sódio, dietanolamina, glicono delta lactona, ácido clorídrico, brometo de hidrogênio, lisina, ácido metanossulfônico, monoetanolamina, hidróxido de sódio, trome-
tamina, glicônico, glicérico, glurático, glutâmico, etileno diamina tetraacético (EDTA), trietanolamina, incluindo misturas dos mesmos.

Conservantes compreendem antimicrobianos e antioxidantes que podem ser selecionados do grupo que consiste em ácido benzóico, álcool benzílico, hidroxianisol butilada (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), clorbutol, um galato, um hidroxibenzoato, EDTA, fenol, clorocresol, metacresol, cloreto de benzetônio, cloreto miristil- γ -picolínio, acetato de fenilmercúrico e timerosal. Seqüestrantes radicais incluem BHA, BHT, Vitamina E e palmitato de ascorbila, e misturas dos mesmos. Seqüestrantes de oxigênio incluem ascorbato de sódio, sulfito de sódio, L-cisteína, acetilcisteína, metionina, tioglicerol, bisulfito de acetona sódio, ácido isoascórbico, hidroxipropil ciclodextrina. Agentes de quelação incluem citrato de sódio, EDTA sódico e ácido málico.

Um Agente de Isotonização ou isotonicador poderá estar presente para assegurar isotonicidade das composições farmacêuticas da presente invenção, e incluem açúcares tais como glicose, dextrose, sacarose, frutose, trealose, lactose; álcoois de açúcares poliídricos, preferencialmente, álcoois de açuca-

res trídricos ou superiores, tais como glicerina, eritritol, arabitól, xilitol, sorbitol e manitol. Alternativamente, cloreto de sódio, sulfato de sódio, ou outros sais inorgânicos apropriados poderão ser usados para tornarem as soluções isotônicas. Esses isotonicadores podem ser usados isolados ou em combinação. As suspensões convenientemente compreendem de 0 a 10% (p/v), em particular, 0 a 6% de agente de isotonização. De interesse são isotonicadores não-iônicos, por exemplo, glicose, como eletrólitos poderão afetar estabilidade coloidal.

Uma característica desejável de uma composição farmacêutica da invenção refere-se à facilidade de administração. A viscosidade das composições farmacêuticas da invenção devem ser suficientemente baixas para permitir administração por meio de injeção. Em particular devem ser elaboradas de tal modo que possam ser absorvidas facilmente em uma seringa (por exemplo, a partir de um frasco), injetado por meio de uma agulha fina (por exemplo, uma agulha de 20 G 1½, 21 G 1½, 22 G 2 ou 22 G 1¼) em um breve espaço de tempo não longo demais. Em uma modalidade, a viscosidade das composições da invenção é abaixo de aproximadamente 75 mPa·s, ou abaixo de 60 mPa·s. Suspensões aquosas de tal viscosidade ou menores usualmente satisfazem os critérios acima mencionados.

Idealmente, as suspensões aquosas de acordo com a presente invenção compreenderão tanto TMC278 quanto pode ser tolerado a fim de manter o volume injetado a um mínimo, em particular, de 3 a 40% (p/v), ou de 3 a 30% (p/v), ou de 3 a 20% (p/v), ou de 10 a 30% (p/v), de TMC278. Em uma modalidade, as suspensões aquosas da invenção contêm aproximadamente 10% (p/v) de TMC278, ou aproximadamente 10% (p/v) de TMC278, ou aproximadamente 30% (p/v) de TMC278.

Em uma modalidade, as suspensões aquosas poderão compreender em peso, com base no volume total da composição:

- (a) de 3% a 50% (p/v), ou de 10% a 40% (p/v), ou de 10% a 30% (p/v), de TMC278;
- (b) de 0,5% a 10 %, ou de 0,5% a 2% (p/v) de um agente de umectação;
- (c) de 0% a 10%, ou de 0% a 5%, ou de 0% a 2%, ou de 0% a 1% de um

ou mais agentes de tamponamento;

(d) de 0% a 10 %, ou de 0% a 6% (p/v) de um agente de isotonação;

(e) de 0% a 2% (p/v) de conservantes; e

(f) água para injeção q.s. ad. 100%.

5 Poderá opcionalmente ser adicionada às suspensões uma quantidade de ácido ou base para levar o pH a um valor de aproximadamente pH 7. Ácidos ou bases adequadas são qualquer uma dessas que são fisiologicamente aceitáveis, por exemplo, HCl, HBr, ácido sulfúrico, hidróxidos de metais alcalinos tal como NaOH.

