

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134187- -00004-0000

Fecha: 2011-03-02 16:18:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 82

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PARTÍCULAS PORTADORAS SÓLIDAS PARA MEJORAR LA PROCESABILIDAD DE UN AGENTE FARMACÉUTICO".-Clase A61K 9/20.-Expediente número 10-134.187.-

1. Me refiero al Oficio No. **00341** dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 7 de enero de 2011.

2. Debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar un nuevo título que reemplaza al originalmente presentado con el fin de identificar mas claramente la materia de la que trata la presente solicitud, tal como ha sido requerido en el oficio mencionado anteriormente.

Por lo tanto, el nuevo título es el siguiente:

**"PARTÍCULAS PORTADORAS SÓLIDAS PARA MEJORAR LA PROCESABILIDAD DE UN AGENTE FARMACÉUTICO"**

3. Por otra parte, dando respuesta al mencionado requerimiento y estando dentro del término legal establecido, debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar un nuevo texto de la solicitud que remplace al originalmente presentado, y en el que se han convertido todas las unidades de las magnitudes expresadas inicialmente, en magnitudes con unidades de medida del Sistema Internacional de Medidas. En algunos casos las unidades de medida presentadas son unidades derivadas,

múltiplos o submúltiplos de las unidades básicas del Sistema Internacional de medidas con el fin de no restar claridad a la solicitud en trámite.

Las modificaciones realizadas son como se presentan a continuación:

- (i) **Cambio de unidades de Temperatura a la escala Kelvin (k):** En las páginas 31, 32, 33 y 40 de la solicitud ahora modificada se presentan las temperaturas en la escala Kelvin.
- (ii) **Cambio de unidades de tiempo a segundos (s):** En las páginas 22, 31, 32, 33, 35, 39, 40 y 41 de la solicitud modificada se presentan los tiempos medidos en segundos.
- (iii) **Cambio de unidades de masa a kilogramos (kg):** En las páginas 31-43 y en las reivindicaciones 29, 30 y 31 de la página 48 de la solicitud modificada se expresan las masas en kilogramos.
- (iv) **Cambio de unidades de longitud a metros (m):** En las páginas 32, 34 y 41 de la solicitud modificada se expresan las longitudes en metros.
- (v) **Cambio de unidades de fuerza a Newtons (N):** En las páginas 34 y 35 y en la Figura 3 presentada en la página 52 de la solicitud modificada se expresa la fuerza en Newtons.
- (vi) **Cambio de unidades de tamaño de malla de tamiz a micrómetros ( $\mu\text{m}$ ):** En las paginas 8 y 9 de la solicitud modificada se expresa el tamaño de malla del tamiz en micrómetros.

En este como en otros casos, se han expresado las magnitudes medidas en múltiplos o submúltiplos de las unidades básicas del Sistema Internacional de Medidas, dado que estas unidades son corrientemente usadas en el campo técnico de la invención y resultan totalmente claras para la persona versada en la materia.

Finalmente, en relación con las modificaciones expuestas en el presente memorial, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que estas **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único propósito definir en forma más clara el objeto de la presente invención, al expresar todas las magnitudes en las

109

unidades del Sistema Internacional de Medidas, tal como ha sido solicitado por ese Despacho en el oficio mencionado anteriormente, quedando el nuevo texto de la solicitud de conformidad con las disposiciones legales de la Decisión Andina 486 de 2000 y las normas exigidas por esa Oficina.

4. Por otra parte, dando respuesta al mencionado requerimiento y estando dentro del término legal establecido, atentamente me permito presentar a ese Despacho el documento que acredita el traspaso, que los autores de la patente de la referencia hacen a favor de mi representado, de los derechos sobre la misma, debidamente apostillado, junto con la Traducción Oficial número 2011-01-07-016, legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo los números 631129, 631130, 631136, 631131 y 661132 de 17 de Enero de 2011.

5. Anexo me permito presentar a usted:

- (a) Nuevas páginas del resumen – objeto y finalidad de la invención y la página 1 del texto de la descripción **que reemplazan las originalmente presentadas** bajo los mismos números en las cuales se ha incluido el nuevo título; y
- (b) Nuevo extracto en sus dos formas y tarjeta de propietario, **que reemplazan los originalmente presentados**, en los cuales se ha incluido el nuevo título de la solicitud.
- (c) Copia de las nuevas páginas 1 a 55 que corresponden al nuevo texto de la solicitud.

6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

  
ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

110

TRADUCCION OFICIAL No. 2011-01-07-016  
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

---

Traspaso de la invención llamada "El uso de partículas portadoras sólidas para mejorar la elaborabilidad de un agente farmacéutico" documento escrito en inglés y en español.

Estado de California  
SECRETARIO DE ESTADO

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado el documento público, y, si aplica, la identidad del sello o estampilla que el documento público lleva. Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento implícito para lo cual fue emitido. Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Para verificar la expedición de esta Apostilla, verifique [www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/](http://www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/)

**APOSTILLA**

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América  
Este documento público
2. ha sido firmado por Sandy Fong Hou
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Sandy Fong Hou, Notario Público, Estado de California

**CERTIFICADO**

- |                                                               |                                                                       |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 5. en Sacramento, California                                  | 6. el día 28 de diciembre de 2010                                     |
| 7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California       |                                                                       |
| 8. No. 907268                                                 |                                                                       |
| 9. Sello/Estampilla<br>El Gran Sello del Estado de California | 10. Firma (ilegible)<br>Secretario de Estado<br>Por (firma: ilegible) |

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

JM

**CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DEL DECLARANTE**

☒ Ver Documento Adjunto (Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver Declaración a Continuación (Las líneas 1-6 deben ser llenadas exclusivamente por quien firma[n] el documento, *no* el Notario)

1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_  
4 \_\_\_\_\_  
5 \_\_\_\_\_  
6 \_\_\_\_\_

Firma del Signatario del Documento No. 1

Firma del Signatario del Documento No. 2

Estado de California  
Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 7  
de diciembre de 2010, por

(1) Joanna M. Koziara

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria  
que es la persona que compareció ante mí (.) (.)

(y

(2) Robert G. Strickley

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria  
que es la persona que compareció ante mí.)

Sandy Fong Hou  
Nombramiento # 1901397  
Notario Público – California  
Condado de San Mateo  
Mi Nombramiento Expira el  
23 de septiembre de 2014

Colocar el Sello Notarial Arriba

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público

-----OPCIONAL-----

*Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.*

**Descripción Adicional de Cualquier Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento: \_\_\_\_\_

Fecha del Documento: \_\_\_\_\_ Número de Páginas: \_\_\_\_\_

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: \_\_\_\_\_

HUELLA PULGAR  
DERECHO  
Punta del pulgar acá

112

Estado de California  
SECRETARIO DE ESTADO

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado el documento público, y, si aplica, la identidad del sello o estampilla que el documento público lleva. Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento implícito para lo cual fue emitido. Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Para verificar la expedición de esta Apostilla, verifique [www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/](http://www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/)

**APOSTILLA**

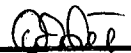
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América  
Este documento público
2. ha sido firmado por Sandy Fong Hou
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Sandy Fong Hou, Notario Público, Estado de California

**CERTIFICADO**

- |                                                               |                                                                       |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 5. en Sacramento, California                                  | 6. el día 28 de diciembre de 2010                                     |
| 7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California       |                                                                       |
| 8. No. 907269                                                 |                                                                       |
| 9. Sello/Estampilla<br>El Gran Sello del Estado de California | 10. Firma (ilegible)<br>Secretario de Estado<br>Por (firma: ilegible) |

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

113

**CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DEL DECLARANTE**

☒ Ver Documento Adjunto (Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver Declaración a Continuación (Las líneas 1-6 deben ser llenadas exclusivamente por quien firma[n] el documento, *no* el Notario)

1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_  
4 \_\_\_\_\_  
5 \_\_\_\_\_  
6 \_\_\_\_\_

Firma del Signatario del Documento No. 1

Firma del Signatario del Documento No. 2

Estado de California

Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 13  
de diciembre de 2010, por

(1) Mark M. Menning

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria  
que es la persona que compareció ante mí (.) (.)

(y

(2) \_\_\_\_\_

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria  
que es la persona que compareció ante mí.)

Sandy Fong Hou  
Nombramiento # 1901397  
Notario Público – California  
Condado de San Mateo  
Mi Nombramiento Expira el  
23 de septiembre de 2014

Colocar el Sello Notarial Arriba

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público

-----**OPCIONAL**-----

*Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.*

**Descripción Adicional de Cualquier Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento: \_\_\_\_\_

Fecha del Documento: \_\_\_\_\_ Número de Páginas: \_\_\_\_\_

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: \_\_\_\_\_

HUELLA PULGAR  
DERECHO  
Punta del pulgar acá

114

Estado de California  
SECRETARIO DE ESTADO

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado el documento público, y, si aplica, la identidad del sello o estampilla que el documento público lleva. Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento implícito para lo cual fue emitido. Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Para verificar la expedición de esta Apostilla, verifique [www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/](http://www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/)

**APOSTILLA**

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América  
Este documento público
2. ha sido firmado por Sandy Fong Hou
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Sandy Fong Hou, Notario Público, Estado de California

**CERTIFICADO**

5. en Sacramento, California
6. el día 28 de diciembre de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 907270
9. Sello/Estampilla  
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)  
Secretario de Estado  
Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

**CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DEL DECLARANTE**

☒ Ver Documento Adjunto (Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver Declaración a Continuación (Las líneas 1-6 deben ser llenadas exclusivamente por quien firma[n] el documento, *no* el Notario)

1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_  
4 \_\_\_\_\_  
5 \_\_\_\_\_  
6 \_\_\_\_\_

Firma del Signatario del Documento No. 1

Firma del Signatario del Documento No. 2

Estado de California

Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 10  
de diciembre de 2010, por

(1) Reza Oliyai

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria  
que es la persona que compareció ante mí (.) (.)

(y

(2) \_\_\_\_\_

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria  
que es la persona que compareció ante mí.)

Sandy Fong Hou  
Nombramiento # 1901397  
Notario Público – California  
Condado de San Mateo  
Mi Nombramiento Expira el  
23 de septiembre de 2014

Colocar el Sello Notarial Arriba

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público

-----OPCIONAL-----

*Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.*

**Descripción Adicional de Cualquier Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento: \_\_\_\_\_

Fecha del Documento: \_\_\_\_\_ Número de Páginas: \_\_\_\_\_

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: \_\_\_\_\_

HUELLA PULGAR  
DERECHO  
Punta del pulgar acá

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2011 ENE 12:27  
JEFE DE LEGITIMACIONES  
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES  
631137  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DELEGADO PARA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

mb

Estado de California  
SECRETARIO DE ESTADO

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado el documento público, y, si aplica, la identidad del sello o estampilla que el documento público lleva. Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento implícito para lo cual fue emitido. Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Para verificar la expedición de esta Apostilla, verifique [www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/](http://www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/)

**APOSTILLA**

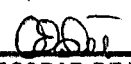
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América  
Este documento público
2. ha sido firmado por Sandy Fong Hou
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Sandy Fong Hou, Notario Público, Estado de California

**CERTIFICADO**

- |                                                               |                                                                       |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 5. en Sacramento, California                                  | 6. el día 28 de diciembre de 2010                                     |
| 7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California       |                                                                       |
| 8. No. 907271                                                 |                                                                       |
| 9. Sello/Estampilla<br>El Gran Sello del Estado de California | 10. Firma (ilegible)<br>Secretario de Estado<br>Por (firma: ilegible) |

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

117

**CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DEL DECLARANTE**

☒ Ver Documento Adjunto (Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver Declaración a Continuación (Las líneas 1-6 deben ser llenadas exclusivamente por quien firma[n] el documento, *no* el Notario)

1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_  
4 \_\_\_\_\_  
5 \_\_\_\_\_  
6 \_\_\_\_\_

Firma del Signatario del Documento No. 1

Firma del Signatario del Documento No. 2

Estado de California

Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 7  
de diciembre de 2010, por

(1) Richard Yu

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria  
que es la persona que compareció ante mí (.) (.)

(y

(2) Brian P. Kearney

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria  
que es la persona que compareció ante mí.)

Sandy Fong Hou  
Nombramiento # 1901397  
Notario Público – California  
Condado de San Mateo  
Mi Nombramiento Expira el  
23 de septiembre de 2014

Colocar el Sello Notarial Arriba

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público

-----OPCIONAL-----

*Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.*

**Descripción Adicional de Cualquier Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento: \_\_\_\_\_

Fecha del Documento: \_\_\_\_\_ Número de Páginas: \_\_\_\_\_

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: \_\_\_\_\_

HUELLA PULGAR  
DERECHO  
Punta del pulgar acá

MB

Estado de California  
SECRETARIO DE ESTADO

Esta Apostilla certifica exclusivamente la autenticidad de la firma y el cargo del funcionario público que ha firmado el documento público, y, si aplica, la identidad del sello o estampilla que el documento público lleva. Esta Apostilla no certifica la autenticidad del documento implícito para lo cual fue emitido. Esta Apostilla no es válida para ser usada en ninguna parte dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Para verificar la expedición de esta Apostilla, verifique [www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/](http://www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/)

**APOSTILLA**

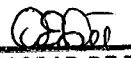
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América  
Este documento público
2. ha sido firmado por Sandy Fong Hou
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Sandy Fong Hou, Notario Público, Estado de California

**CERTIFICADO**

5. en Sacramento, California
6. el día 28 de diciembre de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 907272
9. Sello/Estampilla  
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)  
Secretario de Estado  
Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

119

**CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DEL DECLARANTE**

☒ Ver Documento Adjunto (Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver Declaración a Continuación (Las líneas 1-6 deben ser llenadas exclusivamente por quien firma[n] el documento, *no* el Notario)

1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_  
4 \_\_\_\_\_  
5 \_\_\_\_\_  
6 \_\_\_\_\_

Firma del Signatario del Documento No. 1

Firma del Signatario del Documento No. 2

Estado de California

Condado de San Mateo

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 7  
de diciembre de 2010, por

(1) Anita A. Mathias

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria  
que es la persona que compareció ante mí (.) (.)

(y

(2) \_\_\_\_\_

Nombre del Signatario

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria  
que es la persona que compareció ante mí.)

Sandy Fong Hou  
Nombramiento # 1901397  
Notario Público – California  
Condado de San Mateo  
Mi Nombramiento Expira el  
23 de septiembre de 2014

Colocar el Sello Notarial Arriba

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público

-----OPCIONAL-----

*Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y podría evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.*

**Descripción Adicional de Cualquier Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento: \_\_\_\_\_

Fecha del Documento: \_\_\_\_\_ Número de Páginas: \_\_\_\_\_

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: \_\_\_\_\_

HUELLA PULGAR  
DERECHO  
Punta del pulgar acá

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de enero de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL  
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

*Anita Escobar de Tamayo*  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

# ASSIGNMENT

# TRASPASO

C1612.364C01  
757.00

120

The undersign,

1. Joanna M. Koziara
2. Mark M. Menning
3. Reza Oliyai
4. Robert G. Strickley
5. Richard Yu
6. Brian P. Kearney
7. Anita A. Mathias

domiciled in

1. Foster City, California, USA
2. Foster City, California, USA
3. Foster City, California, USA
4. Foster City, California, USA
5. Foster City, California, USA
6. Foster City, California, USA
7. Foster City, California, USA

hereby state under oath to be sole and true inventor of THE USE OF SOLID CARRIER PARTICLES TO IMPROVE THE PROCESSABILITY OF A PHARMACEUTICAL AGENT

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

**Gilead Sciences, Inc.**

A corporation organized and existing under the laws of Delaware

domiciled at

333 Lakeside Drive,  
Foster City, California 94404  
USA

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

*Joanna M. Koziara*

Joanna M. Koziara

*Mark M. Menning*

Mark M. Menning

*Reza Oliyai*

Reza Oliyai

Los abajo firmados

1. Joanna M. Koziara
2. Mark M. Menning
3. Reza Oliyai
4. Robert G. Strickley
5. Richard Yu
6. Brian P. Kearney
7. Anita A. Mathias

Domiciliado en

1. Foster City, California, Estados Unidos de América
2. Foster City, California, Estados Unidos de América
3. Foster City, California, Estados Unidos de América
4. Foster City, California, Estados Unidos de América
5. Foster City, California, Estados Unidos de América
6. Foster City, California, Estados Unidos de América
7. Foster City, California, Estados Unidos de América

inventors de

EL USO DE PARTÍCULAS PORTADORAS SÓLIDAS PARA MEJORAR LA ELABORABILIDAD DE UN AGENTE FARMACÉUTICO

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

**Gilead Sciences, Inc.**

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de **Delaware**

domiciliada en

333 Lakeside Drive,  
Foster City, California 94404  
Estados Unidos de América.

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

*Robert G. Strickley*

Robert G. Strickley

*Richard Yu*

Richard Yu

*Brian P. Kearney*

Brian P. Kearney

*Anita A. Mathias*

Anita A. Mathias

# State of California



## SECRETARY OF STATE

*This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to [www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/](http://www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/)*

## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America  
This public document
2. has been signed by Sandy Fong Hou
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Sandy Fong Hou, Notary Public, State of California
- CERTIFIED**
5. At Sacramento, California
6. the 28th day of December 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 907268
9. Seal/Stamp:



10. Signature

*Jana Bowen*  
Secretary of State

BY

*[Signature]*



**CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT**

- ☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)  
☐ See Statement Below (Lines 1-6 to be completed only by document signer[s], not Notary)

1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_  
4 \_\_\_\_\_  
5 \_\_\_\_\_  
6 \_\_\_\_\_

Signature of Document Signer No. 1 \_\_\_\_\_ Signature of Document Signer No. 2 (if any) \_\_\_\_\_

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me

on this 7th day of December, 2010,  
by \_\_\_\_\_  
Date Month Year

(1) Joanna M. Koziara  
Name of Signer

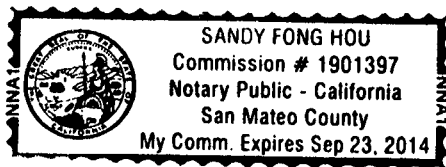
proved to me on the basis of satisfactory evidence  
to be the person who appeared before me (.) (.)

