

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 051**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2007** E 18153008 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024** EP 3366278

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:

25.11.2024

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED
 COMPANY (100.0%)
 Barnahely, Ringaskiddy
 Co 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:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 989 051 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

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden micropartículas o nanopartículas del compuesto NNRTI TMC278, suspendidas en un portador acuoso farmacéuticamente aceptable para usarse en el tratamiento de la infección por VIH, en las que dichas composiciones se deben administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea.

Antecedentes de la invención

15 El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), conocida como la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sigue siendo un importante desafío médico. El VIH es capaz de evadir la presión inmunológica, adaptarse a una variedad de tipos de células y condiciones de crecimiento y desarrollar resistencia a las terapias farmacológicas disponibles en la actualidad. Estos últimos incluyen los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI), los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), los inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa (NTRTI), los inhibidores de la proteasa del VIH (IP) y los inhibidores de la fusión más recientes.

Si bien son eficaces para suprimir el VIH, cada uno de estos fármacos, cuando se usa solo, se enfrenta a la aparición de mutantes resistentes. Esto llevó a la introducción de la terapia combinada de varios agentes contra el VIH que, por lo general, tenían un perfil de actividad diferente. En particular, la introducción del "HAART" (terapia antirretroviral altamente activa) supuso una mejora notable en la terapia contra el VIH, lo que llevó a una reducción drástica de la morbilidad y la mortalidad asociadas al VIH. Las directrices actuales para la terapia antirretroviral recomiendan este régimen de terapia de combinación triple incluso para el tratamiento inicial. Sin embargo, ninguna de las terapias farmacológicas disponibles actualmente es capaz de erradicar por completo el VIH. Incluso la HAART puede hacer frente a la aparición de resistencias, frecuentemente debido a la falta de adherencia y a la falta de persistencia del tratamiento antirretroviral. En estos casos, la HAART puede volver a ser eficaz reemplazando uno de sus componentes por uno de otra clase. Si se aplica correctamente, el tratamiento con combinaciones de HAART puede suprimir el virus durante muchos años, hasta décadas, hasta un nivel en donde ya no pueda provocar el brote del SIDA.

Una clase de fármacos contra el VIH que se utilizan con frecuencia en la HAART es la de los NNRTI, varios de los cuales se encuentran actualmente en el mercado y varios otros se encuentran en diversas etapas de desarrollo. Un NNRTI 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 una actividad pronunciada contra el VIH de tipo salvaje, sino también contra muchas de sus variantes mutadas. El compuesto TMC278, su actividad farmacológica, así como varios procedimientos para su preparación se han descrito en la patente WO 03/16306. En él se ejemplifican diversas formas de dosificación farmacéuticas convencionales, que incluyen comprimidos, cápsulas, gotas, supositorios, soluciones orales y soluciones inyectables.

Janssen Paul A.J. y col., J.Med.Chem. 2005, 48, 1901-1909, describe la coordinación multidisciplinaria en el descubrimiento del 4-[[4-[[4-[(1E)-2-cianoetenil]-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas y a la necesidad de mantener los niveles plasmáticos por encima de un nivel mínimo, los fármacos contra el VIH que se utilizan actualmente requieren la administración frecuente de dosis relativamente altas. El número y/o volumen de formas de dosificación que deben administrarse comúnmente reciben el nombre de "carga de pastillas". Una alta carga de pastillas no es deseable por muchas razones, tal como la frecuencia de ingesta, a menudo combinada con el inconveniente de tener que tragar grandes formas de dosificación, así como la necesidad de almacenar y transportar un gran número o volumen de pastillas. Una alta carga de pastillas aumenta el riesgo de que los pacientes no tomen su dosis completa, lo que no cumple con el régimen de dosificación prescrito. Además de reducir la eficacia del tratamiento, esto también conduce a la aparición de resistencia viral. Los problemas asociados con la alta carga de píldoras son prominentes en la terapia contra el VIH, en la que el paciente debe tomar una gran cantidad de diferentes agentes contra el VIH.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar una terapia inhibidora del VIH que reduzca la carga de píldoras, ya que implica la administración de formas de dosificación de tamaño relativamente pequeño y, además, no requiere una dosificación frecuente. Sería atractivo proporcionar terapia contra el VIH que implique la administración de formas de dosificación a intervalos de tiempo prolongados tales como una semana o más, o aun un mes o más.

El VIH nunca podrá erradicarse por completo, por lo que las personas infectadas por el VIH presentan un riesgo continuo de infectar a otras personas. Después de la infección inicial, pasa mucho tiempo antes de que aparezcan los primeros síntomas del SIDA. Las personas pueden vivir durante años con la infección sin experimentar ningún efecto, por lo que no son conscientes del riesgo de seguir transmitiendo el virus a otras personas. Por lo tanto, la prevención de la transmisión del VIH es crucial. La prevención se centra actualmente en evitar la transmisión por contacto sexual,

en particular mediante el uso de preservativos en las poblaciones en riesgo de infectarse, en el control cuidadoso de las muestras de sangre para detectar la presencia del VIH y en evitar el contacto con la sangre de personas potencialmente infectadas.

5 A pesar de estas medidas, siempre existe un riesgo inminente de que las personas que estén en contacto con personas infectadas por el VIH se infecten. Este es el caso, en particular, de quienes brindan atención médica a pacientes infectados o a pacientes en riesgo de infectarse, como médicos, enfermeras o dentistas. Otro grupo de personas en riesgo son los lactantes cuya madre está infectada o corre el riesgo de infectarse, especialmente en los países en desarrollo donde las alternativas a la lactancia son menos obvias.

10 Por lo tanto, existe la necesidad de medios adicionales que proporcionen prevención contra la transmisión del VIH. Existe una necesidad particular de medios de prevención eficaces que sean fáciles de aplicar. Proporcionar dichos medios de prevención es otro objeto de la presente invención.

15 Ahora se ha descubierto que el compuesto TMC278 puede formularse en micropartículas o nanopartículas y que dichas formulaciones se pueden utilizar como formulaciones de depósito, que pueden encontrar uso en el tratamiento de la infección por VIH, así como en la prevención contra la transmisión del VIH. Las nanopartículas son conocidas en la técnica anterior, habiendo sido descritas, por ejemplo, en la patente EP-A-0 499 299. Dichas partículas tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo submicrónico y consisten en partículas de una sustancia farmacéutica cristalina que tiene un modificador de superficie adsorbido en su superficie. Se han utilizado nanopartículas para formular ingredientes activos poco solubles en agua.

20 La invención se refiere además a la administración intermitente de estas formulaciones de micropartículas o nanopartículas a intervalos de tiempo de una semana o más que dan como resultado niveles plasmáticos que pueden ser suficientes para suprimir el crecimiento de VIH. De este modo, esto permite que un número reducido de administraciones sea ventajoso en términos de carga de pastillas y de cumplimiento del fármaco del paciente. Por lo tanto, las formulaciones de micropartículas o nanopartículas del TMC278 de la invención pueden ser útiles en el tratamiento a largo plazo de la infección por VIH.

