

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

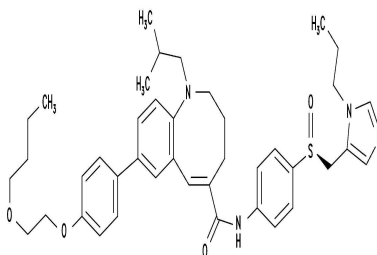


FIG. 1

1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES DE CENICRIVIROC Y MÉTODOS PARA REALIZARLAS Y UTILIZARLAS			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:	TOBIRA THERAPEUTICS, INC.	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:	400 Oyster Point Boulevard Suite 525 South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - CALIFORNIA - SAN FRANCISCO
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	

Número:		1038607-	
3	Solicitantes		
Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	TOBIRA THERAPEUTICS, INC.	EE	1038607
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Mark Michael MENNING	Dirección Electrónica: clientes@cavelier.com
Dirección:		1600 Webster Street, Unit 408 San Francisco, California 94115, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - CALIFORNIA - SAN FRANCISCO
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA	
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT	
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica	
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	MENNING Mark Michael	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
2.	DALZIEL Sean Mark	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad Dirección

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CALIFORNIA	SAN FRANCISCO	1600 Webster Street, Unit 408 San Francisco, California 94115, Estados Unidos de América
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CALIFORNIA	SAN FRANCISCO	400 Beale Street, Apt. 1901 San Francisco, California 94105, Estados Unidos de América
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 79780910-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/038211	Fecha Solicitud:	15/05/2014
Número Publicacion:		WO 2014/186581 A1	Fecha Publicacion:	20/11/2014
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/823,766	(32) Fecha 15/05/2013
10	Reivindicaciones			

	Número reivindicaciones:	134	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