10 A administração de TMC278 quando na presente invenção poderá ser suficiente para tratar infecção por HIV embora em vários casos poderá ser recomendável a co-administrar outros inibidores de HIV. O último, preferencialmente, inclui inibidores de HIV de outras classes, em particular, aqueles selecionados de NRTIs, PIs e inibidores de fusão. Em uma modalidade, o outro inibidor de HIV que é co-administrado é um inibidor de PI. Inibidores de HIV que poderão ser co-administrados por preferência são aqueles usados em combinações de HAART que compreendem um NNRTI. Por exemplo, dois NRTIs adicionais ou um NRTI e um PI poderão ser co-administrados. Tal co-administração poderá ser por administração oral ou
15
20 parenteralmente.

Em certos exemplos, o tratamento de infecção por HIV poderá ser limitado a apenas a administração de uma composição de TMC278 de acordo com esta invenção, isto é, como monoterapia sem co-administração de inibidores de HIV adicionais. Essa opção poderá ser recomendada, por exemplo, onde a carga viral é relativamente baixa, por exemplo, onde a carga viral (representada como o número de cópias de RNA viral em um volume de soro especificado) é abaixo aproximadamente de 200 cópias/ml, em particular, abaixo aproximadamente de 100 cópias/ml, mais em particular, abaixo de 50 cópias/ml, especificamente abaixo do limite de detecção do vírus.
25
30 Em uma modalidade, esse tipo de monoterapia é aplicado após tratamento inicial com uma combinação de fármacos de HIV, em particular, com qualquer das combinações de HAART durante um certo período de tempo até

que a carga viral no plasma sanguíneo atinja o baixo nível viral anteriormente mencionado.

Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se ao uso de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade antiviralmente eficaz de TMC278 ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a presente invenção, para a produção de um medicamento para terapia de manutenção de um indivíduo que é infectado com HIV, em que a composição é administrada ou deve ser administrada intermitentemente sob um intervalo de tempo que se situa na faixa de uma semana a um ano, ou uma semana a dois anos.

Desse modo, em um aspecto adicional, a presente invenção proporciona um método para o tratamento a longo prazo de um paciente que é infectado com HIV, método este que compreende:

- (i) o tratamento do paciente com uma combinação de inibidores de HIV; seguido por
- (ii) a administração intermitente de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade antiviralmente eficaz de TMC278 ou um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a presente invenção, em que a composição é administrada sob um intervalo de tempo de pelo menos uma semana.

A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica conforme descrita anteriormente para uso como um medicamento no tratamento ou profilaxia de infecção por HIV.

Além disso, a presente invenção refere-se a uso de uma composição farmacêutica conforme descrita neste relatório para a preparação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de infecção por HIV.

A presente invenção adicionalmente refere-se a um método de tratamento de um indivíduo infectado com HIV, método este que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica conforme descrita neste relatório.

Conforme usada neste relatório, a palavra "substancialmente" não exclui "completamente" *por exemplo*, uma composição que é "substan-

cialmente livre" de Y poderá ser completamente livre de Y. Onde necessário, a palavra "substancialmente" poderá ser omitida da definição da invenção. O termo "aproximadamente" em conexão com um valor numérico entende-se apresentar seu significado usual no contexto do valor numérico. Onde necessário, a palavra "aproximadamente" poderá ser substituída pelo valor numérico $\pm 10\%$, ou $\pm 5\%$, ou $\pm 2\%$, ou $\pm 1\%$.

Todos os documentos citados neste relatório são incorporados como referência em sua totalidade.

Os exemplos seguintes são pretendidos ilustrar a presente invenção e não devem ser interpretados como limitando a invenção para essa finalidade.

Exemplo 1: preparação de nanossuspensões

Frascos de vidro de 250 ml e contas de ZrO_2 , usados como os meios-de-moagem, foram esterilizados em uma autoclave. Cinco gramas de substância-fármaco foram colocados no frasco de vidro de 250 ml, bem como uma solução de 1,25 g de *Pluronic F108* em 60 ml de água para injeção. Trezentos gramas de contas de ZrO_2 com um tamanho de partículas médio de 500 μm foram adicionados. O frasco foi colocado em moinho a cilindros. A suspensão foi micronizada sob 100 rpm durante 72 horas. No término do processo de moagem a nanossuspensão concentrada foi removida com uma seringa e enchida nos frascos. A formulação resultante é Formulação 1 na seguinte tabela. Fez-se a determinação da concentração por HPLC/UV. Fez-se uma diluição até uma concentração final de 25 mg/ml de TMC278. A suspensão resultante foi protegida de luz.