25 La administración intermitente de formulaciones de micropartículas o nanopartículas de TMC278 a intervalos de tiempo de una semana o más, da como resultado además niveles plasmáticos que pueden ser suficientes para proporcionar la prevención contra la transmisión de infección por VIH. También en este caso, se requiere un número reducido de administraciones, lo que nuevamente es ventajoso en términos de carga de píldoras y del cumplimiento del fármaco del individuo en riesgo de infectarse.

30 **Resumen de la invención**

35 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica 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 micropartículas o nanopartículas que comprende:

40 (a) TMC278, una sal, un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica de los mismos, en forma de micropartículas o nanopartículas, con un modificador de superficie adsorbido a la superficie de las mismas; y

45 (b) un portador acuoso farmacéuticamente aceptable; en donde se suspende el ingrediente activo de TMC278; para usarse en el tratamiento de la infección por VIH, en donde dicha composición se debe administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea.

50 La invención se refiere además a una composición farmacéutica de la presente invención para usarse en un método de tratamiento de un sujeto infectado por el VIH, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz contra el VIH de la composición farmacéutica tal como se especifica anteriormente o a más adelante en la presente memoria, en donde dicha composición se debe administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea. En una realización, la composición es para el tratamiento a largo plazo de la infección por VIH.

55 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica de la presente invención para usarse en un método para el tratamiento a largo plazo de un sujeto infectado por el VIH, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica tal como se especifica anteriormente o más adelante en la presente memoria, en donde dicha composición se debe administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea; en donde la composición se debe administrar intermitentemente en un intervalo de tiempo que está en el intervalo de una semana a un año, o una semana a dos años.

60 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de la presente invención para usarse en un método como se especifica en la presente memoria, en donde la composición farmacéutica se debe administrar 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

65

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 una composición farmacéutica de la presente invención para usarse en un método tal como se especifica en la presente memoria, en donde la composición farmacéutica se debe administrar una vez cada dos semanas, o una vez cada mes, o una vez cada tres meses.

Otras composiciones farmacéuticas de la presente invención y su uso en métodos de tratamiento se describirán más adelante en la presente memoria y pretenden ser parte de la presente invención.

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.

El TMC278 se puede utilizar en forma de base o como una forma de sal de adición farmacéuticamente aceptable, 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, ácidos hidrohídricos, p. ej., 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-propanetri-carboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. En una realización, el ingrediente activo TMC278 usado es la forma base del TMC278.

El término “sal de adición” también comprende hidratos farmacéuticamente aceptables y formas de adición solvente que el compuesto TMC278 es capaz de formar. Ejemplos de formas de este tipo son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

El TMC278 se presenta en formas estereoisómeras, más en particular como formas isoméricas E y Z. Ambos isómeros pueden usarse en la presente invención. Siempre que se haga referencia en la presente memoria al TMC278, se pretende incluir la forma E o Z, así como cualquier mezcla de ambas formas. Una forma preferida de TMC278 para usarse 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 se puede usar el isómero Z de TMC278, es decir, (Z)-4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo, que puede denominarse Z-TMC278).

Siempre que se haga referencia en la presente memoria a la forma E del TMC278 (es decir, el E-TMC278), se entiende que el isómero E puro o cualquier mezcla isomérica de las formas E y Z en donde la forma E está presente predominantemente comprende, 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. De particular interés es la forma E sustancialmente libre de la forma Z. Sustancialmente libres en este contexto se refiere a mezclas E-Z sin o casi ninguna forma Z, p. ej., mezclas isoméricas que contienen hasta un 90 %, en particular un 95 % o incluso un 98 % o 99 % de la forma E. Del mismo modo, siempre que se haga referencia en la presente memoria a la forma Z del TMC278 (es decir, el Z-TMC278), se entiende que el isómero Z puro o cualquier mezcla isomérica de las formas Z y E en donde la forma Z está presente predominantemente comprende, 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 se puede usar la forma Z sustancialmente libre de la forma E. Sustancialmente libres en este contexto se refiere a mezclas E-Z sin o casi ninguna forma E, p. ej., mezclas isoméricas que contienen hasta un 90 %, en particular un 95 % o incluso un 98 % o 99 % de la forma Z. En una realización, el ingrediente activo TMC278 usado es la forma E del TMC278, en particular la forma E de la base del TMC278.

También se pretende incluir para usarse en esta invención las sales de las formas estereoisómeras de TMC278, en particular las sales mencionadas anteriormente de Z-TMC278 o de E-TMC278.

Siempre que se use en la presente memoria, el término “TMC278” se refiere tanto a la forma base como a cualquier sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la misma, y también a las formas estereoisómeras de TMC278, así como a cualquier sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dichas formas estereoisómeras. En particular, el término “TMC278” se refiere al isómero E de TMC278, así como a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. El término “TMC278” también puede referirse a la forma base del isómero E de TMC278.

Se ha descubierto que las propiedades fisicoquímicas de TMC278 permiten la fabricación de suspensiones de micropartículas o nanopartículas que tienen propiedades farmacocinéticas únicas en que pueden utilizarse para el tratamiento a largo plazo de una infección por VIH y con este fin solo se requiere un número limitado de administraciones de fármacos. Esto es beneficioso en términos de carga de pastillas, así como que del cumplimiento del paciente del régimen de dosis prescrito.

El término “tratamiento de la infección por VIH” se refiere al tratamiento de un sujeto infectado por el VIH. El término “tratamiento de la infección por VIH” también se refiere al tratamiento de enfermedades asociadas con la infección por el VIH, por ejemplo, el SIDA, u otras afecciones asociadas con la infección por el VIH, como la trombocitopenia, el sarcoma de Kaposi y la infección del sistema nervioso central caracterizada por una desmielinización progresiva, que produce demencia y síntomas como disartria, ataxia y desorientación progresivas, y a otras afecciones en las que la infección por el VIH también se ha asociado, como la neuropatía periférica, la linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y el SIDA- complejo relacionado (ARC).

El término “prevención de la infección por el VIH” se refiere a la prevención o evitación de que un sujeto se infecte por el VIH. La fuente de infección puede ser diversa, un material que contenga el VIH, en particular un fluido corporal que contenga el VIH, tal como sangre o esperma, u otro sujeto que esté infectado por el VIH. La prevención de la infección por el VIH se refiere a la prevención de la transmisión del virus del material que contiene el VIH o de la persona infectada 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 transferencia del VIH, tal como por transmisión sexual o por contacto con la sangre de un sujeto infectado, p. ej., el personal médico que atiende a los sujetos infectados. La transmisión del VIH también puede producirse por contacto con sangre infectada por el VIH, p. ej., al manipular muestras de sangre o durante una transfusión de sangre. También puede ser por contacto con células infectadas, p. ej., cuando se realizan experimentos de laboratorio con células infectadas por el VIH.