(and

(2) Robert G. Strickley  
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence  
to be the person who appeared before me.)

Signature \_\_\_\_\_  
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

**OPTIONAL**

*Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.*

**Further Description of Any Attached Document**

Title or Type of Document: \_\_\_\_\_

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: \_\_\_\_\_

Signer(s) Other Than Named Above: \_\_\_\_\_

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER #1  
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER #2  
Top of thumb here



# State of California



## SECRETARY OF STATE

*This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to [www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/](http://www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/)*

## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America  
This public document
2. has been signed by Sandy Fong Hou
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Sandy Fong Hou, Notary Public, State of California
- CERTIFIED**
5. At Sacramento, California
6. the 28th day of December 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 907269
9. Seal/Stamp:



10. Signature

*Jana Bowen*  
Secretary of State

BY

*[Signature]*

# CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

- ☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)  
☐ See Statement Below (Lines 1-6 to be completed only by document signer[s], *not* Notary)

1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_  
4 \_\_\_\_\_  
5 \_\_\_\_\_  
6 \_\_\_\_\_

Signature of Document Signer No. 1

Signature of Document Signer No. 2 (if any)

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me

on this 13th day of December, 2010,  
by \_\_\_\_\_  
Date Month Year

(1) Mark M. Menning  
Name of Signer

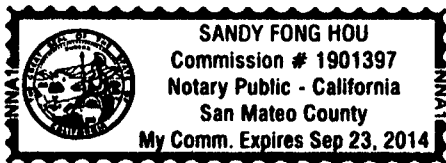
proved to me on the basis of satisfactory evidence  
to be the person who appeared before me (.) (✓)

(and

(2) \_\_\_\_\_  
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence  
to be the person who appeared before me.)

Signature \_\_\_\_\_  
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

## OPTIONAL

*Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.*

### Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: \_\_\_\_\_

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: \_\_\_\_\_

Signer(s) Other Than Named Above: \_\_\_\_\_

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER #1  
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER #2  
Top of thumb here



# State of California



## SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to [www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/](http://www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/)

## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America  
This public document
2. has been signed by Sandy Fong Hou
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Sandy Fong Hou, Notary Public, State of California
5. At Sacramento, California
6. the 28th day of December 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 907270
9. Seal/Stamp:

**CERTIFIED**



10. Signature

*Jana Bowen*  
Secretary of State

BY

*H. Lopez*



**CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT**

- ☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)  
☐ See Statement Below (Lines 1-6 to be completed only by document signer[s], *not* Notary)

1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_  
4 \_\_\_\_\_  
5 \_\_\_\_\_  
6 \_\_\_\_\_

Signature of Document Signer No. 1 \_\_\_\_\_ Signature of Document Signer No. 2 (if any) \_\_\_\_\_

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me

on this 10<sup>th</sup> day of December, 2010,  
by \_\_\_\_\_  
Date Month Year

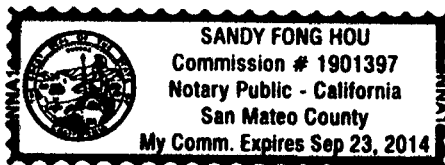
(1) Reza Olugai  
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence  
to be the person who appeared before me (.) ~~(and~~

(and  
(2) \_\_\_\_\_  
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence  
to be the person who appeared before me.)

Signature \_\_\_\_\_  
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

**OPTIONAL**

*Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.*

**Further Description of Any Attached Document**

Title or Type of Document: \_\_\_\_\_

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: \_\_\_\_\_

Signer(s) Other Than Named Above: \_\_\_\_\_

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER #1  
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER #2  
Top of thumb here



# State of California



## SECRETARY OF STATE

*This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to [www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/](http://www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/)*

## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America  
This public document
2. has been signed by Sandy Fong Hou
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Sandy Fong Hou, Notary Public, State of California  
**CERTIFIED**
5. At Sacramento, California
6. the 28th day of December 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 907271
9. Seal/Stamp:



10. Signature

*Jana Bowen*  
Secretary of State

BY

*[Signature]*



# CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

- ☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)  
☐ See Statement Below (Lines 1-6 to be completed only by document signer[s], not Notary)

1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_  
4 \_\_\_\_\_  
5 \_\_\_\_\_  
6 \_\_\_\_\_

Signature of Document Signer No. 1

Signature of Document Signer No. 2 (if any)

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me

on this 7th day of December, 2010,  
by  
Date Month Year

(1) Richard Yn  
Name of Signer

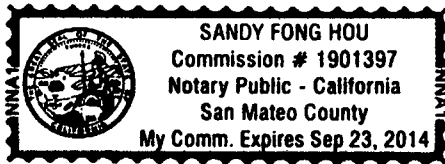
proved to me on the basis of satisfactory evidence  
to be the person who appeared before me (.) (.)

(and

(2) Brian P. Kearney  
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence  
to be the person who appeared before me.)

Signature \_\_\_\_\_  
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

## OPTIONAL

*Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.*

### Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: \_\_\_\_\_

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: \_\_\_\_\_

Signer(s) Other Than Named Above: \_\_\_\_\_

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER #1  
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER #2  
Top of thumb here

# State of California



## SECRETARY OF STATE

*This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to [www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/](http://www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/)*

## APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America  
This public document
2. has been signed by Sandy Fong Hou
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Sandy Fong Hou, Notary Public, State of California  
**CERTIFIED**
5. At Sacramento, California
6. the 28th day of December 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 907272
9. Seal/Stamp:



10. Signature

*Jana Bowen*  
Secretary of State

BY

*[Signature]*



130

# CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

- ☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)  
☐ See Statement Below (Lines 1-6 to be completed only by document signer[s], *not* Notary)

1 \_\_\_\_\_  
2 \_\_\_\_\_  
3 \_\_\_\_\_  
4 \_\_\_\_\_  
5 \_\_\_\_\_  
6 \_\_\_\_\_

Signature of Document Signer No. 1

Signature of Document Signer No. 2 (if any)

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me

on this 7th day of December, 20 10  
by Date Month Year

(1) Anita A. Mathias  
Name of Signer

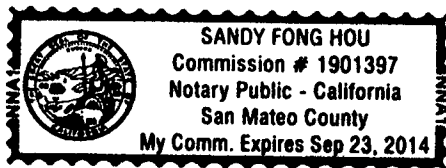
proved to me on the basis of satisfactory evidence  
to be the person who appeared before me (.) (✓)

(and

(2) \_\_\_\_\_  
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence  
to be the person who appeared before me.)

Signature \_\_\_\_\_  
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

## OPTIONAL

*Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.*

### Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: \_\_\_\_\_

Document Date: \_\_\_\_\_ Number of Pages: \_\_\_\_\_

Signer(s) Other Than Named Above: \_\_\_\_\_

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER #1  
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER #2  
Top of thumb here



132


**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

 PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT ☒ X \_\_\_\_ MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

 (21) No. de solicitud: **10-134.187**

(22) Fecha de solicitud: 28-10-10

(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20

 (71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**

(72) Inventor(es): KOZIARA, Joanna, M.; MENNING, Mark, M.; OLIVAI, Reza; STRICKLEY, Robert, G.; YU, Richard; KEARNEY, Brian, P. y MATHIAS, Anita, A.

 (74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

| (30) Prioridad | (31) No. Prioridad | (32) Fecha | (33) País |
|----------------|--------------------|------------|-----------|
|                | 61/049,935         | 02-05-08   | US        |
|                | 61/150,655         | 06-02-09   | US        |
|                | 61/150,652         | 06-02-09   | US        |

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-12-10

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 01-05-09

 No. de solicitud: **PCT/US2009/042607**

(87) Publicación internacional

 Fecha: **05-11-09**

 No. publicación: **WO 2009/135179 A2**

 (54) Título: **PARTÍCULAS PORTADORAS SÓLIDAS PARA MEJORAR LA PROCESABILIDAD DE UN AGENTE FARMACÉUTICO**

133



**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

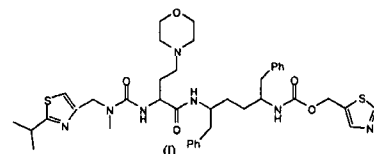
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO**

PATENTE DE INVENCION \_\_\_\_ PCT \_X\_ MODELO DE UTILIDAD \_\_\_\_ DISEÑO INDUSTRIAL \_\_\_\_

|                                                                                                                                                      |                    |                                           |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------|-----------|
| (21) No. de solicitud: <b>10-134.187</b>                                                                                                             |                    | (22) Fecha de solicitud: 28-10-10         |           |
| (51) Clasificación Internacional: A61K 9/20                                                                                                          |                    |                                           |           |
| (71) Solicitante(s): <b>GILEAD SCIENCES, INC.</b>                                                                                                    |                    |                                           |           |
| (72) Inventor(es): KOZIARA, Joanna, M.; MENNING, Mark, M.; OLIYAI, Reza; STRICKLEY, Robert, G.; YU, Richard; KEARNEY, Brian, P. y MATHIAS, Anita, A. |                    |                                           |           |
| (74) Apoderado: <b>ALICIA LLOREDA RICAURTE</b>                                                                                                       |                    |                                           |           |
| (30) Prioridad                                                                                                                                       | (31) No. Prioridad | (32) Fecha                                | (33) País |
|                                                                                                                                                      | 61/049,935         | 02-05-08                                  | US        |
|                                                                                                                                                      | 61/150,655         | 06-02-09                                  | US        |
|                                                                                                                                                      | 61/150,652         | 06-02-09                                  | US        |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-12-10                                                                                                     |                    | (87) Publicación internacional:           |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                                                                                              |                    | Fecha: <b>05-11-09</b>                    |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: 01-05-09                                                                                                      |                    | No. Publicación: <b>WO 2009/135179 A2</b> |           |
| No. de solicitud: <b>PCT/US2009/042607</b>                                                                                                           |                    |                                           |           |



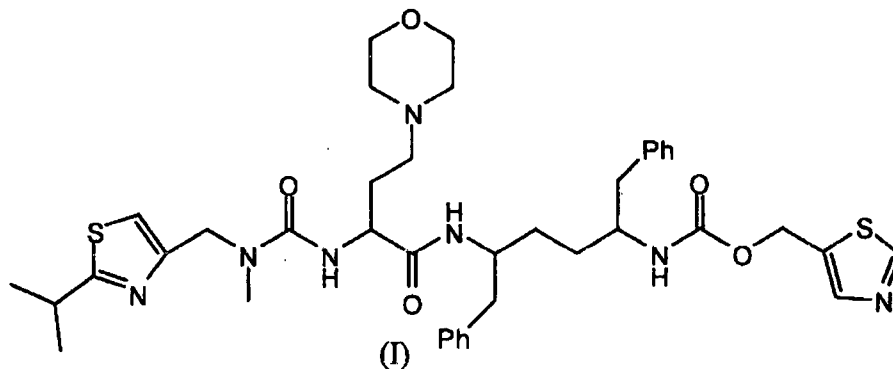
(54) Título: **PARTÍCULAS PORTADORAS SÓLIDAS PARA MEJORAR LA PROCESABILIDAD DE UN AGENTE FARMACÉUTICO**

(57) Resumen:

**Reivindicación número 1.-**

Lo que se reivindica es:

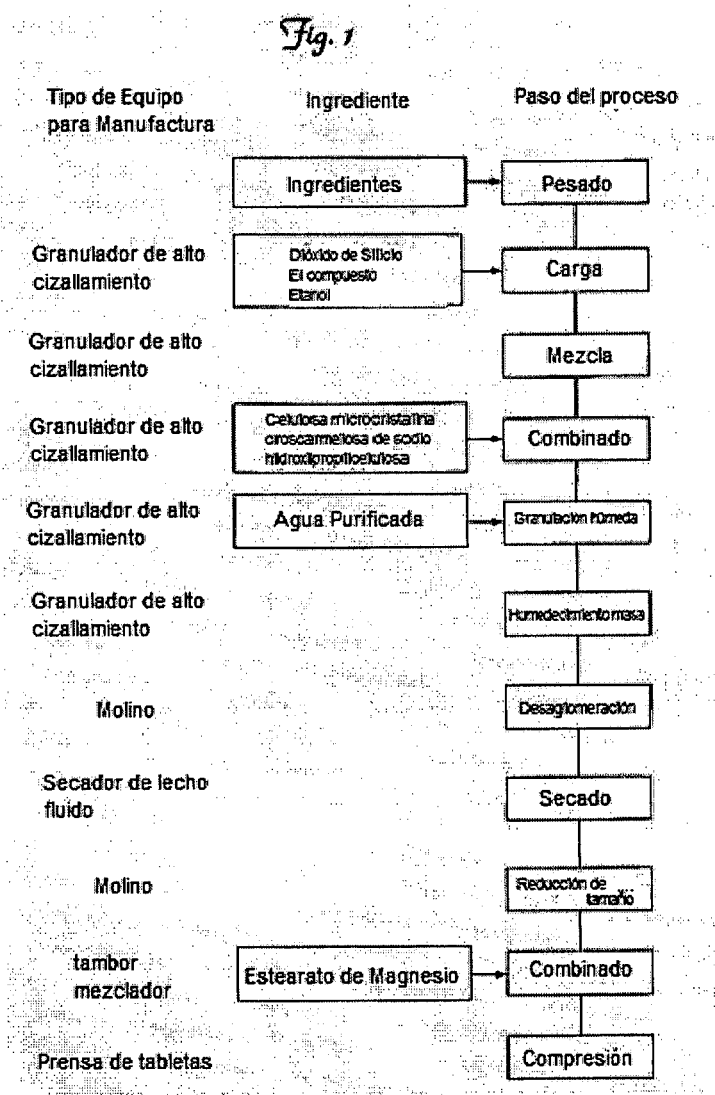
Una composición que comprende una pluralidad de partículas sólidas portadoras que tienen, cada una, una superficie y/o poros; y un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los poros o en la superficie de las partículas sólidas portadoras.

PARTÍCULAS PORTADORAS SÓLIDAS PARA MEJORAR LA PROCESABILIDAD DE UN AGENTE FARMACÉUTICO

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



5

La invención provee una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, así como métodos para utilizar la composición para inhibir la actividad del citocromo P-450.

**PARTÍCULAS PORTADORAS SÓLIDAS PARA MEJORAR LA PROCESABILIDAD DE UN AGENTE FARMACÉUTICO**

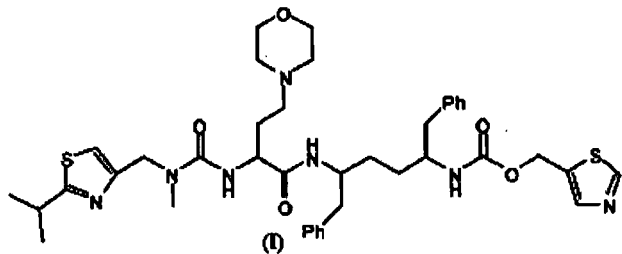
Prioridad de la Invención

5 Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Número 61/049,935 presentada en Mayo 02 de 2008; Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Número 61/150,655 presentada en Febrero 06 de 2009; y para Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Número 61/150,652 presentada en Febrero 06 de 2009. El contenido completo de estas  
10 solicitudes se incorpora por lo tanto aquí en referencia.