Usando procedimentos similares, Formulações 2, 3 e 4 foram preparadas. Essas foram tituladas com solução de hidróxido de sódio 1N a um pH de aproximadamente 7. Em formulações 2, 3 e 4, o *Lipoid*[®] EPG é solubilizado no *Tween*[®] 80.

Ingrediente	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
TMC278	5 g	300 mg	300 mg	300 mg
<i>Pluronic</i> [®] <i>F108</i>	1,25 g	-	-	-

Ingrediente	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
<i>Tween</i> [®] 80	-	75 mg	75 mg	75 mg
<i>Lipoid</i> [®] EPG	-	9,375 mg	9,375 mg	9,375 mg
Glicose	-	50 mg	50 mg	50 mg
NaH ₂ PO ₄ .1a q	-	-	2 mg	2 mg
ácido cítrico 1aq	-	-	-	1 mg
NaOH 1 N	-	sob pH 6,72	sob pH 6,98	sob pH 6,99

Exemplo 2: estudo cinético.

O presente estudo demonstra que uma formulação injetável de TMC278 nanonizado ou seu sal de HCl resulta em níveis plasmáticos sanguíneos estáveis durante um período de tempo prolongado.

5 Esse estudo compara a cinética plasmática de base TMC278 e sal clorídrico após única injeção intramuscular (IM) ou subcutânea de uma nanossuspensão (Fórmula 1 do exemplo anterior) sob 5 mg/kg em cães *beagle* machos.

10 Foram usados seis cães *beagles* machos sadios com pesos corporais que variam de 8 a 16 kg no início do estudo. Cada cão foi identificado por um número de tatuagem na orelha. Dois cães foram dosados intramuscularmente (IM) nos bíceps femorais esquerdo e direito m. (grupo de tratamento A). Dois cães foram dosados IM com TMC278. HCl (grupo de tratamento B). Dois cães foram dosados subcutaneamente (SC) na região torá-
15 ca esquerda e direita. O volume de injeção foi de 2 x 0,1 ml/kg em todos os grupos de tratamento. Usou-se uma agulha de 20 G.

20 Amostras de sangue de 3 ml foram tomadas da veia jugular esquerda de todos os cães em dia 0 em 0 h (pré-dose), 20 minutos, 1 h, 3 h, 8 h e 24 h pós-dose e adicionalmente em dias 2, 3, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 23, 27, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85 e 92 sob aproximadamente 8 AM. Amostras sanguíneas foram colocadas em EDTA, EDTA *Vacurette Greiner*, Cat. No. 454086, *Greiner Labortechnik N.V.*). Dentro de 2 h de amostragem sangüínea, amostras foram centrifugadas sob temperatura ambiente em aproximadamente 1900 x g por 10 minutos para permitir separação do plasma. Plas-

ma foi imediatamente transferido para um segundo tubo e armazenado no *freezer* dentro de 2 horas após o início de centrifugação. Amostras de plasma foram analisadas individualmente para TMC278 por meios de um método validado CL-EM/EM.

Tabela 1: Concentrações plasmáticas individuais e médias e alguns parâmetros farmacocinéticos básicos de TMC278 em cães *beagles* machos após única administração IM de uma nanossuspensão de TMC278 sob 5 mg/kg.

Grupo de tratamento		A		
Composto		TMC278		
Dose (mg/kg)		5		
Via de Adm.		IM		
Tempo (h)	Cão No.	17264	18186	Média
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
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
AUC0-312 h (ng.h/ml)		27400	26600	27000
AUC0-696 h (ng.h/ml)		34800	33000	33900
AUC0-2208 h (ng.h/ml)		40500	38200	39400

Tabela 2: Concentrações plasmáticas individuais e médias e alguns parâmetros farmacocinéticos básicos de TMC278 em cães *beagles* machos após única administração IM de uma nanossuspensão de TMC278.HCl sob 5 mg (eq.)/kg

Grupo de Tratamento		B		Média
Composto		TMC278.HCl		
Dose (mg eq./kg)		5		
Via de Adm.		IM		
Tempo (h)	Cão No.	19072	19080	
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
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
Cmáx. (ng/ml)		85,6	105	95,3
Tmáx. (h)		48	48	48
AUC0-312 h (ng.h/ml)		15000	20900	18000
AUC0-696 h (ng.h/ml)		20300	30500	25400
AUC0-2208 h (ng.h/ml)		27400	39900	33600

5

Tabela 3: Concentrações plasmáticas individuais e médias e alguns parâ-

metros farmacocinéticos básicos de TMC278 em cães *beagles* machos após única administração SC de uma nanossuspensão de TMC278 sob 5 mg/kg