Los términos “tratamiento de la infección por el VIH”, “terapia contra el VIH”, así como términos similares, se refieren a un tratamiento mediante el cual se reduce la carga viral del VIH (representada como el número de copias de ARN viral en un volumen específico de suero). Cuanto más eficaz sea el tratamiento, menor será la carga viral. Preferiblemente, la carga viral debe reducirse a niveles tan bajos como sea posible, p. ej., 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. Las reducciones de la carga viral de uno, dos o incluso tres órdenes de magnitud (p. ej., una reducción del orden de aproximadamente 10 a aproximadamente 10², o más, tal como aproximadamente 10³) son una indicación de la eficacia del tratamiento. Otro parámetro para medir la eficacia del tratamiento contra el VIH es el recuento de CD4, que en adultos normales oscila entre 500 y 1500 células por μ l. La disminución de los recuentos de CD4 es un indicio de infección por el VIH y, una vez por debajo de aproximadamente 200 células por μ l, se puede desarrollar el SIDA. Un aumento del recuento de CD4, p. ej., con aproximadamente 50, 100, 200 o más células por μ l, también es una indicación de la eficacia del tratamiento contra el VIH. El recuento de CD4 en particular debe aumentarse a un nivel por encima de aproximadamente 200 células por μ l, o por encima de aproximadamente 350 células por μ l. La carga viral o el recuento de CD4, o ambos, se pueden usar para diagnosticar el grado de infección por el VIH.

Los términos “tratamiento eficaz del VIH” y términos similares se refieren al tratamiento que reduce la carga viral o aumenta el recuento de CD4, o ambos, como se describió anteriormente. Los términos “prevención eficaz del VIH” y términos similares se refieren a la situación en la que hay una disminución en el número relativo de sujetos recién infectados en una población que está en contacto con una fuente de infección por el VIH, como un material que contiene el VIH o un sujeto infectado por el VIH. La prevención eficaz se puede medir, por ejemplo, midiendo en una población mixta de individuos infectados y no infectados por el VIH, si hay una disminución del número relativo de individuos recién infectados, al comparar individuos no infectados tratados con una composición farmacéutica de la invención e individuos no infectados no tratados. Esta disminución se puede medir mediante el análisis estadístico del número de individuos infectados y no infectados en una población determinada a lo largo del tiempo.

Los términos “cantidad terapéuticamente eficaz”, “una cantidad eficaz para prevenir la infección por el VIH” y términos similares, se refieren a cantidades del ingrediente activo TMC278 que dan como resultado niveles eficaces en el plasma sanguíneo. Por “niveles de plasma sanguíneo eficaces” se entienden los niveles de plasma sanguíneo del inhibidor del VIH TMC278 que proporcionan un tratamiento eficaz de la infección por el VIH.

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

El término “micropartículas o nanopartículas” se refiere a partículas en el intervalo de micrómetros o nanómetros. El tamaño de las partículas debe estar por debajo de un tamaño máximo por encima del cual la administración por inyección subcutánea o intramuscular se deteriora o incluso deja de ser posible. Dicho tamaño máximo depende, por ejemplo, de las limitaciones impuestas por el diámetro de la aguja o por reacciones adversas del cuerpo a partículas grandes, o ambas. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden TMC278 en forma de nanopartículas.

El tamaño eficaz promedio de partícula de las micropartículas o nanopartículas de la presente invención puede estar por debajo de aproximadamente 50 μ m, o por debajo de aproximadamente 20 μ m, o por debajo de aproximadamente 10 μ m, o por debajo de aproximadamente 1000 nm, o por debajo de aproximadamente 500 nm, o por debajo de aproximadamente 400 nm, o por debajo de aproximadamente 300 nm, o por debajo de aproximadamente 200 nm. El límite inferior del tamaño eficaz promedio de partícula puede ser bajo, p. ej., tan bajo como aproximadamente 100 nm

o tan bajo como aproximadamente 50 nm. En una realización, el tamaño eficaz promedio de partícula está en el intervalo de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 50 μm , o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 20 μm , o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 10 μm , o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 1000 nm, de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 400 nm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 300 nm, o de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 250 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 250 nm, o de aproximadamente 150 nm a aproximadamente 220 nm, o de 100 a 200 nm, o de aproximadamente 150 nm a aproximadamente 200 nm, por ejemplo, de aproximadamente 130 nm, o de aproximadamente 150 nm.

Como se utiliza en la presente memoria, el término tamaño eficaz promedio de partícula tiene su significado convencional conocido por el experto en la técnica y puede medirse por técnicas de medición de tamaño de partícula conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, difracción láser o centrifugación de disco. Los tamaños eficaces medios de las partículas mencionados en la presente memoria pueden referirse a las distribuciones de volumen de las partículas. En ese caso, por “un tamaño eficaz de partícula promedio de menos de aproximadamente 50 μm ” se entiende que al menos el 50 % del volumen de las partículas tiene un tamaño eficaz de partícula menor que el promedio de 50 μm , y lo mismo se aplica a los otros tamaños eficaces de partícula mencionados. De una manera similar, los tamaños eficaces promedio de partícula pueden estar relacionados con las distribuciones de peso de las partículas, pero normalmente esto dará como resultado el mismo o aproximadamente el mismo valor para el tamaño eficaz promedio de partícula.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan la liberación del ingrediente activo TMC278 durante un período de tiempo prolongado y, por lo tanto, también pueden recibir el nombre de composiciones de liberación sostenida o retardada. Después de la administración, las composiciones de la invención permanecen en el cuerpo y liberan TMC278 constantemente, manteniendo dichos niveles de este ingrediente activo en el sistema del paciente durante un período prolongado de tiempo, proporcionando de este modo, durante dicho período, terapia contra el VIH. Debido al hecho de que las composiciones farmacéuticas de la invención permanecen en el cuerpo y liberan TMC278 constantemente, pueden denominarse composiciones farmacéuticas adecuadas como formulaciones de depósito.

Como se utiliza en la presente memoria con el término “período de tiempo prolongado”, se entiende un término (o período 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 de dos a tres semanas, o de tres a cuatro semanas, o un término en el intervalo de uno a dos meses, o de dos a tres meses, o de tres a cuatro meses, o de tres a seis meses, o de seis meses a 12 meses, o de 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 aun más, p. ej., 7, 8, 9 o 12 meses.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden aplicarse en el tratamiento a largo plazo de la infección por el VIH, o dicho de otro modo, pueden utilizarse en el tratamiento de la infección por el VIH durante un período de tiempo prolongado. Las composiciones de la invención son eficaces en la terapia contra el VIH durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo durante al menos aproximadamente una semana o más, o durante aproximadamente 1 mes o más. Con la expresión “eficaz durante al menos aproximadamente una semana o más”, se quiere decir que el nivel plasmático del principio activo, TMC278, debe estar por encima de un valor umbral. En caso de aplicación terapéutica, dicho valor umbral es el nivel plasmático más bajo en el que TMC278 proporciona un tratamiento eficaz de la infección por VIH.