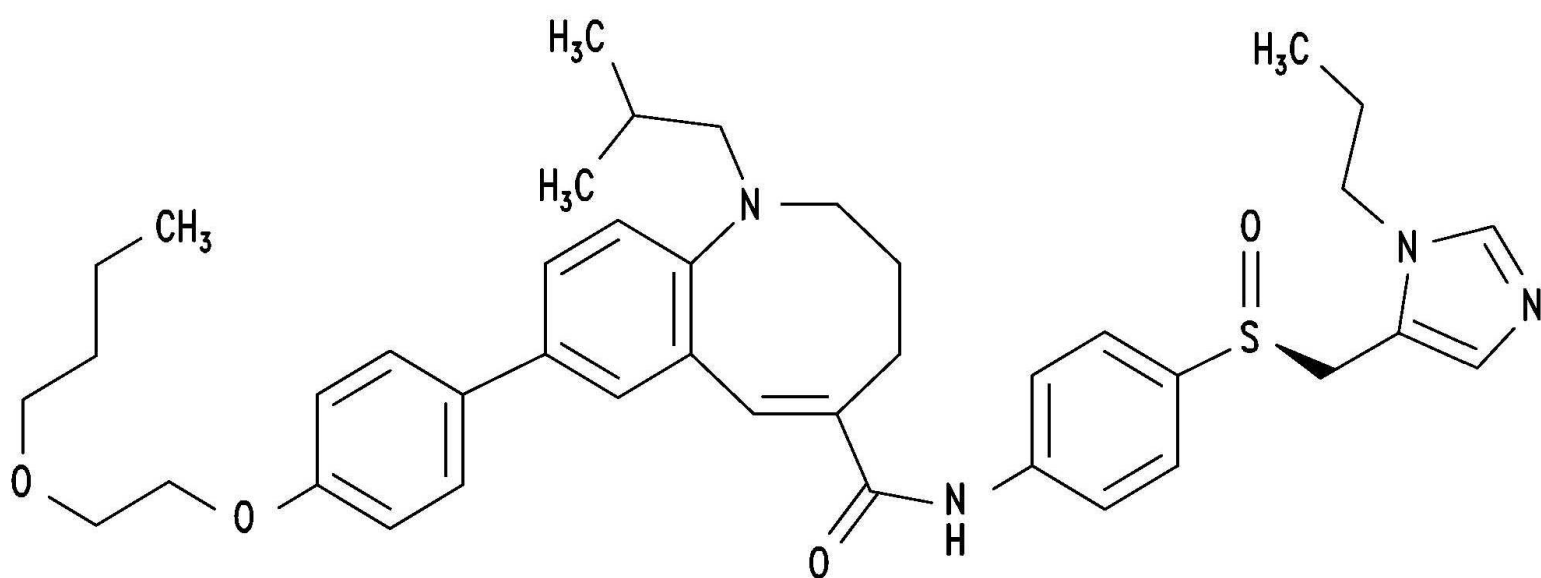


FIG. 1

COMPOSICIONES DE CENICRIVIROC Y MÉTODOS PARA REALIZARLAS Y UTILIZARLAS

REFERENCIA CRUZADA A UNA SOLICITUD RELACIONADA

5

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad sobre la solicitud provisional estadounidense n.º 61/823,766, presentada el 15 de mayo de 2013 y titulada "CENICRIVIROC COMPOSITIONS AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME" ["COMPOSICIONES DE CENICRIVIROC Y MÉTODOS PARA REALIZARLAS Y
10 UTILIZARLAS"], cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia en su totalidad para todos los fines.

ANTECEDENTES

15

CAMPO

La presente descripción se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen cenicriviroc o una sal de este, métodos para la preparación de estas y su uso en tratamientos
20 de enfermedades o afecciones, particularmente virus tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

ANTECEDENTES

Cenicriviroc es el nombre común de (S,E)-8-(4-(2-butoxietoxi)fenil)-1-(2-metilpropil)-N-(4-(((1-propil-1H-imidazol-5-il)metil)sulfinil)fenil)-1,2,3,4-

5 tetrahidrobenzo[b]azocina-5-carboxamida, cuya estructura química aparece en la Figura 1. El cenicriviroc es un fármaco débilmente básico y pobremente soluble en agua que puede ser eficaz contra virus, por ejemplo, retrovirus tal como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, el
10 uso clínico del cenicriviroc puede verse limitado por biodisponibilidad y problemas de estabilidad asociados con composiciones de cenicriviroc conocidas. Además, las formulaciones de cenicriviroc actuales no pueden adaptarse a una dosis diaria de cenicriviroc en una tableta única, por lo
15 que un sujeto debe tomar múltiples tabletas para obtener un efecto terapéutico suficiente. Por lo tanto, se necesitan nuevas composiciones y formulaciones que comprenden cenicriviroc, junto con métodos asociados para realizar y utilizar dichas composiciones y formulaciones. La presente
20 invención aborda algunas de estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

COMPENDIO

La presente descripción, entre otras cosas, se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen cenicriviroc como un agente activo único o como uno de múltiples agentes activos, métodos para la preparación de estas y su uso en
5 tratamientos de enfermedades o afecciones, particularmente virus tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En determinadas modalidades, las presentes composiciones se encuentran en formas de dosificación sólidas. En determinadas modalidades, las presentes
10 composiciones son composiciones orales.

En una modalidad, se proporciona una composición de cenicriviroc o una sal de esta y un ácido fumárico. En determinadas modalidades, el cenicriviroc o sal de este es
15 mesilato de cenicriviroc.

En modalidades adicionales, la relación de masa del cenicriviroc o la sal de este con respecto al ácido fumárico es de alrededor de 7:10 a alrededor de 10:7, tal como de
20 alrededor de 8:10 a alrededor de 10:8, de alrededor de 9:10 a alrededor de 10:9 o de alrededor de 95:100 a alrededor de 100:95, en función del peso del cenicriviroc libre.

En otras modalidades adicionales, el ácido fumárico se

encuentra presente en una cantidad de alrededor de 15 % a alrededor de 40 %, tal como de alrededor de 20 % a alrededor de 30 %, o alrededor de 25 % en peso de la composición.

- 5 En otras modalidades adicionales, el cenicriviroc o la sal de este se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 15 % a alrededor de 40 %, tal como de alrededor de 20 % a alrededor de 30 %, o alrededor de 25 % en peso de la composición, en función del peso del cenicriviroc libre.

10

En otras modalidades adicionales, la composición comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente inactivos, tal como excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, rellenos, desintegrantes, lubricantes, etc.