Antecedentes de la invención

La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 03/037379 discute el uso de materiales granulares basados en dióxido de silicona  
15 producido pirogénicamente en ciertas composiciones farmacéuticas específicas. Los adsorbatos que consisten en materiales granulares y una sustancia adicional (e.g. un constituyente activo farmacéuticamente) también se discuten.

La publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2008/010921 describe compuestos y composiciones farmacéuticas que mejoran la  
20 farmacocinética de un fármaco co-administrado inhibiendo la monooxigenasa del citocromo P450. Uno de tales inhibidores es el compuesto de Fórmula (I).



Desafortunadamente, las propiedades en estado sólido del compuesto de Fórmula (I) dificultan su manipulación y procesamiento a gran escala. Por  
25 ejemplo, su baja temperatura de transición vítrea, higroscopicidad, y falta de

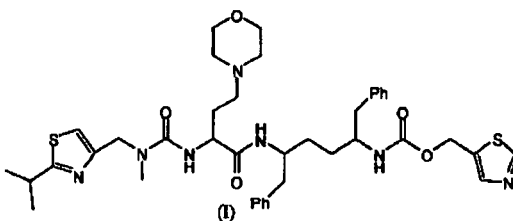
cristalinidad, así como su naturaleza de no fluir fácilmente lo hacen particularmente difícil de procesar y para formular (e.g. como una tableta).

Actualmente hay necesidad de Formulaciones mejoradas del compuesto de Fórmula (I), y una necesidad de metodos mejorados para procesar y Formular el compuesto de Fórmula (I) a escala comercial. Dichos procesos y métodos mejorados eliminarán una o más de las dificultades asociadas con procesar y Formular el compuesto.

### Resumen de la invención

10 Cuando el compuesto de Fórmula (I) o a sal farmacéuticamente aceptable del mismo se combina con ciertas partículas portadoras sólidas específicas (e.g. derivados del sílice), la combinación resultante posee propiedades físicas mejoradas inesperadas. Por ejemplo, a pesar del hecho de que tanto el compuesto de Fórmula (I) como el dióxido de silicio coloidal de partida en el  
15 Ejemplo 2 son de naturaleza higroscópica, la combinación resultante tiene comparativamente baja higroscopicidad. Adicionalmente, la combinación resultante es un polvo que fluye libremente, con valores de carga altos para el compuesto de Fórmula (I), estabilidad física y química aceptable, propiedades de liberación rápida del fármaco, y excelente compresibilidad. Por consiguiente, la  
20 combinación resultante puede procesarse rápidamente en formas sólidas de dosis (e.g. tabletas), que posee buenas propiedades de liberación del fármaco, baja friabilidad de tableta, buena estabilidad química y física y una baja cantidad de solventes residuales. Las composiciones de la invención representan un avance significativo que facilita el desarrollo comercial del compuesto de Fórmula (I) para  
25 uso en el tratamiento de infecciones virales tales como VIH.

En concordancia, en una realización, la invención provee una composición que comprende una pluralidad de partículas portadoras sólidas que tienen cada una superficie y/o poros; y un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los poros o sobre la superficie de las partículas solidas de portador.

En otra realización la invención también provee un método que comprende combinar un compuesto de Fórmula (I), un solvente apropiado, y una pluralidad de partículas portadoras sólidas para proveer una mezcla. Dicha mezcla es útil para preparar Formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I).

En otra realización la invención provee una tableta que comprende: 1) un compuesto de Fórmula (I) y 2) una pluralidad de partículas portadoras sólidas. En otra realización la invención provee una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas portadoras sólidas; un compuesto de Fórmula (Ia); tenofovir disoproxil fumarato; emtricitabina; y elvitegravir.

En otra realización, la invención provee métodos y mezclas intermedias que son útiles para preparar las composiciones de la invención. La invención también provee un método para inhibir citocromo P-450 que comprende administrar una composición farmacéuticamente aceptable de la invención a un mamífero (e.g. un humano) que necesite dicho tratamiento.

La invención provee una composición de la invención para uso en terapia médica (e.g. para uso en inhibición de p-450 en un mamífero), así como el uso de una composición de la invención para la manufactura de medicamentos útiles para inhibir citocromo P-450 en un mamífero, tal como un humano.

En otra realización la invención también provee composiciones preparadas mediante los métodos descritos aquí.

25

### Breve Descripción de las Figuras

La FIG. 1 ilustra la preparación de una Formulación farmacéutica de la invención así como procesar los métodos de la invención.

La FIG.2 muestra datos de la ingesta de agua del Ejemplo 2 para una composición representativa de la invención.

30

La FIG. 3 muestra datos de compresibilidad del Ejemplo 3 para una composición representativa de la invención.

La FIG. 4 ilustra la preparación de una Formulación farmacéutica de la invención así como métodos de procesamiento de la invención.

5 La FIG. 5 ilustra la preparación de una Formulación farmacéutica de la invención así como métodos de procesamiento de la invención.

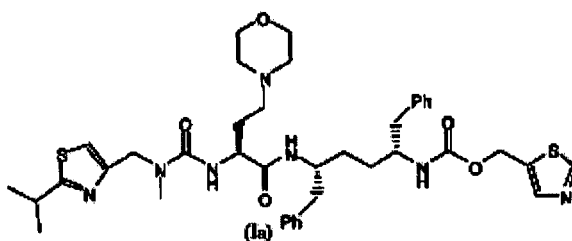
La FIG. 6 ilustra la preparación de Formulaciones farmamacéuticas adicionales de la invención así como métodos de procesamiento adicionales de la invención.

10

### Descripción Detallada de la Invención

Aquellas personas versadas en la materia apreciarán que los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en y ser aisladas en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden mostrar polimorfismo. Se entenderá que  
15 la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de los mismos, de un compuesto de Fórmula (I), que posee las propiedades útiles descritas aquí, siendo bien conocido en el arte cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante  
20 síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral, o mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral.

En una realización de la invención, el compuesto de Fórmula (I) que se incorpora en las composiciones de la invención se enriquece con un  
25 estereoisómero de Fórmula (Ia):



Que es tiazol-5-ilmetilo (2R,5R)-5-((S)-2-(3-((2-isopropiltiazol-5-ilo)metilo)-3-metilureido)-4-morfolinobutanamido)-1,6-difenilohexan-2-ilcarbamato. En una realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 85 ± 5% del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de

5 Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 90 ± 5% del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 95 ± 2% del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 99 ± 1% del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto

10 de Fórmula (I) es el estereoisómero puro de Fórmula (Ia).

Portadores Sólidos

El compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con cualquier portador sólido, dado que la combinación resultante tiene propiedades físicas que permiten

15 que sea formulado más fácilmente que el compuesto padre. Por ejemplo, portadores sólidos apropiados incluyen caolin, bentonita, hectorita, silicato coloidal magnesio- aluminio, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y talco. En una realización de la invención, el portador sólido puede comprender silicato de calcio (tal como

20 Zeopharm), o aluminometasilicato de magnesio (tal como Neusilin). Como se usa aquí, "cargado" sobre un portador sólido incluye, pero no está limitado a un compuesto de Fórmula (I) que está recubierto en los poros y sobre la superficie del portador sólido.

Derivados del sílice apropiados para uso en las composiciones de la

25 invención y métodos para preparar dichos derivados de sílice incluyen aquellos descritos en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 03/037379 y las referencias citadas aquí. Típicamente, estos derivados de sílice comprenden un sílice ahumado hidrofílico granular que tiene un diámetro promedio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a

30 400 m<sup>2</sup>/g (determinado de acuerdo con DIN 66 131 con nitrógeno). Los derivados de sílice también tienen típicamente un volumen de poro de aproximadamente 0.5 a 2.5 mL/g, en donde menos de aproximadamente 5% del volumen de poro total de menos de aproximadamente 5 nm, siendo el resto mesoporos y macroporos. Adicionalmente, los derivados de la sílice típicamente tienen un pH en el rango de

aproximadamente 3.6 a aproximadamente 8.5 y una densidad real de aproximadamente 220 a aproximadamente 700 g/L.

Un material de sílice específico que es particularmente útil en las composiciones y métodos de la invención es AEROPERL® 300 (sílice ahumado), que está disponible de Evonik Degussa AG, Dusseldorf, Germany. Sin embargo, también se pueden utilizar otros materiales que tienen propiedades físicas y químicas similares a los materiales de sílice.

En una realización de la invención las partículas de sílice tienen un diámetro de grano medio de 20-40 micrómetros. En una realización de la invención las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 150 m<sup>2</sup>/g. En una realización de la invención las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 200 m<sup>2</sup>/g. En una realización de la invención las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 250 m<sup>2</sup>/g. En una realización de la invención las partículas de sílice tienen un área superficial BET de al menos 275 m<sup>2</sup>/g.

En las composiciones de la invención, el compuesto de Fórmula (I) se recubre típicamente en los poros y en la superficie de las partículas de sílice ahumado. Se ha determinado que hasta aproximadamente 60% (p/p) del compuesto de Fórmula (I) se puede cargar típicamente sobre estas partículas de sílice. Esta alta capacidad de carga es benéfica para aplicaciones farmacéuticas. En una realización de la invención el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula (I) a las partículas de sílice es 20% ± 15%. En una realización de la invención el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula (I) a las partículas de sílice es 50% ± 10%. En una realización de la invención el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula (I) a las partículas de sílice es 45% ± 15%. En una realización de la invención el (peso del compuesto de Fórmula II) dividido por el (peso del portador sólido, e.g. el derivado de sílice) en una composición es de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.2. En otra realización de la invención el (peso del compuesto de Fórmula II) dividido por el (peso del portador sólido, e.g. el derivado de sílice) en una composición es 1.0 ± 0.5.

Las composiciones de la invención que son apropiadas para administración como farmacéuticos comprenderán típicamente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

## Carga

El compuesto de Fórmula (I) se puede cargar sobre el portador sólido utilizando cualquier método apropiado. Por ejemplo el compuesto de Fórmula (I) se puede cargar sobre el portador sólido mediante:

5           a) Asperjar una solución del compuesto (e.g. una solución del compuesto en un solvente alcohólico tal como etanol) sobre el portador sólido, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1 más adelante;

          b) combinar el compuesto de Fórmula (I), un solvente apropiado (e.g. un solvente volátil tal como diclorometano), y el portador sólido; evaporar el solvente;  
10       y aislar el material sólido resultante; o

          c) combinar el compuesto de Fórmula (I) y un solvente volátil apropiado (e.g. un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano), y el portador sólido; adicionar un antisolvente (e.g. un solvente altamente no polar tal como hexanos o heptano) y aislar el material sólido resultante (como se ilustra en el Ejemplo 4).

15           La Figura 1 ilustra la preparación de una formulación farmacéutica Formulación que comprende un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con un método de la invención. El compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con el solvente apropiado con un solvente apropiado and una pluralidad of partículas de sílice para proveer una mezcla. Opcionalmente, el compuesto de Fórmula (I) se  
20       puede combinar con un solvente apropiado con la mezcla concurrente. Típicamente, el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula (I) a las partículas de sílice antes de combinar es aproximadamente 50%  $\pm$  10%. En una realización de la invención el porcentaje en peso del compuesto de Fórmula (I) a las partículas de sílice antes de combinar es de aproximadamente 30%  $\pm$  10%. Se  
25       puede utilizar cualquier solvente en el que el compuesto de Fórmula (I) sea soluble. Típicamente, el solvente comprende un solvente orgánico volátil, tal como, por ejemplo, un alcohol (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (e.g. etanol).

          Como se ilustra en el Ejemplo 4 más adelante, un compuesto de Fórmula (I) también se puede cargar en un material de sílice disolviendo el compuesto en  
30       un solvente apropiado para proveer una solución que comprende el Compuesto I; adicionando partículas de sílice a la solución para proveer una mezcla; opcionalmente agitando o moviendo la mezcla; adicionando un antisolvente a la mezcla; y aislando la mezcla sólida que comprende el compuesto de Fórmula (I)

sobre las partículas de sílice. Solventes apropiados incluyen solventes orgánicos tal como cetonas (e.g. acetona), alcoholes (e.g. etanol) e hidrocarburos halogenados (e.g. diclorometano). Antisolventes apropiados incluyen solventes altamente no polares (e.g. hexano o heptano). La mezcla sólida final se puede  
5 aislar mediante cualquier técnica de separación apropiada (e.g. filtración).

Se pueden combinar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con la mezcla para producir una segunda mezcla. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir agentes de relleno, aglutinantes y desintegrantes. Para mejorar la procesabilidad de la mezcla en el proceso de  
10 granulación acuosa posterior, puede ser benéfico para seleccionar agentes de relleno y desintegrantes que son compatibles con este proceso acuoso. Por ejemplo se encontró que la celulosa microcristalina (agente de relleno) y la croscarmelosa de sodio eran particularmente compatibles con el proceso de granulación acuosa posterior. También se encontró que la hidroxipropilcelulosa  
15 (aglutinante) era particularmente compatible con el proceso de granulación posterior. En una realización de la invención el porcentaje en peso de celulosa microcristalina al peso total de la segunda mezcla es aproximadamente  $50\% \pm 20\%$ . En una realización de la invención el porcentaje en peso de hidroxipropilcelulosa al peso total de la segunda mezcla es  $2\% \pm 1\%$ . En una  
20 realización de la invención el porcentaje en peso de croscarmelosa de sodio es  $5\% \pm 2\%$ . Después de la adición de los excipientes farmacéuticamente aceptables, se puede mezclar la segunda mezcla, por ejemplo, utilizando un mezclador mecánico, tal como un granulador de alto cizallamiento (Niro-Fielder, model PMA-25).

25 Se puede adicionar agua a la segunda mezcla para proveer un granulado húmedo, que posteriormente se puede des-aglomerar, e.g. con un tamiz de 841 micrómetros (20 mesh). Secar, por ejemplo utilizando un secador de lecho fluido (Fluid Air, modelo 20), provee un material seco que comprende partículas sólidas. En una realización el material seco tiene menos de aproximadamente un  
30 contenido de humedad de 10.0% determinado como pérdida por secado (LOD, por las siglas en inglés de Loss On Drying). En otra realización el material seco tiene menos de aproximadamente un contenido de humedad de 5.0% determinado como pérdida por secado (LOD, por las siglas en inglés de Loss On Drying). El tamaño de estas partículas se puede reducir, e.g. utilizando un tamiz

143

de 420 micrómetros (40 mesh) en un molino apropiado (Quadro CoMil, modelo 197/S) para proveer una tercera mezcla.

Un lubricante/deslizante farmacéuticamente aceptable apropiado (e.g. 5 estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de zinc, o almidón pregelatinizado) se puede combinar con la tercera mezcla para proveer una cuarta mezcla. En una realización el porcentaje en peso de estearato de magnesio al peso total de la cuarta mezcla es  $1\% \pm 0.5\%$ .

En una realización, la invención provee una composición preparada 10 mediante los métodos descritos aquí. La invención también provee un producto preparado mediante cualquiera de los pasos del proceso descritos aquí.

Formulaciones Farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I)

En una realización la invención provee composiciones farmacéuticas que 15 comprenden un compuesto de Fórmula (I) que se pueden administrar a un huésped mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración seleccionada (e.g. oralmente).

Por consiguiente, las composiciones de la invención se pueden administrar en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables tales 20 como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Pueden estar encerrados en capsulas de gelatina se capa dura o suave, se pueden comprimir en tabletas, o se pueden incorporar directamente con el alimento en la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y utilizar en forma de tabletas ingeribles, 25 tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, soportes, y similares. Dichas composiciones y preparaciones típicamente contendrán al menos 0.1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, ser variado y estar convenientemente entre aproximadamente 2 a aproximadamente 60% del peso de una forma de dosis 30 unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticas útiles es tal que se obtiene un nivel de dosis efectivo.

1111

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener los 30 siguientes: aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, povidona, o hidroxipropilmetilcelulosa; agentes de relleno, tales como celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón, manitol, o lactosa monohidrato; un agente desintegrador tal como croscarmelosa de sodio, povidona entrecruzada, o glicolato aluminio de sodio; un lubricante tal como estearato de magnesio, ácido esteárico, u otros estearatos metálicos; y un agente endulzante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartame o un agente saborizante tal como pimienta, aceite de menta fresca, o un saborizante de cereza se pueden 5  
10  
15  
20

adicionar. Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros materiales varios pueden estar presentes como recubrimientos o de otra manera modificar la forma física de la forma de dosis unitaria sólida. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, polímeros, cera, barniz de goma laca o azúcar y similares. Por supuesto, cualquier material utilizado para preparar cualquier forma de dosis unitaria será típicamente farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Adicionalmente, las composiciones de la invención se pueden incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

Las composiciones de la invención también se pueden administrar tópicamente, e.g., transdérmicamente, bucalmente, o sublingualmente. En concordancia, la invención también provee composiciones farmacéuticas que se formulan para dichas rutas de administración tópica.