Con “largo plazo”, por ejemplo, en relación con el “tratamiento a largo plazo de la infección por VIH”, o terminología similar, se hace referencia a términos que pueden abarcar desde una semana hasta un año o hasta dos años, o más, como cinco o diez años. En particular, en el caso del tratamiento de la infección por VIH, dichos plazos serán largos, del orden de uno a varios años. Dichos términos también pueden ser relativamente cortos. Los términos más cortos son los 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 administrarse en diversos intervalos de tiempo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en los intervalos de tiempo mencionados anteriormente, tales 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 se puede administrar 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 de dos a tres semanas, o de tres a cuatro semanas, o el intervalo de tiempo está en el intervalo de uno a dos meses, o de dos a tres meses, o de tres a cuatro meses, o de tres a seis meses, o de seis meses a 12 meses, o de 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 deben administrarse en un intervalo de tiempo de uno, dos o tres meses. Estos

períodos más largos entre cada administración de las composiciones farmacéuticas de la invención proporcionan mejoras adicionales en términos de carga y cumplimiento de las píldoras. Para mejorar aún más el cumplimiento, los pacientes pueden ser instruidos para tomar su medicación en un cierto día de la semana, donde la composición se debe administrar en un horario semanal o en un cierto día del mes en caso de un horario mensual.

5 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 de plasma sanguíneo. Los intervalos pueden ser más cortos cuando los niveles de plasma sanguíneo de TMC278 se consideran demasiado bajos, por ejemplo, cuando estos se aproximan al nivel mínimo de plasma sanguíneo especificado más adelante en la presente memoria. Los intervalos pueden ser más largos cuando los niveles de TMC278 en el plasma sanguíneo se consideran demasiado altos. En una realización, las composiciones de la invención se deben administrar a intervalos de tiempo iguales. Las composiciones pueden administrarse sin ninguna administración adicional interyacente, o en otras palabras, las composiciones pueden administrarse en momentos particulares separados entre sí por un período de tiempo de variación o igual, p. ej., un período de tiempo de al menos una semana, o cualquier otro período de tiempo especificado en la presente memoria, durante el cual no se debe administrar TMC278 adicional. 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. Por lo tanto, tal programa de administración implica una “carga de pastillas” limitada contribuyendo de este modo de forma ventajosa al cumplimiento del paciente del régimen de dosificación prescrito.

10 La concentración (o “C”) de TMC278 en el plasma sanguíneo de un sujeto tratado con ella se expresa generalmente como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos por mililitro (ng/ml). Por conveniencia, esta concentración puede denominarse en la presente memoria “concentración de fármaco en plasma sanguíneo” o “concentración en plasma sanguíneo”.

15 La dosis (o cantidad) de TMC278 administrado, depende de la cantidad de TMC278 en las composiciones farmacéuticas de la invención, o en la cantidad de una composición dada que se administra. Cuando se desean niveles en plasma sanguíneo más altos, se pueden administrar cualquiera o ambas de una composición de la concentración de TMC278 superior o mayor de una composición dada. Esto se aplica a la inversa si se desean niveles plasmáticos más bajos. También se puede seleccionar una combinación de intervalos de tiempo variables y dosificación variable para alcanzar ciertos niveles de plasma sanguíneo deseados.

20 La dosis (o cantidad) de TMC278 administrado también depende de la frecuencia de las administraciones (es decir, el intervalo de tiempo entre cada administración). Por lo general, la dosis será mayor cuando las administraciones sean menos frecuentes. Todos estos parámetros pueden utilizarse para dirigir los niveles de plasma sanguíneo a los valores deseados

25 La dosis de TMC278 administrado o la frecuencia de la dosificación, o ambas, se seleccionan de modo que la concentración de plasma sanguíneo de TMC278 se mantenga por encima de un nivel de plasma sanguíneo mínimo. El término “nivel de plasma sanguíneo mínimo” (o C_{\min}) en este contexto se refiere al nivel de plasma sanguíneo de TMC278 que proporciona un tratamiento eficaz contra el VIH. En particular, el nivel de plasma sanguíneo de TMC278 se mantiene a un nivel por encima de un nivel mínimo de plasma sanguíneo 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 de TMC278 en el plasma sanguíneo puede mantenerse por encima de un nivel mínimo en el plasma sanguíneo que sea 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 de TMC278 en el plasma sanguíneo 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 de plasma sanguíneo de TMC278 puede mantenerse dentro de determinados intervalos, en particular intervalos que comienzan a partir de un nivel mínimo de plasma sanguíneo seleccionado de los mencionados anteriormente y terminando en niveles de plasma sanguíneo más altos seleccionados de los mencionados anteriormente y seleccionados de 500 ng/ml y 1000 ng/ml (p. ej. de 10 a 15, 10 a 20, 10 a 40, etc., o de 15 a 20, o de 15 a 40, o de 15 a 90, etc., o de 20 a 40, de 20 a 90, o de 20 a 270, etc., o de 40 a 90, de 40 a 270, o de 40 -540, etc., cada vez desde aproximadamente el valor indicado en ng/ml hasta 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 vez de aproximadamente el valor indicado en ng/ml a aproximadamente el valor indicado en ng/ml.

30 Los niveles plasmáticos de TMC278 deben mantenerse por encima de los niveles de plasma sanguíneos mínimos antes mencionados, ya que a niveles inferiores puede que el virus ya no esté lo suficientemente suprimido como para que pueda multiplicarse, con el riesgo adicional de la aparición de mutaciones.

35 Una ventaja de TMC278 es que puede utilizarse hasta niveles relativamente altos de plasma sanguíneo sin efectos secundarios significativos. Las concentraciones plasmáticas de TMC278 pueden alcanzar niveles relativamente altos, pero como con cualquier fármaco no debe exceder un nivel plasmático máximo (o C_{\max}), que es el nivel de plasma sanguíneo donde TMC278 causa efectos secundarios significativos. Como se utiliza en la presente memoria, el