15

En otras modalidades adicionales, la composición comprende uno o más rellenos. En modalidades más específicas, el uno o más rellenos se seleccionan de celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, celulosa, lactosa, sacarosa, 20 manitol, sorbitol, almidón y carbonato de calcio. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el uno o más rellenos es celulosa microcristalina. En modalidades particulares, la relación de masa del uno o más rellenos con respecto al cenicriviroc o sal de este es de alrededor de 25:10 a

alrededor de 10:8, tal como de alrededor de 20:10 a alrededor de 10:10 o alrededor de 15:10, en función del peso del cenicriviroc libre. En otras modalidades particulares, el uno o más rellenos se encuentran presentes en una cantidad de
5 alrededor de 25 % a alrededor de 55 %, tal como de alrededor de 30 % a alrededor de 50 %, o alrededor de 40 % en peso de la composición.

En otras modalidades adicionales, la composición comprende
10 además uno o más desintegrantes. En modalidades específicas, el uno o más desintegrantes se seleccionan de polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada y glicolato de almidón sódico. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el uno o más desintegrantes es
15 carboximetil celulosa sódica reticulada (croscamelosa sódica). En modalidades particulares, la relación de masa del uno o más desintegrantes con respecto al cenicriviroc o sal de este es de alrededor de 10:10 a alrededor de 30:100, tal como de alrededor de 25:100, en función del peso del
20 cenicriviroc libre. En otras modalidades particulares, el uno o más desintegrantes se encuentran presente en una cantidad de alrededor de 2 % a alrededor de 10 %, tal como de alrededor de 4 % a alrededor de 8 %, o alrededor de 6 % en peso de la composición.

En otras modalidades adicionales, la composición comprende además uno o más lubricantes. En modalidades más específicas, el uno o más lubricantes se seleccionan de estearina, 5 estearato de magnesio y ácido esteárico. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el uno o más lubricantes es estearato de magnesio. En modalidades particulares, el uno o más lubricantes se encuentran presentes en una cantidad de alrededor de 0,25 % a alrededor de 5 %, tal como de alrededor 10 de 0,75 % a alrededor de 3 %, o alrededor de 1,25 % en peso de la composición.

En otras modalidades adicionales, la composición comprende además uno o más agentes antiadherentes, tal como, por 15 ejemplo, talco. En otras modalidades adicionales, la composición comprende además uno o más aditivos de flujo, tal como, por ejemplo, sílice.

En otras modalidades, la composición es sustancialmente 20 similar a la descrita en la Tabla 3a y la Tabla 3b.

En otras modalidades, la composición es sustancialmente similar a la del Ejemplo 2b de la Tabla 3a.

En otras modalidades adicionales, cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente se produce mediante un proceso que implica granulaci3n seca. Por ejemplo, cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente puede producirse
5 mediante un proceso que implica granulaci3n seca de una mezcla de cenicriviroc o sal de este y el 1cido fum1rico.

En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones mencionadas anteriormente tiene un contenido de
10 agua de no m1s de alrededor de 4 % en peso, tal como no m1s de 2 % en peso, luego de seis semanas de exposici3n a alrededor de 40 1C a alrededor de 75 % de humedad relativa cuando se envasa con un desecante en un recipiente, tal como una configuraci3n de botella cerrada, por ejemplo, una
15 botella sellada por inducci3n.

En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones mencionadas anteriormente tiene un nivel total de impurezas y degradante de no m1s de alrededor de 2,5 %, tal como no m1s de 1,5 % en peso, luego de 12 semanas de
20 exposici3n a 40 1C a 75 % de humedad relativa cuando se envasa con un desecante en un recipiente, tal como una configuraci3n de botella cerrada, por ejemplo, una botella sellada por inducci3n.

En otras modalidades adicionales, el cenicriviroc o sal de este de cualquiera de las composiciones mencionadas anteriormente tiene una biodisponibilidad media absoluta
5 luego de la administración oral que es sustancialmente similar a la biodisponibilidad media absoluta del cenicriviroc o sal de este en una solución luego de la administración oral. En modalidades aun adicionales, el cenicriviroc o sal de este tiene una biodisponibilidad media
10 absoluta de alrededor de 10 % a alrededor de 50 %, alrededor de 10 % a alrededor de 30 %, alrededor de 10 % a alrededor de 25 %, alrededor de 15 % a alrededor de 20 %, inclusive todos los intervalos y subintervalos en el medio. En una modalidad particular, el cenicriviroc o sal de este tiene una
15 biodisponibilidad media absoluta de alrededor de 15 % a alrededor de 20 %, inclusive todos los intervalos y subintervalos entre estos. En una modalidad, el cenicriviroc o sal de este tiene una biodisponibilidad media absoluta de alrededor de 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 % o 27 %, inclusive todos
20 los intervalos y subintervalos entre estos. En una modalidad particular, el cenicriviroc o sal de este tiene una biodisponibilidad media absoluta de al alrededor de 18 %. En una modalidad particular, la biodisponibilidad mencionada