25

Se pueden determinar dosis útiles de los compuestos de Fórmula I mediante comparación de su actividad in vitro, y actividad in vivo en modelos animales. Son conocidos en el arte los métodos para la extrapolación de dosis efectiva en ratones, y otros animales, a humanos.

30

La cantidad de una composición de la invención requerida para uso en tratamiento variará con la ruta de administración, la naturaleza de la condición que está siendo tratada y la edad y condición del paciente, y finalmente a discreción del profesional que lo atiende.

En general, sin embargo, una dosis apropiada del compuesto de Fórmula (I) estará en el rango de desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente

100 mg/kg, e.g., desde aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente en el rango de 0.05 hasta 10 mg/kg/día, más preferiblemente en el rango de 0.05 hasta 5 mg/kg/día.

5 El compuesto se formula convenientemente en forma de dosis unitaria; por ejemplo, que contiene aproximadamente 5 a 500 mg, aproximadamente 5 a 250 mg, o aproximadamente 10 a 100 mg del compuesto de Fórmula (I). En una realización, la invención provee una composición que comprende aproximadamente 5, aproximadamente 25, o aproximadamente 100 mg de un  
10 compuesto de Fórmula (I) formulado en una forma de dosis unitaria que comprende adicionalmente partículas portadoras sólidas (e.g. partículas de sílice), y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La habilidad de un compuesto de Fórmula (I) para inhibir citocromo P-450 se puede evaluar como se describe en la publicación de la solicitud de patente  
15 internacional número WO 2008/010921.

#### Formulaciones de Combinación

Como se discute en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 2008/010921, el compuesto de Fórmula (I) mejora la farmacocinética de un fármaco co-administrado, e.g. inhibiendo la monooxigenasa de citocromo P-  
20 450 En concordancia, en otra realización, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional.

El agente terapéutico adicional puede ser cualquier agente que tenga un  
25 efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional utilizado en combinación con el compuesto de Fórmula (I) puede ser cualquier agente que es accesible a metabolismo mediante enzimas de citocromo P450, especialmente monooxigenasa del citocromo P450, e.g., 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1,  
30 3A4, 5, 7, etc.

146

En un ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier agente anti-viral, e.g., anti-HIV, anti-HCV, etc., agente anti-bacteriano, agente anti-fúngico, inmuno-modulador, e.g., inmunosupresor, agente anti-neoplásico, agente quimioterapéutico, agentes útiles para el tratamiento de condiciones cardiovasculares, condiciones neurológicas, etc.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier inhibidor de la bomba de protones, anti-epiléptico, AINEs, agente hipoglicémico oral, antagonista del receptor de angiotensina II, sulfonilurea, bloqueador beta, antidepresivos, antipsicóticos, o anestésicos, o una combinación de los mismos.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier 1) antibiótico macrólido, e.g., claritromicina, eritromicina, telitromicina, 2) anti-arritmico, e.g., quinidina=>3-OH, 3) benzodiazepina, e.g., alprazolam, diazepam=>3OH, midazolam, triazolam, 4) modulador inmune, e.g., ciclosporina, tacrolimus (FK506), 5) VIH antiviral, e.g., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 6) procinético, e.g., cisaprida, 7) antihistamina, e.g., astemizol, clorfeniramina, terfenadina, 8) bloqueador del canal de calcio, e.g., amlodipina, diltiazem, felodipina, lercanidipina, nifedipina, nisoldipina, nitrendipina, verapamil, 9) inhibidor de la HMG CoA reductasa, e.g., atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, o 10) esteroide 6beta-OH, e.g., estradiol, hidrocortisona, progesterona, testosterona.

En otro ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser alfentanilo, aprepitant, aripiprazol, buspirona, cafergot, cafeína, TMU, cilostazol, cocaína, N-demetilación de N- codeína, dapsona, dextrometorfano, docetaxel, domperidona, eplerenona, fentanilo, finasterida, gleevec, haloperidol, irinotecan, LAAM, lidocaína, metadona, nateglinida, ondansetron, pimozide, propranolol, quetiapina, quinina, salmeterol, sildenafil, sirolimus, tamoxifeno, paclitaxel, terfenadina, trazodona, vincristina, zaleplon, o Zolpidem o una combinación de los mismos. En una realización específica, la invención provee una composición farmacéutica que comprende, 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas portadoras sólidas, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa

147

de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de VHC, inhibidores de CCR5, y combinaciones de los mismos, y 4) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización específica, la invención provee una composición farmacéutica que comprende, 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de VHC, inhibidores de CCR5, y combinaciones de los mismos, y 4) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas portadoras sólidas, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC- 114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapine, (+) calanolide A, etravirine, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MTV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudine, emtricitabine, didanosine, stavudine, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabine, alovudine, MIV-210, Racivir ( $\pm$ -FTC), D-d4FC, fósfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina AVX754, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), tenofovir disoproxil fumarato, adefovir dipivoxil, GS-9131, curcumina, derivados of curcumina, ácido chicorico, derivados del ácido chicorico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido cafeico, derivados de fenetil éster del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtide, sifuvirtide,

FB006M, TRI-1144, AMD-070, SPOIA, BMS-488043, BlockAide/CR, immunitin, derivados del benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4- tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, paclitaxel, taxotere, claritromicina, A- 77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC- 52151, SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenilo)sulfonyl)(2-metilopropil)amino)-1-(fenilmetilo)propil)-3-metilo-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017; y 4) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g, y 3) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapine, (+) calanolide A, etravirine, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MTV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudine, emtricitabine, didanosine, stavudine, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabine, alovudine, MIV-210, Racivir (±-FTC), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina AVX754, amdoxovir, KP-1461, y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), fumarato de disoproxilo de tenofovir, adefovir dipivoxilo, GS-9131, curcumina, derivados of curcumina, ácido chicorico, derivados del ácido chicorico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido cafeico, derivados de fenetil éster del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, enfuvirtide, sifuvirtide, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SPOIA, BMS-488043, BlockAide/CR, immunitin, derivados del benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4- tiadiazina, derivados de fenilalanina, aplaviroc, vicriviroc, y maraviroc, ciclosporina, FK-506, rapamicina, paclitaxel, taxotere, claritromicina, A- 77003, A-80987, MK-639, saquinavir, VX-478, AG1343,

DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS, BMS 186,318, LB71262, SC- 52151, SC-629 (N,N-dimetilglicil-N-(2-hidroxi-3-(((4-metoxifenilo)sulfonil)(2-metilopropil)amino)-1-(fenilmetilo)propil)-3-metilo-L-valinamida), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 y U-103017; y 4) un portador o  
 5 excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas portadoras sólidas, y 3) dos o tres agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales seleccionados de las clases de  
 10 inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa de VIH e inhibidores de la integrasa de VIH. Los dos o tres agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes  
 15 terapéuticos, o se pueden seleccionar de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En otra realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden 1) un compuesto de Fórmula (I), 2) una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un  
 20 diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g, y 3) dos o tres agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales seleccionados de las clases de inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos  
 25 de la transcriptasa reversa de VIH e inhibidores de la integrasa de VIH. Los dos o tres agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, o se pueden seleccionar de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En otra realización, la invención provee composiciones farmacéuticas que  
 30 comprenden una pluralidad de partículas portadoras sólidas, y una combinación ternaria de agentes seleccionados de la Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir,  
 35 Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil

10

fumarato/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/darunavir/rilpivirina, y Fórmula (I)/raltegravir/rilpivirina.

En otra realización, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g, y una combinación ternaria de agentes seleccionados de la Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir, Fórmula

(I)/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/rilpivirina, Fórmula  
(I)/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/darunavir/rilpivirina, y Fórmula  
(I)/raltegravir/rilpivirina.

En otra realización, la invención provee composiciones farmacéuticas que

5 comprenden una pluralidad de partículas portadoras sólidas, y una combinación cuaternaria de agentes seleccionados de la Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS- 9131/emtricitabina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS- 9131/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir

10 disoproxil fumarato/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS- 9131/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir

15 disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir

20 fumarato/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil flimarate/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir

25 fumarato/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir

30 fumarato/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/GS-

35 Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/GS- 9131/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Fórmula

152

- (I)/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Fórmula
- 5 (I)/GS-9131/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/efavrenz, Fórmula
- 10 (I)/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/atazanavir, Fórmula
- 15 (I)/emtricitabina/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, Fórmula
- 20 (I)/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/darunavir, Fórmula
- 25 (I)/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Fórmula
- 30 (I)/efavrenz/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/rilpivirina, y Fórmula (I)/darunavir/raltegravir/rilpivirina.

En otra realización, la invención provee composiciones farmacéuticas

35 composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de

153

- partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g, y una combinación cuaternaria de agentes seleccionados de la Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/emtricitabina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/GS-9131/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/darunavir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/tenofovir disoproxil fumarato/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/elvitegravir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/emtricitabina/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/efavrenz, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/atazanavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-9131/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/atazanavir, Fórmula

(I)/GS-9131/efavrenz/darunavir, Fórmula (I)/GS-9131/efavrenz/raltegravir, Fórmula  
(I)/GS-9131 /efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131 /atazanavir/darunavir,  
Fórmula (I)/GS-9131/atazanavir/raltegravir, Fórmula (I)/GS-  
9131/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131/darunavir/raltegravir, Fórmula  
5 (I)/GS-9131 /darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/GS-9131 /raltegravir/rilpivirina,  
Fórmula (I)/emtricitabina/elvitegravir/efavrenz, Fórmula  
(I)/emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, Fórmula  
(I)/emtricitabina/elvitegravir/darunavir, Fórmula  
(I)/emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, Fórmula  
10 (I)/emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, Fórmula  
(I)/emtricitabina/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/darunavir,  
Fórmula (I)/emtricitabina/efavrenz/raltegravir, Fórmula  
(I)/emtricitabina/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/darunavir,  
Fórmula (I)/emtricitabina/atazanavir/raltegravir, Fórmula  
15 (I)/emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, Fórmula  
(I)/emtricitabina/darunavir/raltegravir, Fórmula (I)/emtricitabina/darunavir/rilpivirina,  
Fórmula (I)/emtricitabina/raltegravir/rilpivirina, Fórmula  
(I)/elvitegravir/efavrenz/atazanavir, Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/darunavir,  
Fórmula (I)/elvitegravir/efavrenz/raltegravir, Fórmula  
20 (I)/elvitegravir/efavrenz/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/darunavir,  
Fórmula (I)/elvitegravir/atazanavir/raltegravir, Fórmula  
(I)/elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/raltegravir,  
Fórmula (I)/elvitegravir/darunavir/rilpivirina, Fórmula  
(I)/elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/darunavir,  
25 Fórmula (I)/efavrenz/atazanavir/raltegravir, Fórmula  
(I)/efavrenz/atazanavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/raltegravir,  
Fórmula (I)/efavrenz/darunavir/rilpivirina, Fórmula (I)/efavrenz/raltegravir/rilpivirina,  
Fórmula (I)/atazanavir/darunavir/raltegravir, Fórmula  
(I)/atazanavir/darunavir/rilpivirina, y Fórmula (I)/darunavir/raltegravir/rilpivirina.

30

### Métodos de Tratamiento de Combinación

En una realización, las composiciones de la invención que comprenden un  
compuesto de Fórmula (I) se pueden usar solas, e.g., para inhibir la  
monooxigenasa del citocromo P450. En otra realización, las composiciones de la  
35 invención se pueden utilizar en combinación con otros ingredientes o agentes

terapéuticos activos. Preferiblemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticos activos se metabolizan o vuelven accesibles al metabolismo oxidativo por enzimas de citocromo P450, e.g., enzimas monooxigenasa tales como 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 5, 7, etc.

5 También se contempla que las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de Fórmula (I) se puede administrar con cualquier otro agente o ingrediente terapéutico activo que se metaboliza apreciablemente por las enzimas monooxigenasas del citocromo P450, e.g. monooxigenasa del citocromo P450 3A, reduciendo así la cantidad o tasa a la que se metaboliza el agente o  
10 ingrediente terapéutico activo, a través del cual la farmacocinética del otro la farmacocinética del otro agente o ingrediente terapéutico activo se mejora. Dichas mejoras pueden incluir elevar los niveles de plasma en la sangre del otro agente o ingrediente o manteniendo un nivel de plasma en sangre terapéuticamente efectivo del otro agente o ingrediente terapéutico activo en comparación con los  
15 niveles de plasma en sangre del otro agente o ingrediente terapéutico administrado sin las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de Fórmula (I).

La co-administración de un compuesto de Fórmula (I) con uno o más de los otros agentes terapéuticos activos se refiere generalmente a la administración  
20 simultánea o secuencial de un compuesto de Fórmula (I) y uno o más de los otros agentes terapéuticos activos, tal que están presentes cantidades del compuesto de Fórmula (I) efectivas terapéuticamente y uno o más de los otros agentes activos terapéuticamente en el cuerpo del paciente.

La co-administración incluye la administración de dosis unitarias del  
25 compuesto de Fórmula (I) antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, administración del compuesto de Fórmula (I) en segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I) se puede administrar  
30 primero, seguida en segundos o minutos mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, se puede administrar primero una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I) en segundos o minutos. En algunos casos, será  
35 deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I) primero,

seguido, después de un período de horas (e.g., 3600 segundos (1 hora) a 43200 segundos (12 horas)), mediante administración de una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de los otros agentes terapéuticos activos primero, seguido, después de un periodo de horas (e.g., 3600 segundos (1 hora) a 43200 segundos (12 horas)), mediante administración de una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I).

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g.

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y

157

que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g.

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente invención provee un método para mejorar la farmacocinética de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que

comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para incrementar los niveles en plasma sanguíneo de un fármaco que se metaboliza mediante la monooxigenasa del citocromo P450 3A, que comprende administrar a un paciente tratado con dicho fármaco, una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para inhibir monooxigenasa del citocromo P450 3A en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma, una cantidad de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, efectivas para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450 3A.

Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para inhibir monooxigenasa del citocromo P450 3A en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma, una cantidad de una composición de la invención que comprende un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y

que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g, efectivas para inhibir la monooxigenasa del citocromo P450 3A.

5            Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, en combinación con una cantidad terapéuticamente  
10 efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH e inhibidores de CCR5.

15            Todavía en otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice donde cada una tiene una superficie y poros, y que tiene un  
20 diámetro de partícula medio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa  
25 de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH e inhibidores de CCR5.

En incluso otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición  
30 de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas portadoras sólidas, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-

114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278  
5 (rilpiviren), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (±-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003), fumarato de disoproxilo  
10 de tenofovir, dipivoxilo de adefovir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicorico, derivados del ácido chicorico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de la  
15 quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, enfuvirtida, sifuvirtide, FB006M, y TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de entrada, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, un inhibidor de la NADH-oxidasa y G6PD, immunitin, aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798  
20 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

En incluso otra realización, la presente solicitud provee un método para  
25 tratar una infección por VIH que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET  
30 de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-  
35 684, y GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083,

161

DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpiviren), efavirenz, BILR 355  
BS, VRX 840773, UK-453061, RDEA806, zidovudina, emtricitabina, didanosina,  
estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina,  
MIV-210, racivir ( $\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo,  
5 apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxilo (anteriormente  
HDP 99.0003), fumarato de disoproxilo de tenofovir, dipivoxilo de adefovir,  
curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicorico, derivados del ácido  
chicorico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico,  
ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del  
10 ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados  
de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-  
870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158,  
GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, y BA 011, enfuvirtida, sifuvirtide, FB006M,  
y TRI-1144, AMD-070, un inhibidor de entrada, SP01A, BMS-488043,  
15 BlockAide/CR, un inhibidor de la NADH-oxidasa y G6PD, immunitin, aplaviroc,  
vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004,  
BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-I,  
PA-457 (bevirimat), Ampligen, HRG214, Citolin, VGX-410, KD-247, AMZ 0026,  
CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS  
20 119, ALG 889, y PA-1050040 (PA-040).

En incluso otra realización, la presente solicitud provee un método para  
tratar una infección por el VHC que comprende administrar a un paciente en  
necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición  
de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de  
25 partículas portadoras sólidas, en combinación con una cantidad terapéuticamente  
efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo  
que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-  
alfa 2a, IFN alfa consenso (infergen), reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen  
+ actimmune, IFN-omega con DUROS, locteron, albuferon, rebif, interferon alfa  
30 oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta pegilado, rebetol,  
copegus, viramidina (taribavirina), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130  
(R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048),  
VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir),  
BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556,  
35 ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-  
1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, zadaxin, nitazoxanida

Nº2

(alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI- 5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811,DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, y VX- 497 (merimepodib).