- término “efectos secundarios significativos” significa que los efectos secundarios están presentes en una población de pacientes relevante a una extensión que los efectos secundarios afectan al funcionamiento normal del paciente. La $C_{m\acute{a}x.}$ del TMC278 se puede determinar a partir de la extrapolación de los datos de prueba en ensayos celulares o de la evaluación de pruebas clínicas y, preferiblemente, no debe superar un valor de aproximadamente 500 ng/ml o 1000 ng/ml. En una realización, la cantidad y la frecuencia de las administraciones de TMC278 a administrar se seleccionan de tal modo que las concentraciones plasmáticas en sangre se mantienen durante un largo plazo a un nivel comprendido entre un nivel plasmático máximo (o $C_{m\acute{a}x.}$ como se especifica anteriormente) y un nivel de plasma sanguíneo mínimo (o $C_{m\acute{i}n.}$ como se especifica anteriormente).
- En ciertos casos, puede ser deseable mantener los niveles plasmáticos de TMC278 a niveles relativamente bajos, p. ej., lo más cerca posible de los niveles de plasma sanguíneo mínimos especificados en la presente memoria. Esto permitirá reducir la frecuencia de las administraciones y/o la cantidad de TMC278 administrado con cada administración. También permitirá evitar efectos secundarios indeseables.
- La dosis a administrar debe calcularse sobre una base de 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 de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, p. ej. aproximadamente 15 mg/día. Las dosis semanales o mensuales correspondientes se pueden calcular multiplicando la dosis diaria por el número de días entre cada administración.
- Se ha descubierto que, una vez administrada, los niveles de TMC278 en el plasma sanguíneo son más o menos estables, es decir, fluctúan dentro de márgenes limitados. Se ha descubierto que los niveles de plasma sanguíneo se acercan más o menos a un modo de estado estacionario o se aproximan más o menos a una velocidad de liberación de orden cero durante un período de tiempo prolongado. Por “estado estacionario” se entiende la condición en la que la cantidad de fármaco presente en el plasma sanguíneo de un sujeto permanece en más o menos el mismo nivel durante un período de tiempo prolongado. Los niveles plasmáticos de TMC278 generalmente no muestran ninguna caída por debajo del nivel mínimo plasmático en el que el fármaco es eficaz. El término “permanece en más o menos el mismo nivel” no excluye que pueda haber pequeñas fluctuaciones de las concentraciones en plasma dentro de un intervalo aceptable, p. ej., fluctuaciones dentro de un intervalo de aproximadamente +/- 30 %, o aproximadamente +/- 20 %, o aproximadamente +/- 10 %, o aproximadamente +/- 10 %.
- En algunos casos, puede haber un pico de concentración de plasma inicial después de la administración, después de lo cual los niveles de plasma alcanzan un “estado estacionario”, como se menciona de aquí en adelante.
- Las composiciones de la invención muestran una buena tolerancia local y facilidad de administración. Una buena tolerancia local se refiere a una irritación e inflamación mínima en el sitio de inyección; la facilidad de administración se refiere al tamaño de la aguja y el período de tiempo requerido para administrar una dosis de una formulación de un fármaco particular. Además, las composiciones de la invención muestran una buena estabilidad y tienen una vida útil aceptable.
- Las micropartículas o nanopartículas de la presente invención tienen un modificador de superficie adsorbido en su superficie. La función del modificador de superficie debe actuar como un agente humectante así como un estabilizador de la suspensión coloidal.
- En una realización, las micropartículas o nanopartículas en las composiciones de la invención comprenden principalmente TMC278 cristalino o una sal del mismo; y el modificador de superficie, cuya cantidad combinada puede comprender al menos aproximadamente 50 %, o al menos aproximadamente 80 %, o al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 99 % de las micropartículas o nanopartículas.
- En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de TMC278, o un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica del mismo, en forma de una suspensión de partículas constituidas esencialmente por:
- (1) TMC278, o un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica del mismo en forma de micropartículas o nanopartículas, con un modificador de superficie adsorbido a la superficie del mismo; y
 - (2) un portador acuoso farmacéuticamente aceptable; en donde el ingrediente activo se suspende;
- para usarse en el tratamiento de la infección por VIH, en donde dicha composición se debe administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea.
- Los modificadores de la superficie adecuados pueden seleccionarse de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos, que incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes. Los modificadores de la superficie particulares incluyen surfactante no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de modificadores de superficie incluyen gelatina, caseína, lecitina, sales de fosfolípidos cargados negativamente o la forma ácida de los mismos (tales como fosfatidil glicerol, fosfatidilinosita, fosfatidil serina, ácido

fosfaico y sus sales tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo, sus sales de sodio, por ejemplo, fosfatidilglicerol de huevo sodio, tal como el producto disponible bajo el nombre comercial Lipoid™ EPG), goma arábica, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, alquilo éteres de polioxietileno, p. ej., éteres de macrogol tales como cetinomacrogol 1000, derivados de aceite de ricino polioxietileno; estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, dodecilsulfato de sodio, carboximetilmetilcelulosa, sales biliares tales como taurocolato de sodio, desoxitaurato de sodio, desoxicolato de sodio; metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato de aluminato de magnesio, alcohol polivinílico (PVA), poloxámeros, tales como Pluronic™ F68, F108 y F127 que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; tiloxapol; Vitamina E-TGPS (succinato de α -tocoferilo polietilenglicol, en particular, α -tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato); poloxaminas, tales como Tetronic™ 908 (T908) que es un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina; dextrano; lecitina; éster dioctil de ácido sulfosuccínico sódico, tal como los productos comercializados con el nombre comercial Aerosol OT™ (AOT); laurilsulfato de sodio (Duponol™ P); alquil aril poliéter sulfonato comercializado con el nombre comercial Tritón™ X-200; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán (Tweens™ 20, 40, 60 y 80); ésteres de sorbitán de ácidos grasos (Span™ 20, 40, 60 y 80 o Arlacel™ 20, 40, 60 y 80); polietilenglicoles (tales como los comercializados con el nombre comercial Carbowax™ 3550 y 934); estearato de sacarosa y mezclas de diestearato de sacarosa tales como el producto comercializado con el nombre comercial Crodesta™ F110 o Crodesta™ SL-40; cloruro de hexildecil trimetilamonio (CTAC); polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden utilizar dos o más modificadores de la superficie en combinación.

Los modificadores de superficie particulares se seleccionan de poloxámeros, succinatos de α -tocoferilo polietilenglicol, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán y sales de fosfolípidos cargados negativamente o la forma ácida de los mismos. Más en particular, los modificadores de la superficie se seleccionan de Pluronic™ F108, vitamina E TGPS, Tween™ 80 y Lipoid™ EPG. Se pueden utilizar uno o más de estos modificadores de superficie. El Pluronic™ F108 corresponde al poloxámero 338 y es el copolímero en bloque de polioxietileno y 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 el que los valores promedio de x, y y z son, respectivamente, 128, 54 y 128. Otros nombres comerciales del poloxámero 338 son de Hodag Nonionic™ 1108-F y Synperonic™ PE/F108. En una realización, el modificador de superficie comprende una combinación de un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán y una sal de fosfatidilglicerol (en particular fosfatidilglicerol de huevo de sodio).

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

Las partículas de esta invención pueden prepararse por medio de una reducción/nanoionización de micronización/partícula por medios mecánicos y mediante precipitación controlada a partir de una solución supersaturada, o mediante el uso de fluidos supercríticos tales como en la técnica GAS ("antisolvente de gas"), o cualquier combinación de dichas técnicas. En una realización, se utiliza 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 eficaz promedio de partícula de menos de aproximadamente 50 μm , en particular menos de aproximadamente 1000 nm. Las partículas pueden reducirse de tamaño en presencia de un modificador de superficie.

Un procedimiento general para preparar las partículas de esta 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 la presencia de un medio de molido para reducir el tamaño eficaz promedio de partícula.

TMC278 en forma micronizada se prepara utilizando técnicas conocidas en la técnica. Se prefiere que el tamaño eficaz promedio de partícula del agente activo de TMC278 en la predispersión sea inferior a aproximadamente 100 μm según se determina mediante análisis de tamiz. Cuando el tamaño promedio eficaz de las partículas de TMC278 micronizado es superior a unos 100 μm , se prefiere que el tamaño de las partículas del compuesto TMC278 se reduzca a menos de 100 μm .

A continuación, se puede añadir TMC278 micronizado a un medio líquido en el que sea 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 de superficie seleccionado y de otros factores. Las concentraciones adecuadas de TMC278 en composiciones varían entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 60 %, o entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 60 %, o entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 50 %, o entre

aproximadamente 10 % y aproximadamente 30 %, p. ej., aproximadamente 10 %, 20 % o 30 % (cada % en este párrafo en relación a p/v).