anteriormente es para el cenicriviroc o sal de este de cualquiera de las composiciones mencionadas anteriormente en un mamífero. En una modalidad particular, el mamífero es un perro, tal como un perro beagle.

5

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende alrededor de 150 mg de cenicriviroc o una sal de este, donde la composición exhibe un estado estacionario de $AUC_{0-última}$ de alrededor de 7000
10 $h \cdot ng/ml$ a alrededor de 11.000 $h \cdot ng/ml$, tal como de alrededor de 7500 $h \cdot ng/ml$ a alrededor de 9500 $h \cdot ng/ml$, o de alrededor de 8000 $h \cdot ng/ml$ a alrededor de 9000 $h \cdot ng/ml$, luego de la administración de la composición a un sujeto alimentado. En una modalidad, la presente invención proporciona una
15 composición farmacéutica que comprende alrededor de 150 mg de cenicriviroc o una sal de este, donde la composición exhibe un estado estacionario de $C_{máx}$ de alrededor de 500 ng/ml a alrededor de 750 ng/ml , tal como de alrededor de 550 ng/ml a alrededor de 700 ng/ml , luego de la administración de la
20 composición a un sujeto alimentado. En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende alrededor de 150 mg de cenicriviroc o una sal de este, donde la composición exhibe un estado estacionario de C_{min} de alrededor de 100 ng/ml a alrededor de 230 ng/ml ,

tal como de alrededor de 130 ng/ml a alrededor de 200 ng/ml, luego de la administración de la composición a un sujeto alimentado.

- 5 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende alrededor de 200 mg de cenicriviroc o una sal de este, donde la composición exhibe una $AUC_{0-última}$ de alrededor de 13.200 h*ng/ml a alrededor de 14.200 h*ng/ml y una $C_{máx}$ de alrededor de 550 ng/ml a
10 alrededor de 700 ng/ml luego de la administración de la composición en ayunas.

"En ayunas" o "en condiciones de ayuno" incluye un sujeto, por ejemplo, un humano, que no ha consumido ningún nutriente
15 durante la noche, de forma tal que un sujeto que se despertó no ha comido o tiene el estómago vacío alrededor de la hora de ir a dormir. Un sujeto, particularmente un humano, en ayunas también puede ser un sujeto que no consumió ningún nutriente salvo agua durante al menos 6 horas,
20 particularmente al menos 8 horas, más particularmente al menos 10 horas e incluso más particularmente al menos 12 horas. "Alimentado" o "acompañado de alimentos" hace referencia a un sujeto, por ejemplo, un humano, que consume uno o más de las comidas estándar, una comida con alto

contenido de grasa, una comida con alto contenido de calorías, una comida con arroz, una comida con bajo contenido de calorías, una comida con bajo contenido de grasa, una comida con bajo contenido de carbohidratos, y con o sin una
5 bebida, tal como café, té, agua, jugo de fruta, refresco, etc. La comida puede producirse a al menos 6, 8 o 10 horas del ayuno, por ejemplo, 10, 11 o 12 horas de ayuno, sin embargo, esto no es necesario salvo que se especifique lo contrario.

10

En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones anteriormente mencionadas exhibe una $AUC_{0-última}$ de cenicriviroc que es alrededor de 175 % o más, tal como 200 % o más, o alrededor de 225 % o más, o alrededor de 250 %
15 o más, de la $AUC_{0-última}$ de cenicriviroc exhibida por una formulación sólida de referencia luego de la administración oral. En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones anteriormente mencionadas exhibe una $C_{máx}$ de cenicriviroc que es al menos 40 % superior, tal como al menos
20 50 % superior o al menos 55 % superior, que la $C_{máx}$ de cenicriviroc exhibida por una formulación sólida de referencia luego de la administración oral. Por formulación sólida de referencia se entiende una formulación sólida que comprende cenicriviroc o una sal de este y uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables, pero sin un solubilizante ácido o un agente de ajuste del pH en la formulación.