5 En incluso otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar una infección por el VHC que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la invención que comprende un compuesto de fórmula (I) y una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un

10 diámetro de partícula promedio de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m<sup>2</sup>/g, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consenso (infergen), reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune,

15 IFN-omega con DUROS, locteron, albuferon, rebif, interferon alfa oral, IFNalfa-2b XL, AVI-005, PEG-Infergen, e IFN-beta pegilado, rebetol, copegus, viramidina (taribavirina), NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-

20 605339, ITMN-191, MX-3253 (celgosivir), UT- 231B, IDN-6556, ME 3738, LB-84451, MitoQ, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, derivados de fenilalanina, A-831, A-689, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18,

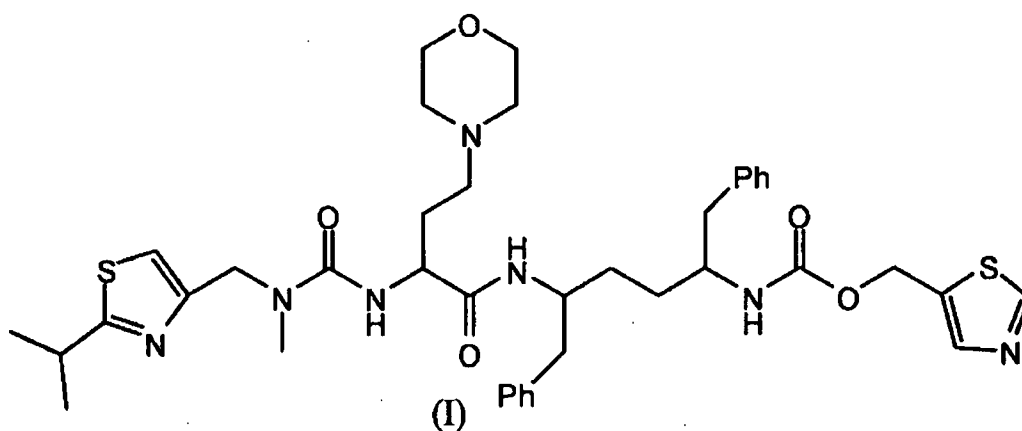
25 NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, Oglufanida, y VX-497 (merimepodib).

#### Realizaciones específicas de la invención

Las realizaciones específicas de la invención que se identifican aquí son para ilustración; de ninguna manera excluyen otras realizaciones de la invención.

30 En una realización específica, la invención provee un método que comprende combinar el compuesto de fórmula (I):

Ma3



un solvente adecuado, y una pluralidad de partículas portadoras sólidas para proveer una primera mezcla;

opcionalmente mezclar la primera mezcla;

- 5            opcionalmente adicionar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (e.g. un agente de relleno, un aglutinante y un desintegrante) a la mezcla para proveer una segunda mezcla;

opcionalmente adicionar otro agente terapéutico a la mezcla;

opcionalmente mezclar la segunda mezcla;

- 10           opcionalmente adicionar agua a la segunda mezcla para proveer un granulado húmedo;

opcionalmente desaglomerar el granulado húmedo;

opcionalmente secar para proveer un material seco que comprende partículas sólidas;

- 15           opcionalmente reducir el tamaño de las partículas sólidas para proveer una tercera mezcla; y

opcionalmente combinar la tercera mezcla y un lubricante farmacéuticamente aceptable para proveer una cuarta mezcla.

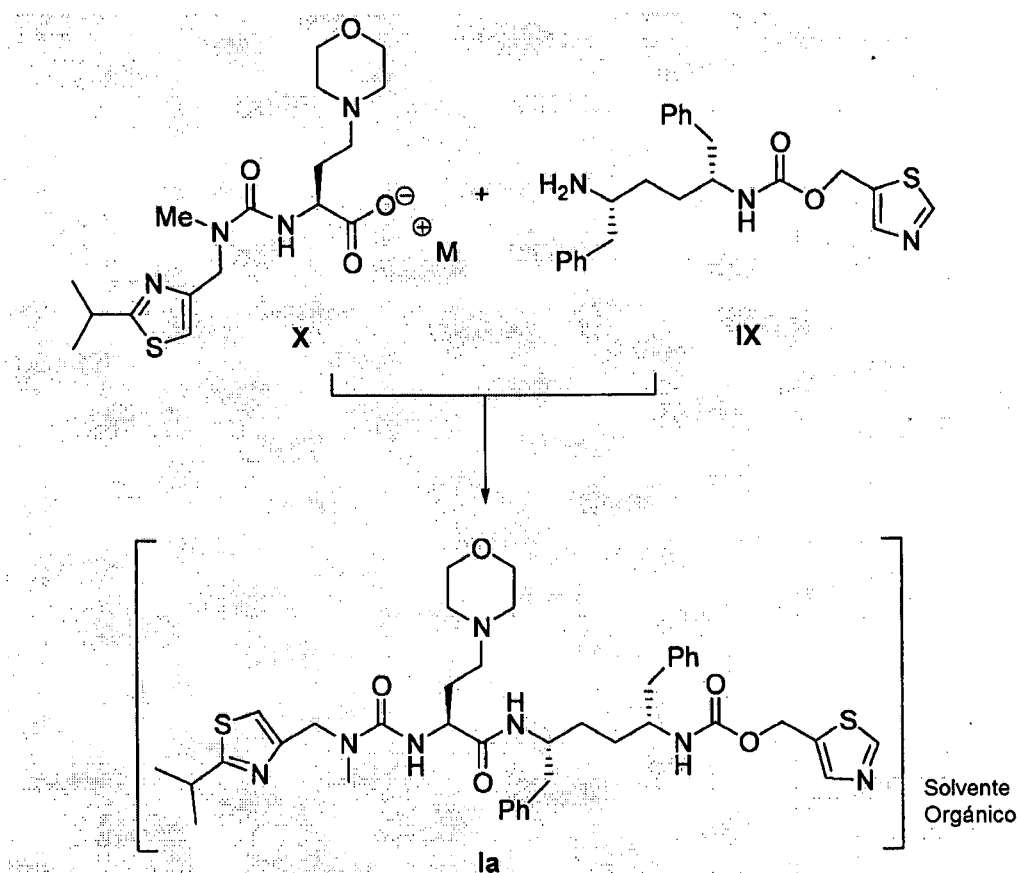
- 20           En una realización específica la invención provee la primera, segunda, tercera, o cuarta mezcla que se describen anteriormente.

En una realización específica la invención provee una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m<sup>2</sup>/g.

A continuación se ilustrará la invención mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

### Preparación de un Compuesto de Fórmula (Ia)

Se puede preparar un compuesto de fórmula (Ia) o una sal del mismo acoplando una sal ácida de fórmula X en donde M es un contraión con una amina de fórmula IX para formar la correspondiente amida de fórmula (Ia) como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO 2008/103949 (por ejemplo, ver página 254).



Esta reacción de formación de amida se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en un solvente orgánico adecuado (e.g. tetrahidrofurano o diclorometano) en presencia de un agente de

165

acoplamiento adecuado (e.g. EDC•HCl y HOBt). Otras condiciones y reactivos de acoplamiento de amida adecuados son conocidos en el campo. La reacción puede llevarse a cabo de manera típica a una temperatura de aproximadamente 303.15 K (30°C) a aproximadamente 293.15 K (20°C). La solución de reacción

5 final que contiene el compuesto de fórmula (Ia) en diclorometano (DCM) puede utilizarse directamente en los procesos que se ilustran en la Figura 6 para proveer composiciones representativas de la invención, o la solución en diclorometano del compuesto puede combinarse con etanol y la mezcla resultante puede destilarse para remover el diclorometano, dejando una solución del compuesto de fórmula

10 (Ia) en etanol. Esta solución en etanol puede combinarse con las partículas de dióxido de silicio y evaporarse (como se ilustra en la columna izquierda de la Figura 6) para proveer una composición que comprende el compuesto de fórmula (Ia) cargada sobre partículas de dióxido de silicio. De manera alternativa, la solución en diclorometano del compuesto puede combinarse con partículas de

15 dióxido de silicio, puede adicionarse un antisolvente, y la mezcla resultante puede filtrarse y secarse (como se ilustra en la columna derecha de la Figura 6) para dar una composición que comprende el compuesto de fórmula (Ia) cargado sobre partículas de dióxido de silicio.

#### Ejemplo 1. Preparación de una Composición Representativa de la Invención

20 Se usó una solución del compuesto de fórmula (Ia) en etanol, preparada como se describió anteriormente, en la siguiente preparación.

1. Pesar 0.374 kg (374 g) de la solución del compuesto (0.64M) y los excipientes: 0.1955 kg (195.5 g) de dióxido de silicio coloidal, 0.1037 kg (103.7 g) de celulosa microcristalina, 0.0102 kg (10.2 g) de

25 hidroxipropilcelulosa, 0.0255 kg (25.5 g) de croscarmelosa sódica, y 0.0051 kg (5.1 g) de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto con base en la concentración de la solución y el contenido de impurezas con una reducción concomitante en el peso de la celulosa microcristalina.

30 2. Adicionar dióxido de silicio coloidal a un granulador de 3-L de alto cizallamiento y aspersar la solución del compuesto sobre el dióxido de silicio coloidal durante 360 segundos (6 minutos) a 480 segundos (8 minutos) mientras se mezcla el lecho de polvo a una velocidad de impulsor de 150 rpm.

166

3. Combinar durante 120 segundos (2 minutos) adicionales para distribuir de manera uniforme la solución del compuesto dentro de la mezcla de dióxido de silicio coloidal.
- 5 4. Adicionar celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa de sodio al mezclador/granulador de alto cizallamiento y mezclar durante 60 segundos (1 minuto).
- 10 5. Granular en húmedo la mezcla combinada. Adicionar agua purificada mientras se mezcla con el impulsor a 150 rpm y el pulsador a 1800 rpm para formar una granulación adecuada (aproximadamente 0.250 kg a 0.300 kg (250 g a 300 g) de agua). Después de la adición de agua, humedecer la masa con los mismos parámetros de impulsor y pulsador durante 60 segundos (1 minuto). Adicionar más agua y llevar a cabo una distribución de masa húmeda adicional, según se requiera, para completar la formación de gránulos.
- 15 6. Pasar la granulación húmeda a través de un molino o tamiz para desaglomerar cualquier grumo grande.
- 20 7. Transferir la granulación húmeda al secador de lecho fluido y secar los gránulos a una temperatura de entrada de 348.15 K (75°C). Secar los gránulos a no más de 1.0% de contenido de humedad determinado mediante pérdida por secado (LOD, por las siglas en inglés de loss on drying).
- 25 8. Pasar la granulación seca a través de un molino con impulsor que rota a 1.250 rpm con una apertura redonda de  $8.128 \times 10^{-4}$  m (0.032 pulgadas) de cribaje del molino.
- 30 9. Adicionar la granulación molida, seca a un tambor mezclador de tamaño adecuado.
10. Adicionar estearato de magnesio a la granulación molida seca y combinar durante 180 segundos (3 minutos) para obtener la combinación de polvo final.
- 30 11. Comprimir la mezcla de polvo final en tabletas usando una prensa de tabletas.

169

**Ejemplo 2. Evaluación de la Captación de Agua para una Composición Representativa de la Invención**

Se midió la captación de agua para AEROPERL® 300 (sílice ahumado), el Compuesto, y una muestra de AEROPERL® 300 (sílice ahumado) cargado con 50.0% (w/w) del Compuesto como se describe a continuación.

El compuesto de fórmula (I) se disolvió en etanol y esta solución se vertió sobre una muestra de sílice ahumada que era igual en peso a la cantidad del compuesto de fórmula (I). La mezcla resultante se mezcló exhaustivamente y el solvente se evaporó para dar el material compuesto/AEROPERL® 300 (sílice ahumado) usado para el estudio de captación a continuación.

La higroscopicidad de las muestras se midió mediante absorción dinámica de vapor (DVS) en un instrumento DVS Advantage-1 de Surface Measurement Systems (SMS, Allentown, PA). En un experimento DVS se midió el incremento/disminución de masa de una muestra a diferentes niveles de humedad relativa a temperatura constante. El instrumento consiste de una microbalanza con una bandeja que contiene la muestra (de manera típica aproximadamente  $5 \times 10^{-6}$  -  $1.0 \times 10^{-5}$  kg (5-10 mg de muestra)) y una bandeja vacía como referencia, y un generador de vapor de agua que produce el nivel de humedad relativa deseado. Todos los experimentos se corrieron a una temperatura constante de 298.15 K (25 °C). Para todos los experimentos las muestras fueron inicialmente secadas bajo un flujo continuo de nitrógeno seco durante 3600 segundos (1 hora) para establecer la masa seca  $m_0$ . La humedad relativa se incrementó a 75% y se registró el incremento en la masa como la toma de agua por parte de la muestra. Todos los experimentos se corrieron hasta alcanzar el equilibrio en masa a 75% R.H. (de manera típica 36000-90000 segundos (10-25 horas)).

Como se ve en la Figura 2, la higroscopicidad de AEROPERL® 300 (sílice ahumado) y el Compuesto es significativamente mayor que la higroscopicidad de la mezcla compuesto/AEROPERL® 300 (sílice ahumado). A 75% de HR el Compuesto y Aeroperl adsorbieron 4.8 y 9.3% (en peso) de agua, respectivamente. A las mismas condiciones Aeroperl cargado con el Compuesto adsorbió solo 2.4% humedad.

**Ejemplo 3. Evaluación de Compresibilidad para una Composición Representativa de la Invención**

168

Se comparó la compresibilidad de una composición de la invención, una muestra de AEROPERL® 300 (sílice ahumado) cargado con 50.0% (p/p) del Compuesto, con la compresibilidad de una composición similar carente del Compuesto.

5 La compresibilidad se determinó usando una prensa hidráulica de laboratorio (Fred Carver, Inc., Wabash, IN, USA) con un único conjunto de herramientas de  $9.525 \times 10^{-3}$  m (3/8 de pulgada), de cara plana y borde biselado. Las mezclas de polvo se comprimieron en compactos que pesaban aproximadamente  $3.00 \times 10^{-4}$  Kg (300 mg) y se comprimieron en tabletas a fuerzas  
10 de compresión en el rango de 2224.11 a 8896.44 N (500 a 2000 lb fuerza).

La masa compacta se determinó usando una balanza de carga superior (Sartorius, Göttingen, Germany), el espesor compacto se determinó usando un micrómetro (Absolute Digimatic, Mitutoyo, Tokyo, Japan), y la dureza compacta se determinó usando un evaluador de dureza (VK 200, Varian, Inc., Palo Alto, CA,  
15 USA).

La fuerza tensil (MPa) se calculó a partir de los valores promedio para diez compactos usando la siguiente ecuación:

$$Fuerza\ tensil\ (MPa) = \frac{2 \cdot H \cdot C}{\pi \cdot T \cdot D \cdot 1000}$$

donde: H = dureza compacta en kgf (kilogramo fuerza, 1 kgf es igual a la  
20 fuerza de 1kg)

$$C = 9.807 \times 10^{-2} \text{ Pa} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{cm}^2$$

$$T = \text{espesor compacto en cm}$$

$$D = \text{diámetro compacto en cm}$$

El compuesto de fórmula (I) se cargó sobre sílice ahumado como se describió en el Ejemplo 1, y el material resultante se usó para el estudio de  
25 compresibilidad.

La compresibilidad de la composición que contenía el Compuesto tenía una compresibilidad considerablemente superior a la de la composición que no tenía el Compuesto (i.e., el placebo) como se muestra en la Figura 3. La composición  
30 placebo tenía una compresibilidad pobre según indicó la baja fuerza tensil en el

169

rango de 0.6 a 1.2 MPa en el rango de fuerza de compresión de 2224.11 a 8896.44 N (500 a 2000 lb). Las tabletas con baja fuerza tensil carecían de la fuerza interna necesaria para mantener la integridad de la tableta durante la fabricación de tabletas a gran escala y posteriores pasos de manipulación tales como recubrimiento de las tabletas con películas. La composición que contenía el Compuesto tuvo un incremento inesperado en la compresibilidad según indicó el incremento en la fuerza tensil de 2.7 a 7.1 MPa en el rango de fuerza de compresión de 2224.11 a 8896.44 N (500 a 2000 lb). Esta marcada mejora en la fuerza tensil permite obtener una fuerza tensil de tableta adecuada y mantener la integridad de la tableta durante operaciones de fabricación a gran escala.