5 La premezcla se puede utilizar directamente sometiéndola a medios mecánicos para reducir el tamaño eficaz de partícula en la dispersión a menos de 2000 nm. Se prefiere que la premezcla se utilice directamente cuando se usa un molino de bolas para desgaste. Alternativamente, TMC278 y, opcionalmente, el modificador de superficie, se pueden dispersar en el medio líquido utilizando la agitación adecuada tal como, por ejemplo, un molino de rodillos, hasta que se logra una dispersión homogénea.

10 Los medios mecánicos aplicados para reducir el tamaño eficaz de partícula de TMC278 pueden tomar convenientemente la forma de un molino de dispersión. Los molinos de dispersión adecuados incluyen un molino de bolas, un molino desgastador/de desgaste, un molino vibratorio, un molino planetario, molinos de medios, tales como un molino de arena y un molino de bolillas. 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 bolillas preferiblemente son bolillas de ZrO₂.

15 Los medios de molido para la etapa de reducción del tamaño de partícula pueden seleccionarse de medios rígidos preferiblemente esféricos o particulados en forma de un tamaño promedio inferior a 3 mm y, más preferiblemente, inferior a 1 mm (tan bajo como bolillas de 200 µm). Dichos medios pueden proporcionar deseablemente las partículas de la invención con tiempos de procesamiento más cortos y transmitir menos desgaste al equipo de molienda. Los ejemplos de medios de molido son el ZrO₂, tal como un 95 % de ZrO₂ estabilizado con magnesita o estabilizado con itrio, silicato de zirconio, medio de trituración de vidrio, bolillas poliméricas, acero inoxidable, titanita, alúmina y similares. Los medios de molido preferidos tienen una densidad superior a 2,5 g/cm³ e incluyen un 95 % de ZrO₂ estabilizado con magnesita y bolillas poliméricas.

20 El tiempo de desgaste puede variar ampliamente y depende principalmente de los medios mecánicos particulares y las condiciones de procesamiento seleccionadas. Para los molinos de rodillo, pueden ser necesarios tiempos de procesamiento de hasta dos días o más.

25 Las partículas deben reducirse de tamaño a una temperatura que no degrade significativamente el compuesto de TMC278. Normalmente se prefieren las temperaturas de procesamiento de menos de 30 a 40 °C. Si se desea, el equipo de procesamiento puede enfriarse con equipos de enfriamiento convencionales. 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 portador acuoso que preferiblemente es farmacéuticamente aceptable. Dicho portador acuoso comprende agua estéril opcionalmente mezclada con otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. Estos últimos comprenden cualquier ingrediente para usar en formulaciones inyectables. Estos ingredientes pueden seleccionarse de uno o más de un agente de suspensión, un regulador, un agente de ajuste del pH, un conservante, un agente isotonzante y los ingredientes similares. En una realización, dichos ingredientes se seleccionan de uno o más de un agente de suspensión, un regulador, un agente de ajuste del pH y, opcionalmente, un conservante y un agente isotonzante. Los ingredientes particulares pueden funcionar como dos o más de estos agentes simultáneamente, p. ej. comportarse como un conservante y un regulador, o comportarse como un regulador y un agente isotonzante.

35 Deben utilizarse agentes reguladores y agentes de ajuste del pH adecuados en una cantidad suficiente para hacer que la dispersión de neutral sea muy ligeramente básica (hasta un pH de 8,5), preferiblemente en el intervalo del pH de 7 a 7,5. Los reguladores particulares son las sales de los ácidos débiles. Los agentes reguladores y el ajuste del pH que pueden añadirse pueden seleccionarse de ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sodio/ácido láctico, ácido ascórbico, citrato/ácido cítrico de sodio, acetato de sodio/ácido acético, bicarbonato de sodio; ácido carbónico, succinato de sodio/ácido succínico, benzo/ácido benzoico de sodio, fosfatos de sodio, tris (hidroximetil) aminometano, bicarbonato de sodio/carbonato de sodio, hidróxido de amonio, ácido bencenosulfónico, sodio/ácido, dietanolamina, gluconio delta, ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, lisina, ácido metanosulfónico, monoetanolamina, ácido clorhídrico, trometamina tetraacético (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-piccolinio, acetato fenilmercúrico y timerosal. Los eliminadores de radicales incluyen BHA, BHT, vitamina E y palmitato de ascorbilo, y mezclas de los mismos. Los eliminadores de oxígeno incluyen ascorbato de sodio, sulfito de sodio, L-cisteína, acetilcisteína, metionina, tioglicerol, bisulfito de acetona, bisulfito de sodio, ácido isoacórbico, hidroxipropil ciclodextrina. Los agentes quelantes incluyen citrato de sodio, EDTA de sodio y ácido málico.

45 Un agente isotonzante o isotonzificador puede estar presente para asegurar la isotonicidad de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, e incluye azúcares como glucosa, dextrosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, lactosa; alcoholes de azúcar polihídricos, preferiblemente alcoholes de azúcar trihídricos o superiores, tales como

5 glicerina, eritritol, arabitol, xilitol, sorbitol y manitol. Alternativamente, se puede utilizar cloruro de sodio, sulfato de sodio u otras sales inorgánicas apropiadas para hacer que las soluciones sean isotónicas. Estos isotonicadores pueden utilizarse solos o en combinación. Las suspensiones comprenden convenientemente de 0 a 10 % (p/v), en particular de 0 a 6 % de agente isotonzante. Son de interés los isotonicadores no iónicos, p. ej., la glucosa, ya que los electrolitos pueden afectar la estabilidad coloidal.

10 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 lo suficientemente baja como para permitir la administración mediante inyección. En particular, deben diseñarse de modo que puedan ser absorbidas fácilmente en una jeringa (p. ej., de un vial), inyectadas a través de una aguja fina (p. ej., una aguja de 20 G 1½, 21 G 1½, 22 G 2 o 22 G 1¼ %) no demasiado larga. En una realización, la viscosidad de las composiciones de la invención es inferior a aproximadamente 75 mPa·s o inferior a 60 mPa·s. Las suspensiones acuosas de dicha viscosidad o inferior usualmente cumplen los criterios mencionados anteriormente.

15 Idealmente, las suspensiones acuosas según la presente invención comprenderán tanto TMC278 como pueda tolerarse para mantener el volumen inyectado al mínimo, en particular de 3 a 40 % (p/v), o de 3 a 30 % (p/v), o de 3 a 20 % (p/v), o de 10 a 30 % (p/v), de TMC278. En una realización, las suspensiones acuosas de la invención contienen aproximadamente el 10 % (p/v) de TMC278, o aproximadamente el 10 % (p/v) de TMC278, o aproximadamente el 30 % (p/v) de TMC278.

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

- 25 (a) del 3 % al 50 % (p/v), o del 10 % al 40 % (p/v), o del 10 % al 30 % (p/v), de TMC278;
- (b) de 0,5 % a 10 %, o de 0,5 % a 2 % (p/v) de un agente humectante;
- (c) de 0 % a 10 %, o de 0 % a 5 %, o de 0 % a 2 %, o de 0 % a 1 % de uno o más agentes reguladores;
- 30 (d) de 0 % a 10 %, o de 0 % a 6 % (p/v) de un agente de isotonzación
- (e) de 0 % a 2 % (p/v) de conservantes; y
- 35 (f) agua para inyección q.s. al 100 %.