5 En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones mencionadas anteriormente comprende adicionalmente uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

10 En modalidades más específicas, el uno o más agentes farmacéuticamente activos es uno o más fármacos antirretrovirales que se seleccionan de antagonistas del receptor CCR5, inhibidores de la entrada, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido, inhibidores de
15 transcriptasa inversa de nucleótido, inhibidores de transcriptasa inversa que no es nucleósido, inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa e inhibidores de la maduración.

20 En modalidades adicionales aún más específicas, el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales se seleccionan de maraviroc, lamivudina, efavirenz, raltegravir, vivecon, bevirimat, interferón alfa, zidovudina, abacavir, lopinavir, ritonavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, profármacos

de tenofovir, emtricitabina, elvitegravir, cobicistat darunavir, atazanavir, rilpivirina y dolutegravir.

En modalidades adicionales aún más específicas, el uno o más
5 agentes farmacéuticamente activos adicionales incluyen uno o
más agentes supresores del sistema inmunitario. En
modalidades adicionales aún más específicas, el uno o más
agentes farmacéuticamente activos adicionales se seleccionan
del grupo que consiste en ciclosporina, tacrolimus,
10 prednisolona, hidrocortisona, sirolimus, everolimus,
azatioprina, ácido micofenólico, metotrexato, basiliximab,
daclizumab, rituximab, globulina antitímocítica y globulina
antilinfocítica. En otras modalidades específicas, el uno o
más agentes farmacéuticamente activos adicionales son uno o
15 más de tacrolimus o metotrexato.

En una modalidad, se proporciona una composición que
comprende cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico y
lamivudina (3TC). En determinadas modalidades, el
20 cenicriviroc o sal de este es mesilato de cenicriviroc. En
modalidades adicionales, la relación de peso del cenicriviroc
o la sal de este con respecto a lamivudina es de alrededor de
1:15 a alrededor de 1:1, tal como de alrededor de 1:12 a
alrededor de 2:3, de alrededor de 1:12 a alrededor de 1:4 o

de alrededor de 1:2, en función del peso del cenicriviroc libre. En otras modalidades adicionales, la lamivudina se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 25 % a alrededor de 65 %, tal como de alrededor de 30 % a alrededor de 60 %; alrededor de 31,6 %; alrededor de 33,3 %; alrededor de 37,5 %; alrededor de 40,0 %; alrededor de 46,2 %; o alrededor de 60 % en peso de la composición. En otra modalidad, la composición comprende alrededor de 15,8 % de cenicriviroc o una sal de este y alrededor de 31,6 % de lamivudina en peso de la composición y en función del peso del cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición comprende alrededor de 16,7 % de cenicriviroc o una sal de este y alrededor de 33,3 % de lamivudina en peso de la composición y en función del peso del cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición comprende alrededor de 18,8 % de cenicriviroc o una sal de este y alrededor de 37,5 % de lamivudina en peso de la composición y en función del peso del cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición comprende alrededor de 20 % de cenicriviroc o una sal de este y alrededor de 40,0 % de lamivudina en peso de la composición y en función del peso del cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición comprende alrededor de 11,5 % de cenicriviroc o una sal de este y alrededor de 46,2 % de lamivudina en peso de la composición y en función del peso

del cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición comprende alrededor de 5 % de cenicriviroc o una sal de este y alrededor de 60 % de lamivudina en peso de la composición y en función del peso del cenicriviroc libre.

5

En otras modalidades adicionales, las composiciones mencionadas anteriormente que contienen cenicriviroc o sales de este, ácido fumárico y 3TC pueden comprender adicionalmente uno o más ingredientes farmacéuticamente
10 inactivos, tal como excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, rellenos, desintegrantes, lubricantes, etc.