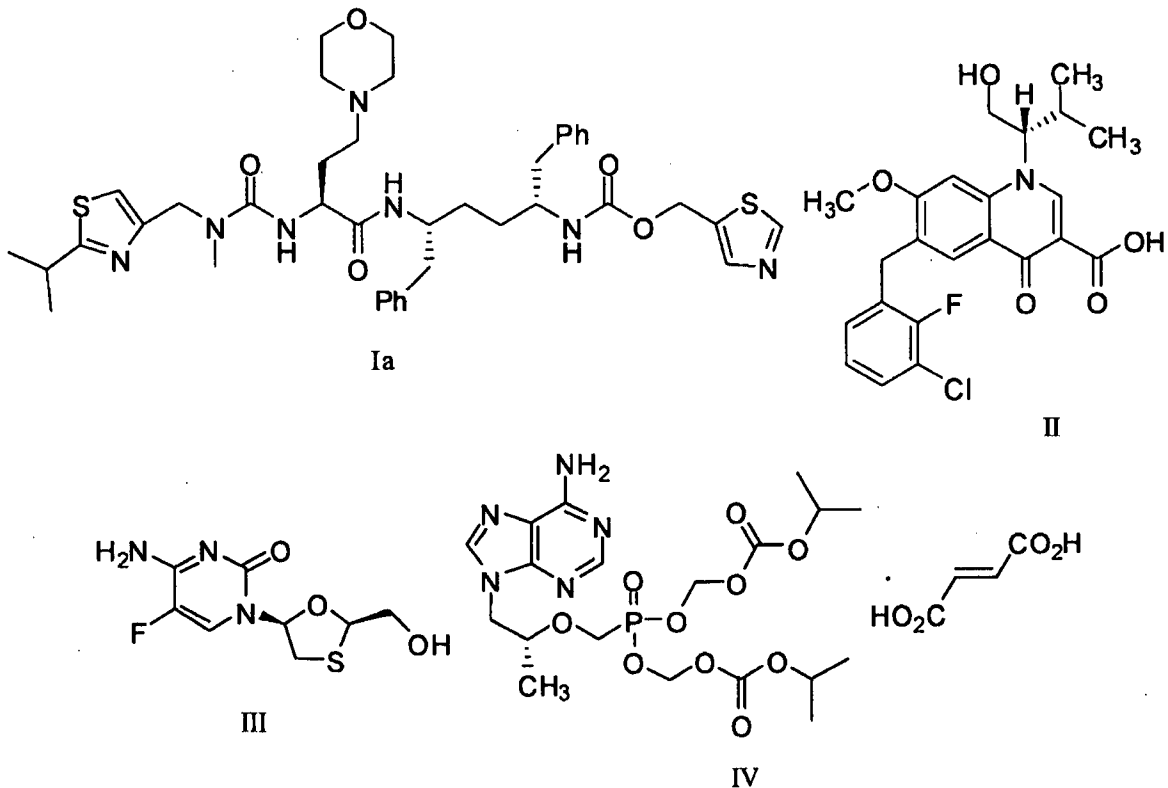
#### Ejemplo 4. Preparación del Compuesto I sobre Aeroperl

A una solución del compuesto de fórmula (Ia) (0.06 kg (60 g)) en diclorometano (300 mL) se cargó Aeroperl (0.06 kg (60 g)) y la mezcla se agitó durante por lo menos 1800 segundos (30 minutos). Después de este periodo, se cargó lentamente, heptano (1.8 L) durante 3600 segundos (1 hora). La lechada resultante se agitó durante aproximadamente 3600 segundos (1 hora) y los sólidos se aislaron mediante filtración. La capa de producto se lavó con heptano (500 mL). El producto sólido resultante se secó al vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 86400 segundos (24 horas). Se aisló el compuesto de fórmula (I) sobre Aeroperl (aproximadamente 50% en peso) como un polvo blanco (0.112 kg (112 g) de producto, 92.5 % de rendimiento).

#### Ejemplo 5. Formulaciones Representativas de la Invención

A continuación se ilustran formas de dosis farmacéutica representativas de la invención que comprenden los compuestos de las fórmulas Ia, II, III, y IV.

190



| Componentes                    | Compuesto de Fórmula la<br>formulación de 7.5x10 <sup>-5</sup><br>kg (75mg) |                                   | Compuesto de Fórmula la<br>formulación de 1.00x10 <sup>-4</sup><br>kg (100mg) |                                   |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                | % p/p                                                                       | kg/tableta<br>(mg/tableta)        | % p/p                                                                         | kg/tableta<br>(mg/tableta)        |
| Compuesto de<br>Fórmula III    | 16.5                                                                        | 2.000x10 <sup>-4</sup><br>(200.0) | 15.5                                                                          | 2.000x10 <sup>-4</sup><br>(200.0) |
| Sal de la Fórmula IV           | 24.7                                                                        | 3.000x10 <sup>-4</sup><br>(300.0) | 23.3                                                                          | 3.000x10 <sup>-4</sup><br>(300.0) |
| Compuesto de<br>Fórmula II     | 12.4                                                                        | 1.500x10 <sup>-4</sup><br>(150.0) | 11.7                                                                          | 1.500x10 <sup>-4</sup><br>(150.0) |
| Compuesto de<br>Fórmula Ia     | 6.2                                                                         | 7.50x10 <sup>-5</sup><br>(75.0)   | 7.8                                                                           | 1.000x10 <sup>-4</sup><br>(100.0) |
| Dióxido de Silicio<br>Coloidal | 7.1                                                                         | 8.63x10 <sup>-5</sup><br>(86.3)   | 8.9                                                                           | 1.150x10 <sup>-4</sup><br>(115.0) |
| Lactosa Monohidrato            | 0.9                                                                         | 1.09x10 <sup>-5</sup><br>(10.9)   | 0.8                                                                           | 1.09x10 <sup>-5</sup><br>(10.9)   |
| Celulosa<br>Microcristalina    | 20.9                                                                        | 2.538x10 <sup>-4</sup><br>(253.8) | 20.9                                                                          | 2.690x10 <sup>-4</sup><br>(269.0) |
| Hidroxipropilcelulosa          | 0.6                                                                         | 7.5x10 <sup>-6</sup>              | 0.6                                                                           | 7.5x10 <sup>-6</sup>              |

171

|                         |     |                                  |     |                                  |
|-------------------------|-----|----------------------------------|-----|----------------------------------|
|                         |     | (7.5)                            |     | (7.5)                            |
| Hidroxipropilcelulosa   | 0.4 | $4.5 \times 10^{-6}$<br>(4.5)    | 0.5 | $6.0 \times 10^{-6}$<br>(6.0)    |
| Lauril Sulfato de Sodio | 0.9 | $1.13 \times 10^{-5}$<br>(11.3)  | 0.9 | $1.13 \times 10^{-5}$<br>(11.3)  |
| Croscarmelosa de sodio  | 7.7 | $9.31 \times 10^{-5}$<br>(93.1)  | 7.5 | $9.68 \times 10^{-5}$<br>(96.8)  |
| Estearato de Magnesio   | 1.7 | $2.01 \times 10^{-5}$<br>(20.1)  | 1.6 | $2.09 \times 10^{-5}$<br>(20.9)  |
| Total                   | 100 | $1.212 \times 10^{-3}$<br>(1212) | 100 | $1.287 \times 10^{-3}$<br>(1287) |

Ejemplo 6.   **Formulaciones Representativas de la Invención**

A continuación se ilustran formas de dosis farmacéutica representativas de la invención que comprenden los compuestos de las fórmulas Ia, II, III, y IV.

| Componentes                 | Compuesto de Fórmula Ia                          |                                |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------|
|                             | Formulación de $1.50 \times 10^{-4}$ kg (150 mg) |                                |
|                             | % p/p                                            | kg/tableta (mg/tableta)        |
| Compuesto de Fórmula III    | 13.9                                             | $2.000 \times 10^{-4}$ (200.0) |
| Sal de la Fórmula IV        | 20.9                                             | $3.000 \times 10^{-4}$ (300.0) |
| Compuesto de Fórmula II     | 10.4                                             | $1.500 \times 10^{-4}$ (150.0) |
| Compuesto de Fórmula Ia     | 10.4                                             | $1.500 \times 10^{-4}$ (150.0) |
| Dióxido de Silicio coloidal | 12.0                                             | $1.725 \times 10^{-4}$ (172.5) |
| Lactosa Monohidrato         | 0.8                                              | $1.09 \times 10^{-5}$ (10.9)   |
| Celulosa Microcristalina    | 20.8                                             | $2.995 \times 10^{-4}$ (299.5) |
| Hidroxipropilcelulosa       | 0.5                                              | $7.5 \times 10^{-6}$ (7.5)     |
| Hidroxipropilcelulosa       | 0.6                                              | $9.0 \times 10^{-6}$ (9.0)     |
| Lauril Sulfato de Sodio     | 0.8                                              | $1.13 \times 10^{-5}$ (11.3)   |
| Croscarmelosa de Sodio      | 7.3                                              | $1.043 \times 10^{-4}$ (104.3) |
| Estearato de Magnesio       | 1.6                                              | $2.24 \times 10^{-5}$ (22.4)   |
| Total                       | 100                                              | $1.437 \times 10^{-3}$ (1437)  |

122

**Ejemplo 7. Composiciones Representativas de la Invención**

En una realización, la invención provee una composición que comprende un compuesto de fórmula (Ia) y un compuesto de fórmula (II), y una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m<sup>2</sup>/g, en donde la relación del compuesto de fórmula (Ia) al compuesto de fórmula (II) es 1 ± 0.5 en peso.

**Ejemplo 8. Composiciones Representativas de la Invención**

En una realización, la invención provee una composición que comprende 1.50x10<sup>-4</sup> kg (150 mg) ± 10% del compuesto de Fórmula Ia; 1.50x10<sup>-4</sup> kg (150 mg) ± 10% del compuesto de Fórmula II; 2.00x10<sup>-4</sup> kg (200 mg) ± 10% del compuesto de Fórmula III; y 3.00x10<sup>-4</sup> kg (300 mg) ± 10% del compuesto de Fórmula IV.

**Ejemplo 9. Preparación de una Formulación de Tableta Representativa de la Invención**

El procedimiento de fabricación para una tableta de combinación de dosis fija que contiene los compuestos de Fórmulas Ia, II, III y IV incluye los siguientes pasos: 1) granulación en lecho fluido y secado del compuesto de Fórmula II, 2) granulación de alto cizallamiento y secado en lecho fluido del compuesto de Fórmula Ia, 3) granulación en seco del compuesto de Fórmula III y granulación en seco de la sal de Fórmula IV, 4) molienda de la granulación en seco del compuesto de Fórmula III y molienda de la granulación en seco de la sal de Fórmula IV, 5) combinación del compuesto de Fórmula III y la sal de Fórmula IV, 6) combinación del compuesto de Fórmula Ia y el compuesto de Fórmula II, 7) compresión en bicapa con una capa consistiendo de la combinación de los compuestos de Fórmula Ia y Fórmula II y la otra capa consistiendo de la combinación de los compuestos de Fórmula III y Fórmula IV para formar una tableta, 8) recubrimiento de la tableta y 9) empaque de la tableta recubierta. El compuesto de fórmula (Ia) se cargó sobre sílice ahumado en el paso 2) usando la granulación de alto cizallamiento y el proceso de secado en lecho fluido que se describe en el Ejemplo 1.

El control de peso en el proceso para una tableta de bicapa fue superior en comparación con una configuración de tableta de tricapa. El control de peso de

173

bicapa para la capa que contenía los compuestos de Fórmula Ia y Fórmula II estaba entre 100.2% y 100.8% del peso de capa objetivo promedio. Los pesos promedio para la tableta total estaban entre 99.5% y 100.7% del peso de tableta objetivo promedio. El valor de la desviación estándar relativa (RSD, por las siglas en ingles de relative standard deviation) para la capa que contenía los compuestos de Fórmula Ia y Fórmula II estaba entre 1.4% y 2.2%, mientras que la RSD para la tableta tota estaba entre 0.7% y 1.2%. Estos bajos valores de RSD indican una muy baja variabilidad del peso durante el proceso de compresión de tableta bicapa. La friabilidad al inicio y al final del proceso de compresión fue 0.0%. No se observaron tabletas desportilladas, fracturadas, o rotas durante la compresión de bicapa.

**Ejemplo 10. Preparación de una Composición Representativa de la Invención**

Se preparó una composición representativa de la invención que tenía dióxido de silicio como el portador sólido, como se describe a continuación.

1. Pesar  $7.7 \times 10^{-3}$  kg (7.7 g) de la solución del compuesto (en etanol) y los excipientes:  $3.83 \times 10^{-3}$  kg (3.83 g) de dióxido de silicio,  $2.03 \times 10^{-3}$  kg (2.03 g) de celulosa microcristalina,  $2.0 \times 10^{-4}$  kg (0.2 g) de hidroxipropil celulosa,  $5.0 \times 10^{-4}$  kg (0.5 g) de croscarmelosa de sodio, y  $1.0 \times 10^{-4}$  kg (0.1 g) de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto con base en la concentración de la solución y el contenido de impurezas con una reducción concomitante en el peso de la celulosa microcristalina.
2. Adicionar dióxido de silicio (syloid 244) a un mortero y vertir la solución del compuesto sobre el dióxido de silicio durante 60-120 segundos (1-2 minutos) mientras se mezcla el polvo con la mano del mortero.
3. Mezclar durante 120 segundos (2 minutos) adicionales para distribuir de manera uniforme la solución del compuesto dentro de la mezcla de dióxido de silicio.
4. Adicionar celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa de sodio al mortero y mezclar durante 60 segundos (1 minuto).

194

- 5. Granular en húmedo la mezcla mezcla combinada. Adicionar agua purificada mientras se mezcla con la mano del mortero para formar una granulación adecuada (aproximadamente  $7.5 \times 10^{-3}$  kg (7.5 g) de agua).
- 6. Pasar la granulación húmeda a través de un tamiz para desaglomerar cualquier grumo grande.
- 7. Transferir la granulación húmeda a una estufa de secado y secar los gránulos a 323.15 K (50°C). Secar los gránulos a no más de 1.0% de contenido de humedad determinado mediante pérdida por secado (LOD, por las siglas en inglés de loss on drying).
- 8. Pasar la granulación seca a través de un tamiz.
- 9. Adicionar la granulación molida, seca a un tambor mezclador de tamaño adecuado.
- 10. Adicionar estearato de magnesio a la granulación seca molida y mezclar durante 60 segundos (1 minuto) para dar la combinación de polvo final.
- 11. Comprimir la combinación de polvo final en tabletas usando una prensa de tabletas.

También se prepararon composiciones representativas de la invención adicionales usando un procedimiento similar al descrito anteriormente, excepto porque se reemplaza el dióxido de silicio allí usado con talco, Aerosil 200, o Aerosil 200 VV.

**Ejemplo 11. Preparación de una Composición Representativa de la Invención**

Se preparó una composición representativa de la invención como se describe a continuación y como se ilustra en la Figura 4.

- 1. Pesar  $7.44 \times 10^{-2}$  kg (74.4 g) del compuesto I cargado en Aeroperl (preparado como se describe en el Ejemplo 4) y los excipientes:  $2.01 \times 10^{-2}$  kg (20.1 g) de celulosa microcristalina,  $5.02 \times 10^{-3}$  kg (5.02 g) de croscarmelosa de sodio, y  $5.0 \times 10^{-4}$  kg (0.5 g) de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto con base en el % de carga

175

del compuesto sobre el sílice y el contenido de impurezas con una reducción concomitante en el peso de la celulosa microcristalina.

- 2. Adicionar el compuesto I en Aeroperl, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa de sodio a una mezcladora. Combinar durante 300 segundos (5 minutos).
- 3. Adicionar estearato de magnesio y combinar durante 180 segundos (3 minutos).
- 4. Granular en seco la combinación usando un compactador de rodillos. Usar los siguientes parámetros: separación =  $1.5 \times 10^{-3}$  m (1.5 mm), fuerza de 3.0 kN y tamaño de cribado  $8.0 \times 10^{-4}$  m (0.8 mm).
- 5. Pasar la granulación a través de un molino o tamiz para romper los gránulos más grandes.
- 6. Comprimir la combinación de polvo final en tabletas usando una prensa de tabletas.

**Ejemplo 12. Preparación de una Composición Representativa de la Invención**

Puede prepararse una composición representativa de la invención como se describe a continuación y como se ilustra en la Figura 5. Pesar  $4.09 \times 10^{-2}$  (40.9 g) del compuesto I cargado en Aeroperl (preparado como se describe en el Ejemplo 4) y los excipientes:  $1.58 \times 10^{-2}$  kg (15.8 g) de celulosa microcristalina,  $3.0 \times 10^{-3}$  kg (3.0 g) de croscarmelosa de sodio, y  $3.0 \times 10^{-4}$  kg (0.3 g) de estearato de magnesio. Corregir el peso del compuesto con base en el % de carga del compuesto sobre el sílice y el contenido de impurezas con una reducción concomitante en el peso de la celulosa microcristalina.