Opcionalmente, a las suspensiones se le puede añadir una cantidad de ácido o base para llevar el pH a un valor de aproximadamente pH 7. Los ácidos o bases adecuados son cualquiera de los que son fisiológicamente aceptables, p. ej., HCl, HBr, ácido sulfúrico, hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH.

40 La administración de TMC278, como en la presente invención puede ser suficiente para tratar la infección por VIH, aunque en algunos casos puede ser recomendable coadministrar otros inhibidores del VIH. Estos últimos incluyen preferiblemente inhibidores del VIH de otras clases, en particular los seleccionados entre NRTI, IP e inhibidores de fusión. En una realización, el otro inhibidor del VIH que se coadministra es un inhibidor de PI. Los inhibidores del VIH que se pueden coadministrar preferentemente son los que se usan en combinaciones de HAART que comprenden un NNRTI. Por ejemplo, se pueden coadministrar dos NRTI adicionales o un NRTI y un PI. Dicha coadministración puede ser por administración oral o parenteral.

50 En determinados casos, el tratamiento de la infección por VIH puede limitarse únicamente a la administración de una composición de TMC278 según esta invención, es decir, como monoterapia sin coadministración de otros inhibidores del VIH. Esta opción puede recomendarse, por ejemplo, cuando la carga viral sea relativamente baja, por ejemplo, cuando la carga viral (representada como el número de copias de ARN viral en un volumen específico de suero) esté por debajo de aproximadamente 200 copias/ml, en particular por debajo de aproximadamente 100 copias/ml, más en particular por debajo de 50 copias/ml, específicamente por debajo del límite de detección del virus. En una realización, este tipo de monoterapia se aplica después del tratamiento inicial con una combinación de fármacos contra el VIH, en particular con cualquiera de las combinaciones de HAART durante un cierto período de tiempo hasta que la carga viral en el plasma sanguíneo alcance el bajo nivel viral mencionado anteriormente.

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para usarse en un método para el tratamiento a largo plazo de un paciente infectado por el VIH, método que comprende

- 60 (i) el tratamiento de dicho paciente con una combinación de inhibidores del VIH; seguido de
- (ii) la administración intermitente de una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviralmente eficaz de TMC278 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de la misma, según la presente invención, en donde la composición se debe administrar en un intervalo de tiempo de al menos una semana, y en donde dicha composición se debe administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para usar como medicamento en el tratamiento o profilaxis de la infección por VIH.

5 Como se utiliza en la presente memoria, la palabra “prácticamente” no excluye “completamente”, p. ej., una composición que está “prácticamente exenta” de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra “prácticamente” puede omitirse de la definición de la invención. El término “aproximadamente”, como se utiliza en la presente memoria en relación con un valor numérico, tiene su significado habitual en el contexto del valor numérico. Cuando sea necesario, la palabra “aproximadamente” puede reemplazarse por el valor numérico $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$, o $\pm 2\%$, o $\pm 1\%$.

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

15 Ejemplo 1: Preparación de nanosuspensiones

Las botellas de vidrio de 250 ml y las perlas de ZrO₂, utilizadas como medio de molienda, se esterilizaron en un autoclave. Se pusieron cinco gramos de sustancia farmacológica en la botella de vidrio de 250 ml, así como una solución 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 . El frasco se colocó 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 extrajo con una jeringa y se introdujo en viales. La formulación resultante es la Formulación 1 en la siguiente tabla. La determinación de la concentración se realizó mediante HPLC/UV. Se realizó una dilución hasta una concentración final de 25 mg/ml de TMC278. La suspensión resultante estaba protegida de la luz.

Usando procedimientos similares, se prepararon las formulaciones 2, 3 y 4. Estos se valoraron con solución de hidróxido de sodio en solución a un pH de aproximadamente 7. En las formulaciones 2, 3 y 4, el Lipoid™ EPG se solubiliza en el Tween™ 80.

Ingrediente	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
TMC278	5 g	300 mg	300 mg	300 mg
Plutonic™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 .1aq	-	-	2 mg	2 mg
Ácido cítrico 1 aq	-	-	-	1 mg
NaOH 1N	-	a pH 6,72	a pH 6,98	a pH 6,99

45 Ejemplo 2: Estudio cinético.

El presente estudio demuestra que una formulación inyectable de TMC278 nanonizado o su sal de HCl produce niveles estables en el plasma sanguíneo durante un período prolongado. Este estudio compara la cinética plasmática de la base TMC278 y la sal clorhídrica después de una única inyección intramuscular (IM) o subcutánea de una nanosuspensión (fórmula 1 del ejemplo anterior) a 5 mg/kg en perros Beagle machos.

Se utilizaron seis perros Beagle machos sanos con pesos corporales que variaban de 8 a 16 kg al comienzo del estudio. Cada perro se identificó por un número de tatuaje en la orejeta. Dos perros recibieron dosis por vía intramuscular (IM) en los músculos bíceps femoral izquierdo y derecho (grupo de tratamiento A). A dos perros se les administró una dosis de IM con TMC278.HCl (grupo de tratamiento B). Dos perros recibieron dosis por vía subcutánea (SC) en la región torácica izquierda y derecha. El volumen de inyección fue de 2 x 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 el día 0 a las 0 h (dosis previa), 20 min, 1 h, 3 h, 8 h y 24 h después de la dosis y además 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 las 8:00 h. Se colocaron muestras de sangre en EDTA, EDTA Vacuette Greiner, cat. n.º 454086, Greiner Labortechnik N.V.). A las 2 h del muestreo de sangre, las muestras se centrifugaron a temperatura ambiente a aproximadamente 1900 x g durante 10 minutos para permitir la separación del plasma. El plasma se transfirió inmediatamente a un segundo tubo y se almacenó en el congelador en 2 horas después del inicio

de la centrifugación. Las muestras de plasma se analizaron individualmente para TMC278 mediante un método LC-MS/MS validado.

5 Tabla 1: Concentraciones plasmáticas individuales y medias y algunos parámetros farmacocinéticos básicos del TMC278 en perros Beagle machos tras la administración intravenosa única de una nanosuspensión de TMC278 a 5 mg/kg

10	Administración de dosis compuesta (mg/kg) al grupo de tratamiento Vía		A TMC278 5 IM		Media
	Tiempo (h)	N.º de perro	17264	18186	
	0 (d0)		> 1,00	> 1,00	> 1,00
	0,33		121	186	154
15	1		110	82,6	96,3
	3		131	145	138
	8		130	136	133
20	24 (d1)		150	120	135
	48 (d2)		159	132	146
	72 (d3)		115	99,6	107
	144 (d6)		86,2	91,9	89,1
25	192 (d8)		72,4	75,5	74,0
	240 (d10)		56,7	62,5	59,6
	312 (d13)		33,4	38,0	35,7
30	384 (d16)		23,9	20,6	22,3
	480 (d20)		20,5	16,6	18,6
	648 (d27)		11,4	9,08	10,2
35	696 (d29)		11,3	11,2	11,3
	864 (d36)		7,33	6,44	6,89
	1032 (d43)		5,19	5,18	5,19
40	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
45	1872 (d78)		1,79	1,45	1,62
	2040 (d85)		1,99	1,61	1,80
	2208 (d92)		1,56	1,25	1,41
50	Cmáx. (ng/ml)		159	186	173
	Tmáx. (h)		48	0,33	24
	AUC0-312 (ng.h/ml)		27400	26600	27000
55	AUC0-696 (ng.h/ml)		34800	33000	33900
	AUC0-2208 (ng.h/ml)		40500	38200	39400