Grupo de tratamento Composto Dose (mg/kg) Via de Adm. Tempo (h)	Cão Nº	C TMC278 5 SC 19129	19349	Média
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
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
C _{máx.} (ng/ml)		34,8	42,0	38,4
T _{máx.} (h)		48	240	144
AUC _{0-312 h} (ng.h/ml)		6910	9880	8400

Grupo de tratamento Composto Dose (mg/kg) Via de Adm. Tempo (h)	Cão Nº	C TMC278 5 SC 19129	19349	Média
AUC0-696 h (ng.h/ml)		15900	16700	16300
AUC0-2208 h (ng.h/m)		26400	22400	24400

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para administração por meio de injeção intramuscular ou subcutânea, a qual compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de TMC278, um sal, um estereoisômero ou uma
5 mistura estereoisomérica do mesmo, na forma de uma suspensão de micro ou nanopartículas compreendendo:
- (a) TMC278, um sal, um estereoisômero ou uma mistura estereoisomérica do mesmo, em forma micro ou nanopartícula, apresentando um modificador de superfície adsorvido à superfície do mesmo; e
 - 10 (b) um veículo aquoso farmacêuticamente aceitável; em que o ingrediente ativo TMC278 é suspenso.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o TMC278 está presente como o isômero E da forma base.
3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o
15 modificador de superfície é selecionado do grupo de poloxâmeros, succinatos α -tocoferil polietileno glicol, ésteres de ácidos graxos polioxietileno sorbitano, e sais de fosfolipídios negativamente carregados.
4. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o modificador de superfície é selecionado de *Pluronic*[®] *F108* , Vitamina E
20 TGPS, *Tween*[®] *80*, e *Lipoid*[®] *EPG*.
5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o tamanho de partículas médio eficaz do TMC278 micro ou nanopartículas é abaixo de aproximadamente 50 μ m, em particular, abaixo de aproximadamente 200 nm.
- 25 6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o tamanho de partículas médio eficaz do TMC278 micro ou nanopartículas é aproximadamente 130 nm.
7. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que compreende em peso com base no volume total da composição:
- 30 (a) de 3% a 50% (p/v), ou de 10% a 40% (p/v), ou de 10% a 30% (p/v), de TMC278;
 - (b) de 0,5% a 10%, ou de 0,5% a 2% (p/v) de um agente de umectação;

- (c) de 0% a 10%, ou de 0% a 5%, ou de 0% a 2%, ou de 0% a 1% de um ou mais agentes de tamponamento;
- (d) de 0% a 10%, ou de 0% a 6% (p/v) de um agente de isotonização
- (e) de 0% a 2% (p/v) de conservantes; e
- 5 (f) água para injeção q.s. ad. 100%.

8. Uso de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, para a produção de um medicamento para o tratamento de infecção por HIV, ou para a prevenção de infecção por HIV em um indivíduo sob risco de ser infectado por HIV.

- 10 9. Uso, de acordo com a reivindicação 8, em que o medicamento é para o tratamento a longo prazo de infecção por HIV, ou para a prevenção a longo prazo de infecção por HIV em um indivíduo sob risco de ser infectado por HIV.

- 15 10. Uso, de acordo com a reivindicação 8, em que o medicamento é para administração por meio de injeção intramuscular ou subcutânea; no qual a composição é administrada intermitentemente sob um intervalo de tempo de uma semana a dois anos.

- 20 11. Uso, de acordo com a reivindicação 8, em que a composição farmacêutica é administrada sob um intervalo de pelo menos um mês a um ano.

- 25 12. Uso, de acordo com a reivindicação 8, em que a composição farmacêutica é administrada sob um intervalo de tempo que se situa na faixa de uma semana a um mês, ou na faixa de um mês a três meses, ou na faixa de três meses a seis meses, ou na faixa de seis meses a doze meses, ou na faixa de 12 meses a 24 meses.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 8, em que a composição farmacêutica é administrada uma vez de duas em duas semanas, ou uma vez de mês em mês, ou uma vez de três em três meses.

- 30 14. Processo para preparação de uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que compreende:

- (a) obter TMC278 em forma micronizada;

- (b) adicionar o TMC278 micronizado a um meio líquido para formar uma pré-mistura/pré-dispersão; e
- (c) submeter à pré-mistura a dispositivos mecânicos na presença de um meio de moagem para reduzir o tamanho de partículas médio eficaz.

RESUMO

Patente de Invenção: "**SUSPENSÕES AQUOSAS DE TMC278**".

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas para administração via injeção intramuscular ou subcutânea, compreendendo micro ou nanopartículas do composto TMC278 de NNRTI, suspensas em um veículo aquoso farmacêuticamente aceitável, e a uso de tais composições farmacêuticas no tratamento e profilaxia de infecção por HIV.