- 1. Adicionar el compuesto I en Aeroperl, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio a una mezcladora. Combinar durante 300 segundos (5 minutos).
- 2. Adicionar estearato de magnesio y combinar durante 180 segundos (3 minutos).

126

3. Comprimir la combinación de polvo final en tabletas usando una prensa de tabletas.

Ejemplo 13. **Formulaciones Representativas de la Invención**

5 A continuación se ilustran formas de dosis farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ('Compuesto X'), para uso terapéutico o profiláctico en humanos.

| <u>Tableta 1</u> |                                                    | <u>kg/tableta</u>                      | <u>(mg/tableta)</u> |
|------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|
|                  | Compuesto X                                        | $1.00 \times 10^{-5}$                  | (10.0)              |
|                  | Dióxido de Silicio (AEROPERL® 300 (sílice ahumado) | $1.150 \times 10^{-4}$                 | (115.0)             |
| 10               | Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)           | $1.510 \times 10^{-4}$                 | (151.0)             |
|                  | Hidroxipropil Celulosa (Klucel LF)                 | $6.0 \times 10^{-6}$                   | (6.0)               |
|                  | Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)                 | $1.50 \times 10^{-5}$                  | (15.0)              |
|                  | Estearato de Magnesio (Hyqual)                     | <u><math>3.0 \times 10^{-6}</math></u> | <u>(3.0)</u>        |
|                  |                                                    | $3.00 \times 10^{-4}$                  | (300.0)             |
| 15               | <u>Tableta 2</u>                                   | <u>kg/tableta</u>                      | <u>(mg/tableta)</u> |
|                  | Compuesto X                                        | $2.50 \times 10^{-5}$                  | (25.0)              |
|                  | Dióxido de Silicio AEROPERL® 300 (sílice ahumado)  | $1.150 \times 10^{-4}$                 | (115.0)             |
|                  | Celulosa microcristalina (Avicel PH101)            | $1.360 \times 10^{-4}$                 | (136.0)             |
|                  | Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)                  | $6.0 \times 10^{-6}$                   | (6.0)               |
| 20               | Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)                 | $1.50 \times 10^{-5}$                  | (15.0)              |
|                  | Estearato de magnesio (Hyqual)                     | <u><math>3.0 \times 10^{-6}</math></u> | <u>(3.0)</u>        |
|                  |                                                    | $3.00 \times 10^{-4}$                  | (300.0)             |
|                  | <u>Tableta 3</u>                                   | <u>kg/tableta</u>                      | <u>(mg/tableta)</u> |

177

|   |                                                   |                            |              |
|---|---------------------------------------------------|----------------------------|--------------|
|   | Compuesto X                                       | 1.00x10 <sup>-4</sup>      | (100.0)      |
|   | Dióxido de Silicio AEROPERL® 300 (sílice ahumado) | 1.15x10 <sup>-4</sup>      | (115)        |
|   | Celulosa microcristalina (Avicel PH101)           | 6.10x10 <sup>-5</sup>      | (61.0)       |
|   | Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)                 | 6.0x10 <sup>-6</sup>       | (6.0)        |
| 5 | Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)                | 1.50x10 <sup>-5</sup>      | (15.0)       |
|   | Estearato de magnesio (Hyqual)                    | <u>3.0x10<sup>-6</sup></u> | <u>(3.0)</u> |
|   |                                                   | 3.00x10 <sup>-4</sup>      | (300.0)      |

|    |                                         |                            |                     |
|----|-----------------------------------------|----------------------------|---------------------|
|    | <u>Tableta 4</u>                        | <u>kg/tableta</u>          | <u>(mg/tableta)</u> |
|    | Compuesto X                             | 1.500x10 <sup>-4</sup>     | (150.0)             |
| 10 | Dióxido de Silicio (e.g. Syloid 244)    | 1.725x10 <sup>-4</sup>     | (172.5)             |
|    | Celulosa microcristalina (Avicel PH101) | 9.15x10 <sup>-5</sup>      | (91.5)              |
|    | Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)       | 9.0x10 <sup>-6</sup>       | (9.0)               |
|    | Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)      | 2.25x10 <sup>-5</sup>      | (22.5)              |
|    | Estearato de magnesio (Hyqual)          | <u>4.5x10<sup>-6</sup></u> | <u>(4.5)</u>        |
| 15 |                                         | 4.500x10 <sup>-4</sup>     | (450.0)             |

Las anteriores formulaciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico.

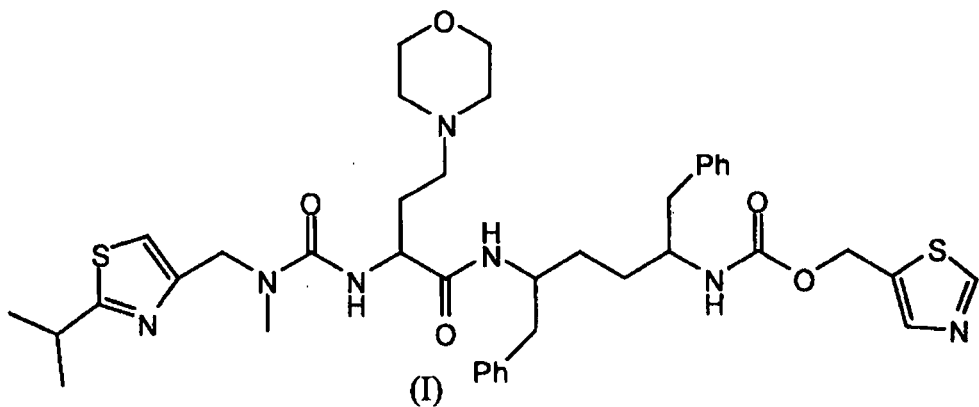
Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente se incorporan aquí por referencia, como si estuvieran individualmente incorporadas por referencia. La invención ha sido descrita con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones permaneciendo dentro del espíritu y el alcance de la invención.

178

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 1) Una composición que comprende una pluralidad de partículas sólidas portadoras que tienen, cada una, una superficie y/o poros; y un compuesto de fórmula (I):

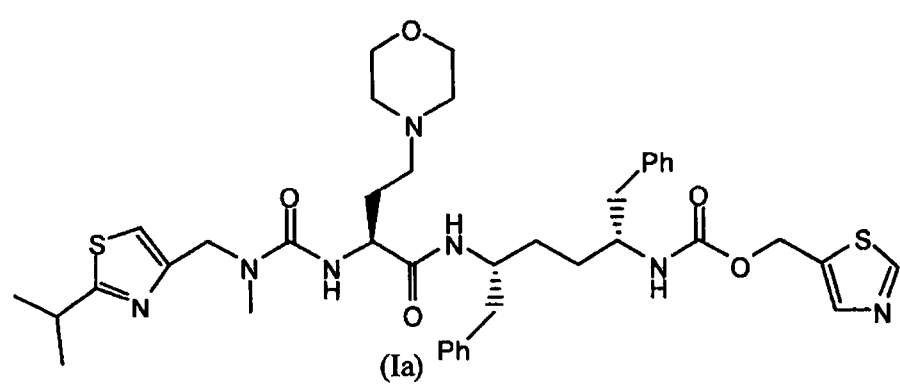


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los poros o en la superficie de las partículas sólidas portadoras.

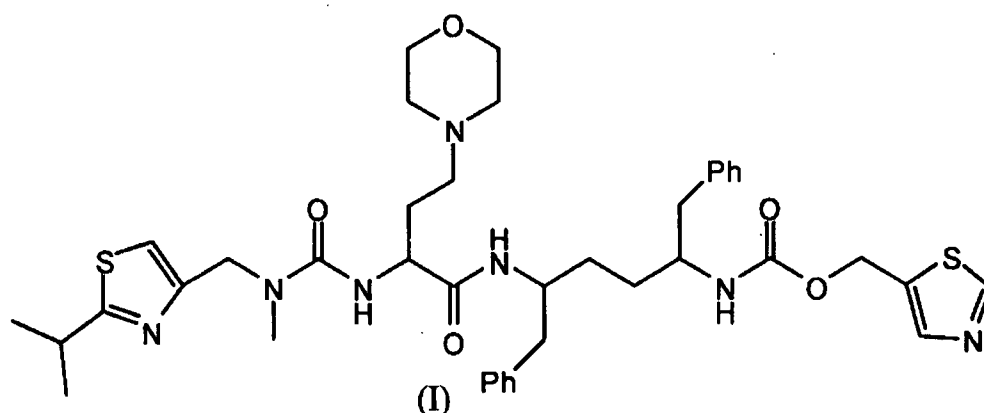
- 2) La composición de la reivindicación 1 en donde las partículas sólidas portadoras comprenden cada una caolín, bentonita, hectorita, silicato de magnesio-aluminio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio o talco.
- 3) La composición de la reivindicación 1 en donde la pluralidad de partículas portadoras sólidas comprende una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m<sup>2</sup>/g.
- 4) La composición de la reivindicación 3 den donde el sílice es sílice ahumado hidrofílico.
- 5) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 – 4 en donde las partículas de sílice tienen un diámetro de grano promedio de 20 – 40 micrómetros.

129

- 6) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 – 5 en donde las partículas de sílice tienen un área superficial BET de por lo menos 150 m<sup>2</sup>/g.
- 7) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 – 6 en donde el compuesto de fórmula (I) es recubierto en los poros y sobre la superficie de las partículas de sílice.
- 8) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5 en donde el porcentaje en peso del compuesto de fórmula (I) a las partículas portadoras sólidas es 50% ± 10%.
- 9) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que es una composición farmacéutica que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10) La composición de la reivindicación 9 que es formulada para administración oral.
- 11) La composición de la reivindicación 10 que es una tableta.
- 12) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 11 en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de 99 ± 1% del esteroisómero de fórmula (Ia):



- 13) Un método que comprende combinar el compuesto de fórmula (I):



Un solvente adecuado y una pluralidad de partículas portadoras sólidas para proveer una mezcla.

14) El método de la reivindicación 13 en donde las partículas portadoras sólidas comprenden cada una caolín, bentonita, hectorita, silicato de magnesio-aluminio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio o talco.

15) El método de la reivindicación 13 en donde la pluralidad de partículas portadoras sólidas comprende una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m<sup>2</sup>/g.

16) El método de la reivindicación 15 en donde las partículas de sílice son sílice ahumado hidrofílico.

17) El método de las reivindicaciones 15 ó 16 en donde las partículas de sílice tienen un diámetro de grano promedio de 20 – 40 micrómetros.

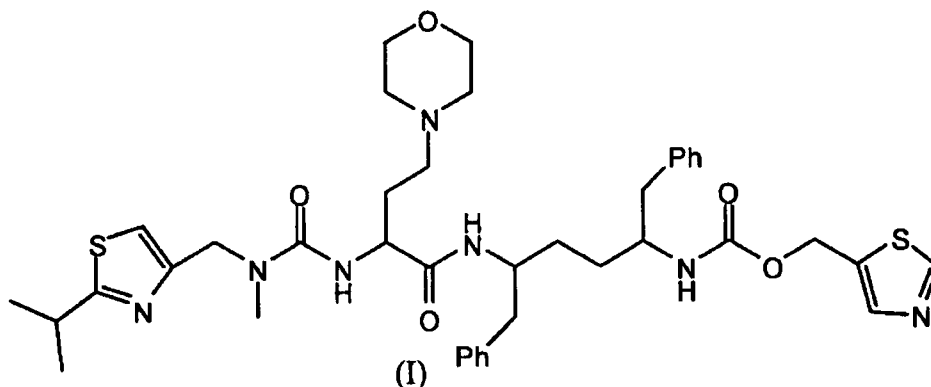
18) El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 17 en donde las partículas de sílice tienen un área superficial BET de por lo menos 150 m<sup>2</sup>/g.

19) El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-18 en donde el peso del compuesto de fórmula (I) dividido en el peso de las partículas de sílice es 1.0 ± 0.5.

20) El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 19 en donde el solvente es un alcohol (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

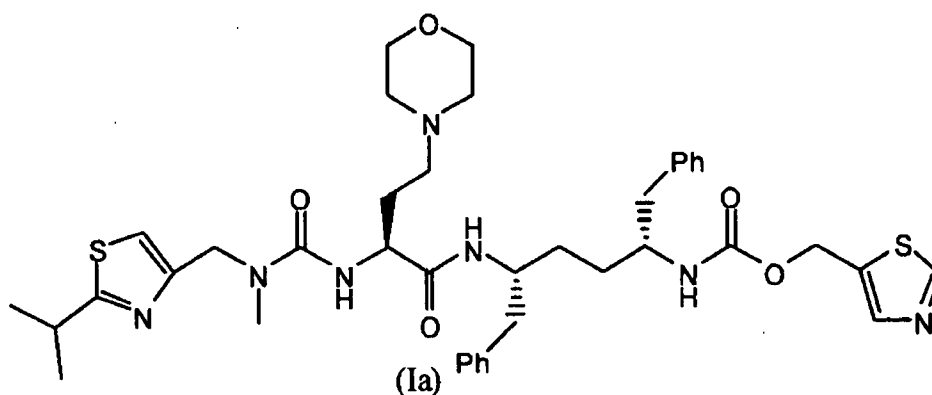
181

- 21) El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 19 en donde el solvente comprende etanol.
- 22) Un producto preparado mediante el método descrito en cualquiera de las reivindicaciones 13-21.
- 5 23) Una tableta que comprende: 1) un compuesto de fórmula (I):



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) una pluralidad de partículas portadoras sólidas.
- 10 24) La tableta de la reivindicación 23 en donde las partículas portadoras sólidas comprenden cada una caolín, bentonita, hectorita, silicato de magnesio-aluminio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio o talco.
- 15 25) La tableta de la reivindicación 23 en donde la pluralidad de partículas sólidas portadoras comprende una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m<sup>2</sup>/g.
- 26) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25 que comprende además otro agente terapéutico.
- 20 27) La tableta de la reivindicación 23 que comprende además 3) celulosa microcristalina; 4) hidroxipropilcelulosa; 5) croscarmelosa de sodio; y 6) estearato de magnesio.

28) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 23 – 27 en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de  $99 \pm 1\%$  del esteroisómero de fórmula (Ia):



5 29) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 25 – 28 que comprende aproximadamente  $1.0 \times 10^{-5}$  kg (10 mg) del compuesto de fórmula (I); aproximadamente  $1.15 \times 10^{-4}$  kg (115 mg) de las partículas de sílice; aproximadamente  $1.51 \times 10^{-4}$  kg (151 mg) de celulosa microcristalina; aproximadamente  $6 \times 10^{-6}$  kg (6 mg) de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente  
10  $1.5 \times 10^{-5}$  kg (15 mg) de croscarmelosa de sodio; y aproximadamente  $3 \times 10^{-6}$  kg (3 mg) de estearato de magnesio.

30) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 25-28 que comprende aproximadamente  $2.5 \times 10^{-5}$  kg (25 mg) del compuesto de fórmula (I); aproximadamente  $1.15 \times 10^{-4}$  kg (115 mg) de las partículas de sílice; aproximadamente  $1.36 \times 10^{-4}$  kg (136 mg) de celulosa microcristalina; aproximadamente  $6 \times 10^{-6}$  kg (6 mg) de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente  
15  $1.5 \times 10^{-5}$  kg (15 mg) de croscarmelosa de sodio; y aproximadamente  $3 \times 10^{-6}$  kg (3 mg) de estearato de magnesio.

31) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 25 – 28 que comprende aproximadamente  $1.00 \times 10^{-4}$  kg (100 mg) del compuesto de fórmula (I); aproximadamente  $1.15 \times 10^{-4}$  kg (115 mg) de las partículas de sílice; aproximadamente  $6.1 \times 10^{-5}$  kg (61 mg) de celulosa microcristalina; aproximadamente  $6 \times 10^{-6}$  kg (6 mg) de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente  
20  $1.5 \times 10^{-5}$  (15 mg) de croscarmelosa de sodio; y aproximadamente  $3 \times 10^{-6}$  kg (3 mg)  
25 de estearato de magnesio.

- 32) Una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas portadoras sólidas; un compuesto de fórmula (Ia); fumarato de disoproxilo de tenofovir; emtricitabina; y elvitegravir.
- 33) La composición farmacéutica de la reivindicación 32 en donde las partículas portadoras sólidas comprenden cada una caolín, bentonita, hectorita, silicato de magnesio-aluminio coloidal, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio o talco.
- 34) La composición farmacéutica de la reivindicación 33 en donde la pluralidad de partículas portadoras sólidas comprende una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m<sup>2</sup>/g.
- 35) La composición de la reivindicación 34 en donde el sílice es sílice ahumado hidrofílico.
- 36) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 34 – 35 en donde las partículas de sílice tienen un diámetro de grano promedio de 20 – 40 micrómetros.
- 37) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 34 – 36 en donde las partículas de sílice tienen un área superficial BET de por lo menos 150 m<sup>2</sup>/g.
- 38) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 34 – 37 en donde el compuesto de fórmula (I) es recubierto en los poros y sobre la superficie de las partículas de sílice.
- 39) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 34 – 38 en donde la relación del peso del compuesto de fórmula (I) al peso de las partículas de sílice es 1 ± 0.05%.
- 40) La composición de la reivindicación 34 que es formulada para administración oral.
- 41) La composición de la reivindicación 40 que es formulada como una tableta.
- 42) Una composición o método como se describe aquí.