60 Tabla 2: Concentraciones plasmáticas individuales y medias y algunos parámetros farmacocinéticos básicos del TMC278 en perros Beagle machos tras la administración intravenosa única de una nanosuspensión de TMC278.HCl a 5 mg (eq.)/kg

65

ES 2 989 051 T3

Administración de dosis compuesta (mg eq./kg) al grupo de tratamiento Vía		B TMC278.HCl 5 IM			
	Tiempo (h)	N.º de perro	19072	19080	Media
5	0 (d0)		> 1,00	> 1,00	> 1,00
	0,33		4,42	4,68	4,55
	1		7,80	7,19	7,50
10	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
15	72 (d3)		47,5	69,5	58,5
	144 (d6)		48,3	62,3	55,3
	192 (d8)		46,8	65,8	56,3
20	240 (d10)		55,7	82,2	69,0
	312 (d13)		27,0	45,8	36,4
	384 (d16)		17,0	31,9	24,5
25	480 (d20)		13,7	25,5	19,6
	648 (d27)		7,91	14,4	11,2
	696 (d29)		10,2	18,8	14,5
30	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
35	1536 (d64)		4,47	4,43	4,45
	1704 (d71)		3,38	3,90	3,64
	1872 (d78)		3,12	3,20	3,16
40	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
45	AUC0-312 (ng.h/ml)		15000	20900	18000
	AUC0-696 (ng.h/ml)		20300	30500	25400
	AUC0-2208 (ng.h/ml)		27400	39900	33600

Tabla 3: Concentraciones plasmáticas individuales y medias y algunos parámetros farmacocinéticos básicos del TMC278 en perros Beagle machos tras la administración subcutánea única de una nanosuspensión de TMC278 a 5 mg/kg

Administración de dosis compuesta (mg/kg) al grupo de tratamiento Vía		C TMC278 5 SC			
	Tiempo (h)	N.º de perro	19129	19349	Media
55	0 (d0)		> 1,00	> 1,00	> 1,00
60	0,33		> 1,00	> 1,00	> 1,00
	1		1,62	1,37	1,50
	3		7,96	8,42	8,19
65	8		27,6	13,8	20,7

ES 2 989 051 T3

Administración de dosis compuesta (mg/kg) al grupo de tratamiento		C TMC278 5 SC			
Vía	Tiempo (h)	N.º de perro	19129	19349	Media
5	24 (d1)		15,7	28,5	22,1
	48 (d2)		34,8	29,1	32,0
	72 (d3)		26,1	30,6	28,4
10	144 (d6)		18,9	32,7	25,8
	192 (d8)		17,7	23,0	20,4
	240 (d10)		24,3	42,0	33,2
15	312 (d13)		21,7	38,8	30,3
	384 (d16)		21,7	16,6	19,2
	480 (d20)		29,8	21,2	25,5
20	648 (d27)		19,0	11,0	15,0
	696 (d29)		21,0	10,5	15,8
	864 (d36)		12,7	5,49	9,10
25	1032 (d43)		5,22	6,03	5,63
	1200 (d50)		6,37	3,40	4,89
	1368 (d57)		4,78	2,52	3,65
30	1536 (d64)		6,45	2,05	4,25
	1704 (d71)		3,96	3,57	3,77
	1872 (d78)		3,66	1,91	2,79
35	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
40	Tmáx. (h)		48	240	144
	AUC0-312 (ng.h/ml)		6910	9880	8400
	AUC0-696 (ng.h/ml)		15900	16700	16300
	AUC0-2208 (ng.h/ml)		26400	22400	24400

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo, una sal, un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica de los mismos, en forma de una suspensión de micropartículas o nanopartículas que comprende:
- (a) 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo, una sal, un estereoisómero o una mezcla estereoisomérica de los mismos, en forma de micropartículas o nanopartículas, con un modificador de superficie adsorbido en la superficie del mismo; y
- (b) un portador acuoso farmacéuticamente aceptable; en donde el principio activo 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo está en suspensión;
- para usarse en el tratamiento de la infección por VIH, en donde dicha composición se debe administrar mediante inyección intramuscular o subcutánea.
2. La composición para usarse según la reivindicación 1, en donde el 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo está presente en la composición en forma básica.
3. La composición para usarse según la reivindicación 2, en donde el 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo está presente como isómero E de la forma base.
4. La composición para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el modificador de superficie se selecciona del grupo de poloxámeros, succinatos de α -tocoferol polietilenglicol, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán y sales de fosfolípidos cargados negativamente.
5. La composición para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el modificador de superficie se selecciona entre Pluronic™ F108, Vitamin E TGPS, Tween™ 80 y Lipoid™ EPG.
6. La composición para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el modificador de superficie es un poloxámero.
7. La composición para usarse según la reivindicación 6, en donde el modificador de superficie es Pluronic™ F108.
8. La composición para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el modificador de superficie es un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán.
9. La composición para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el tamaño de partícula eficaz promedio de las micropartículas o nanopartículas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo está por debajo de aproximadamente 50 μ m, en particular por debajo de aproximadamente 200 nm.
10. La composición para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el tamaño de partícula eficaz promedio de las micropartículas o nanopartículas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo es de aproximadamente 130 nm.
11. La composición para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el tamaño de partícula eficaz promedio de las micropartículas o nanopartículas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo está en el intervalo de aproximadamente 130 a menos de aproximadamente 1000 nm.
12. La composición para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el tamaño de partícula eficaz promedio de las micropartículas o nanopartículas de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo está en el intervalo de 100 a 200 nm.
13. La composición para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo se calcula sobre la base de una dosis de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo que varía de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día.
14. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende en peso basado en el volumen total de la composición:
- (a) del 3 % al 50 % (p/v), o del 10 % al 40 % (p/v), o del 10 % al 30 % (p/v), de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzoniitrilo;

- (b) de 0,5 % a 10 %, o de 0,5 % a 2 % (p/v) de un agente humectante;
(c) de 0 % a 10 %, o de 0 % a 5 %, o de 0 % a 2 %, o de 0 % a 1 % de uno o más agentes reguladores;
(d) de 0 % a 10 %, o de 0 % a 6 % (p/v) de un agente de isotonización
(e) de 0 % a 2 % (p/v) de conservantes; y
(f) agua para inyección q.s. al 100 %.

15. Un proceso para preparar una composición farmacéutica para usarse como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende

- (a) obtener 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrilo en forma micronizada;
(b) añadir el 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzotrilo micronizado a un medio líquido para formar una premezcla/predispersión; y
(c) someter la premezcla a medios mecánicos en la presencia de un medio de molido para reducir el tamaño eficaz promedio de partícula.