184

Fig. 1

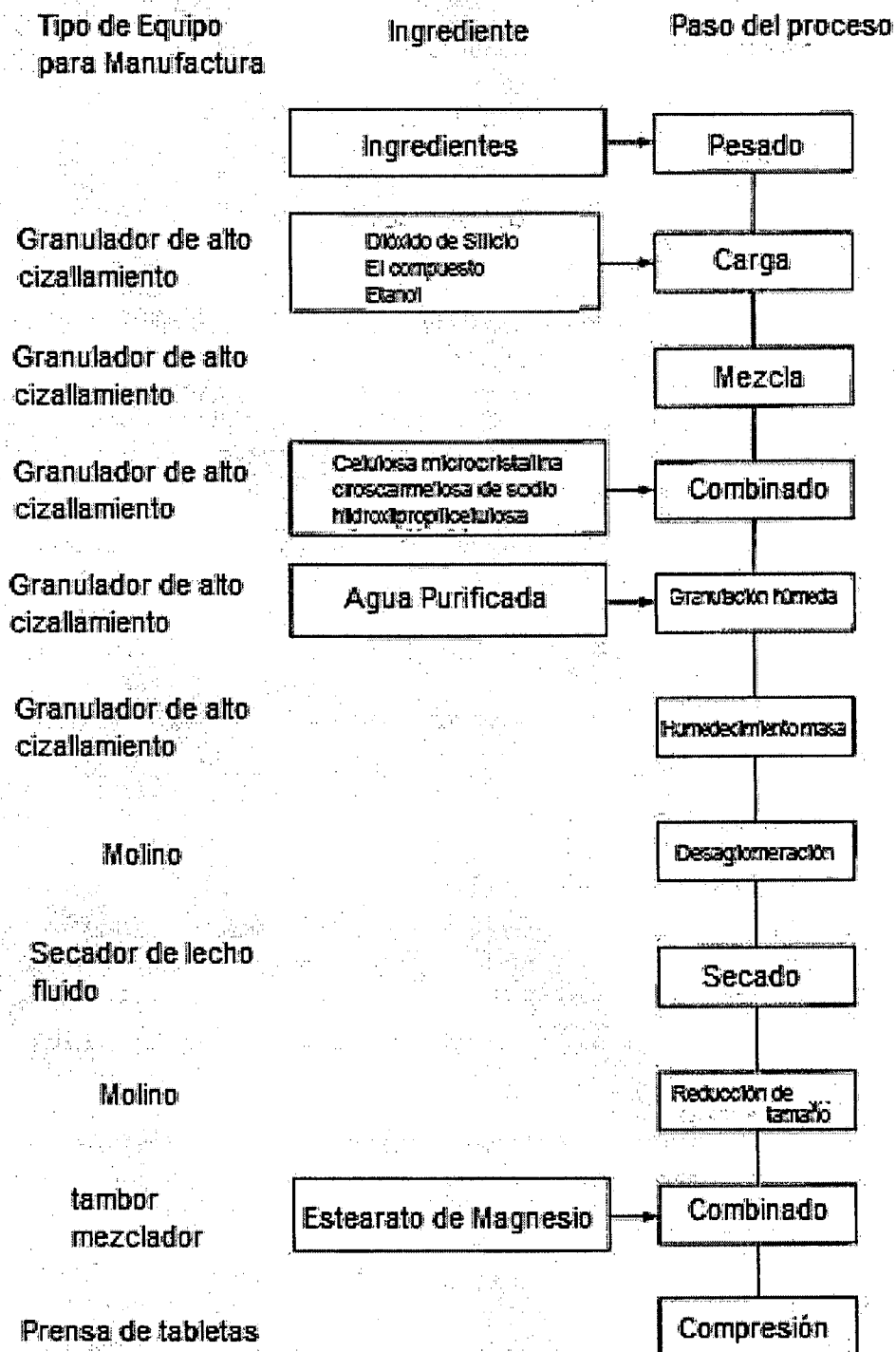


Fig. 2

Ingesta de agua a 75% RH

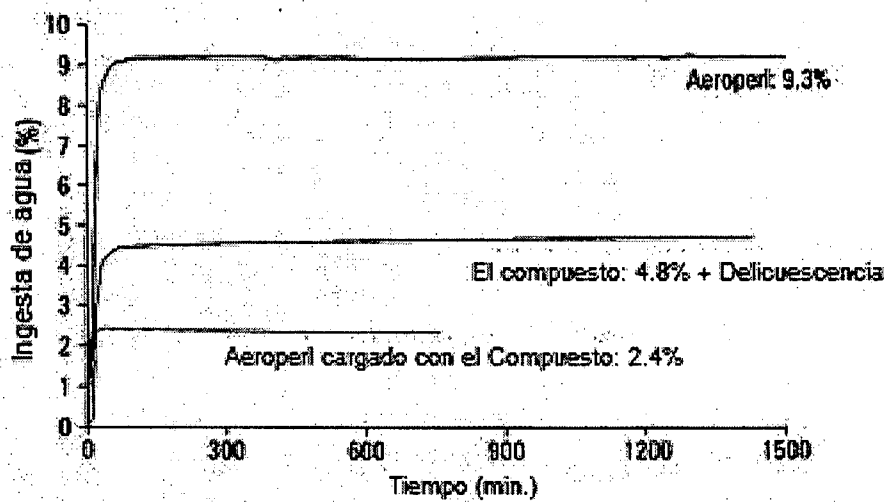
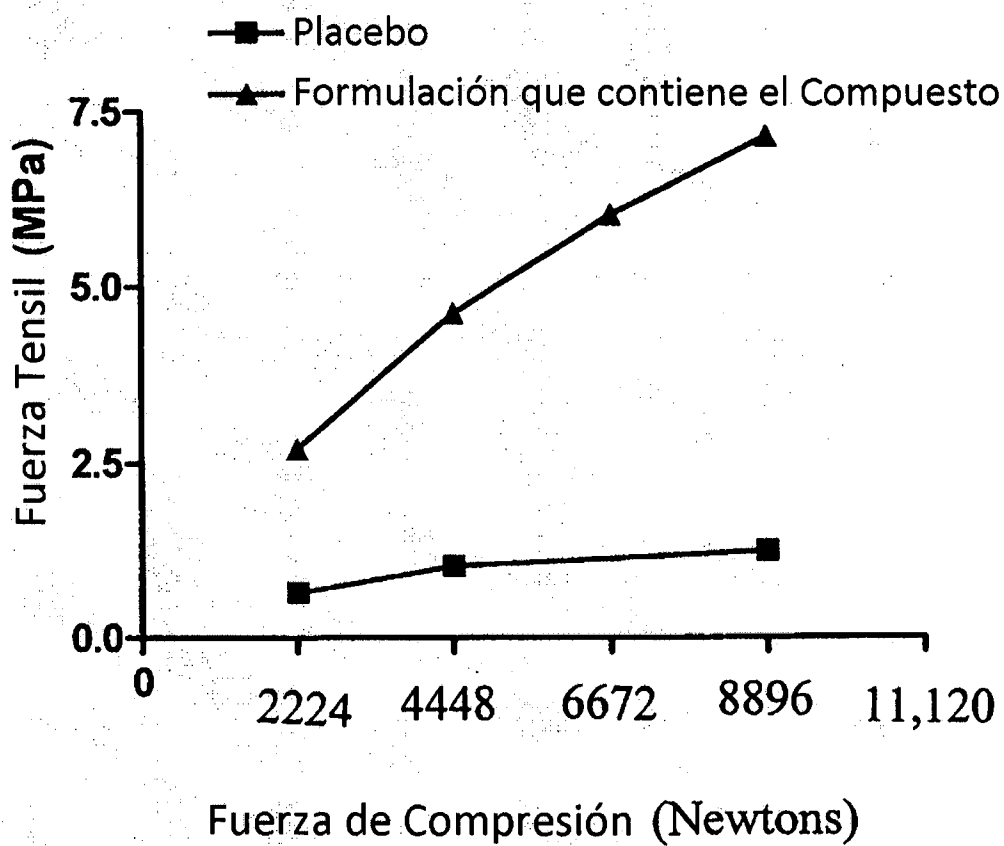


Figura 3



189

Fig. 4

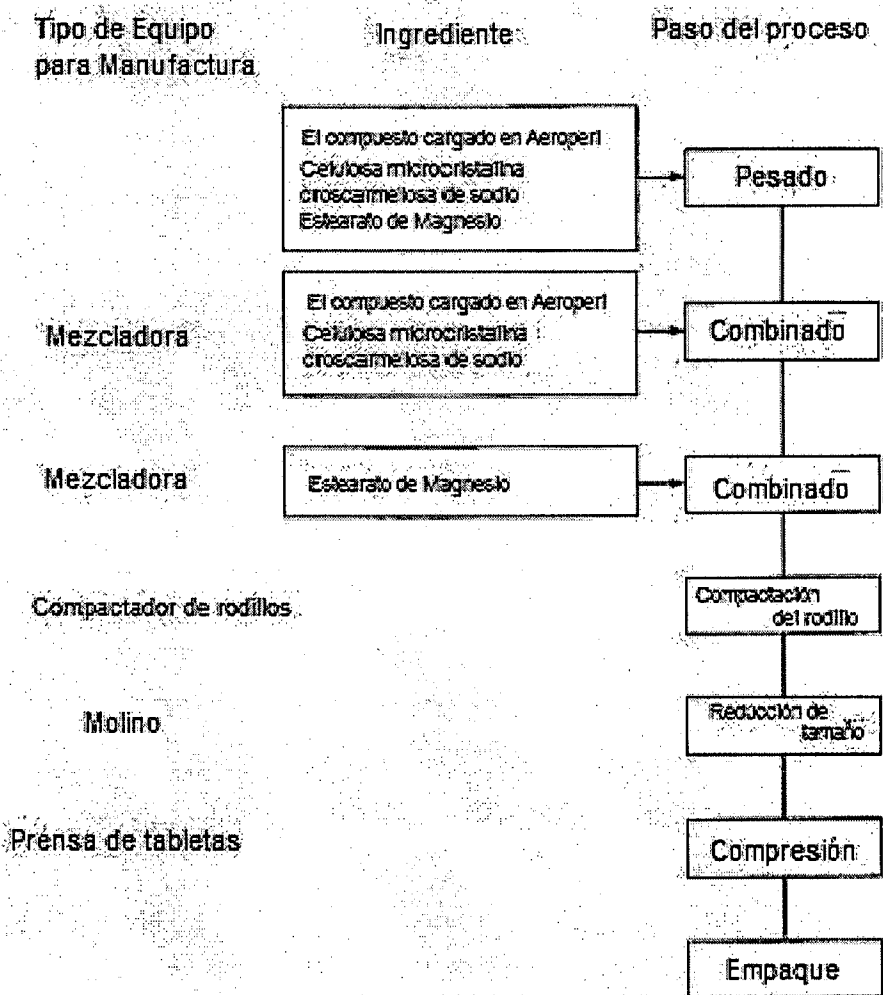
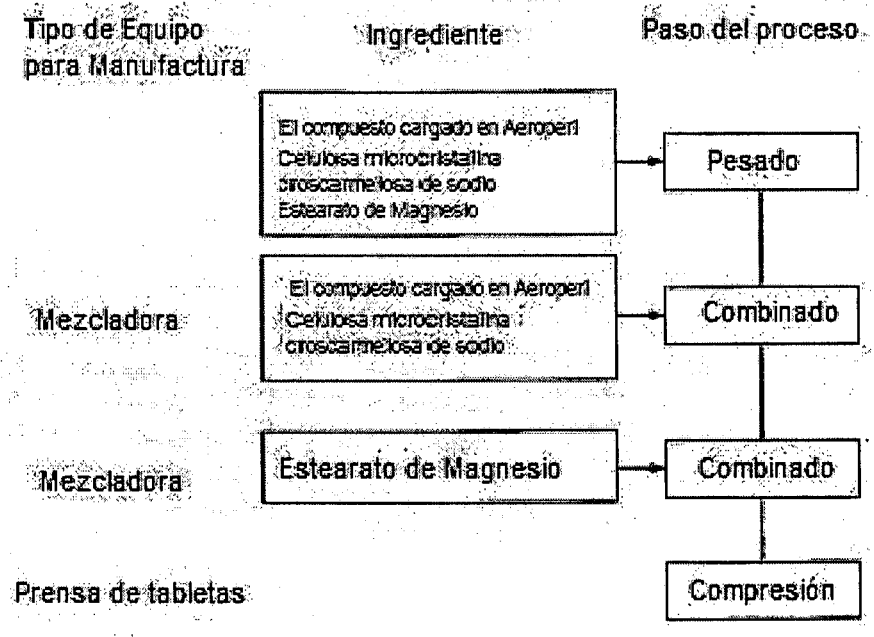
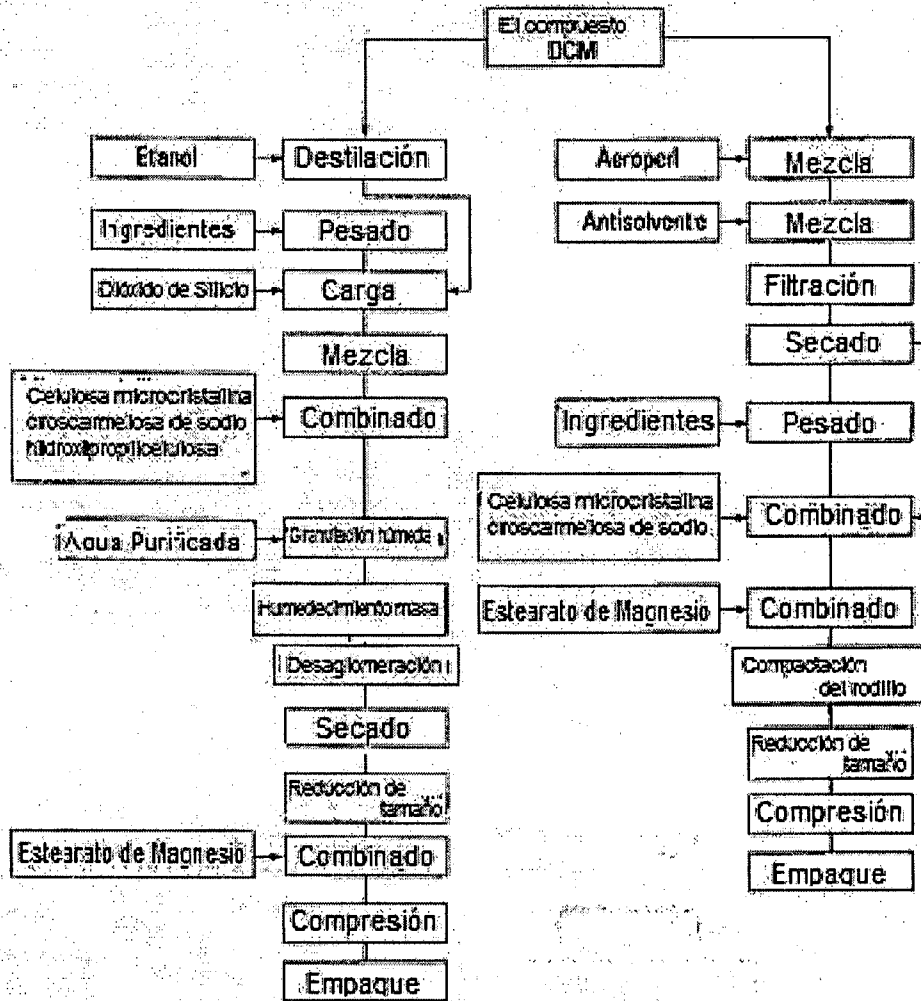


Fig. 5



189

Fig. 6



2020  
Bogotá D.C.,

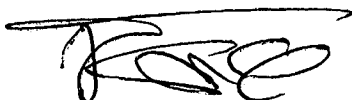
Doctor(a)  
LLOREDA RICAURTE ALICIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
GILEAD SCIENCES, INC.

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 134187         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2009/042607 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/12/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 13459             |
|            | Folios                     | 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

5 JUN. 2011

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,



7 JUN 2011

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (C)

mcarri