En otras modalidades adicionales, las composiciones descritas anteriormente que contienen cenicriviroc o una sal de este,
15 ácido fumárico y 3TC pueden comprender adicionalmente uno o más rellenos. En modalidades más específicas, el uno o más rellenos se seleccionan de celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, celulosa, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, almidón y carbonato de calcio. Por ejemplo, en
20 determinadas modalidades, el uno o más rellenos es celulosa microcristalina. En modalidades particulares, la relación de peso del uno o más rellenos con respecto al cenicriviroc o una sal de este es de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5, tal como de alrededor de 1:4 a alrededor de 1:5, o de

alrededor de 2:3 a alrededor de 1:2; o de alrededor de 2:1 a
alrededor de 4:3; o de alrededor de 5:1 a alrededor de 5:2,
en función del peso del cenicriviroc libre. En otras
modalidades particulares, el uno o más rellenos se encuentran
5 presentes en una cantidad de alrededor de 5 % a alrededor de
30 %, tal como de alrededor de 5,8 %; alrededor de 6,6 %;
alrededor de 12 %; alrededor de 20,5 %; alrededor de 22,2 %;
alrededor de 23,4 %; o alrededor de 24,8% en peso de la
composición. En otra modalidad, la composición comprende
10 alrededor de 15,8 % de cenicriviroc o una sal de este,
alrededor de 31,6 % de lamivudina y 24,8 % de uno o más
rellenos en peso de la composición y en función del peso del
cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición
comprende alrededor de 16,7 % de cenicriviroc o una sal de
15 este, alrededor de 33,3 % de lamivudina y 23,4 % de uno o más
rellenos en peso de la composición y en función del peso del
cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición
comprende alrededor de 18,8 % de cenicriviroc o una sal de
este, alrededor de 37,5 % de lamivudina y 12,0 % de uno o más
20 rellenos en peso de la composición y en función del peso del
cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición
comprende alrededor de 20 % de cenicriviroc o una sal de
este, alrededor de 40,0 % de lamivudina y 5,8 % de uno o más
rellenos en peso de la composición y en función del peso del

cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición comprende alrededor de 20 % de cenicriviroc o una sal de este, alrededor de 40,0 % de lamivudina y 6,6 % de uno o más rellenos en peso de la composición y en función del peso del

5 cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición comprende alrededor de 11,5 % de cenicriviroc o una sal de este, alrededor de 46,2 % de lamivudina y 20,5 % de uno o más rellenos en peso de la composición y en función del peso del

10 cenicriviroc libre. En otra modalidad, la composición comprende alrededor de 5 % de cenicriviroc o una sal de este, alrededor de 60 % de lamivudina y 22,2 % de uno o más rellenos en peso de la composición y en función del peso del

15 cenicriviroc libre.

15 En otras modalidades adicionales, las composiciones descritas anteriormente que contienen cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico y 3TC pueden comprender adicionalmente uno o más desintegrantes. En modalidades específicas, el uno o más desintegrantes se seleccionan de polivinilpirrolidona

20 reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada y glicolato de almidón sódico. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el uno o más desintegrantes es carboximetil celulosa sódica reticulada. En modalidades particulares, la relación de masa del uno o más desintegrantes con respecto al

cenicriviroc o sal de este es de alrededor de 1:4 a alrededor de 3:2, tal como de alrededor de 1:3; alrededor de 2:5; alrededor de 1:2; o alrededor de 1:1 en función del peso del cenicriviroc libre. En otras modalidades particulares, el uno
5 o más desintegrantes se encuentran presentes en una cantidad de alrededor de 3 % a alrededor de 9 % en peso de la composición.

En otras modalidades adicionales, las composiciones descritas
10 anteriormente que contienen cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico y 3TC pueden comprender adicionalmente uno o más lubricantes. En modalidades más específicas, el uno o más lubricantes se seleccionan de estearina, estearato de magnesio y ácido esteárico. Por ejemplo, en determinadas
15 modalidades, el uno o más lubricantes es estearato de magnesio. En modalidades particulares, el uno o más lubricantes se encuentran presente en una cantidad de alrededor de 0,5 % a alrededor de 4 %, tal como de alrededor de 0,75 % a alrededor de 3 % en peso de la composición. En
20 otras modalidades adicionales, la composición comprende además uno o más agentes antiadherentes, tal como, por ejemplo, talco. En otras modalidades adicionales, la composición comprende además uno o más aditivos de flujo, tal como, por ejemplo, sílice.

En otras modalidades adicionales, las composiciones descritas anteriormente que contienen cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico y 3TC es sustancialmente similar a los
5 ejemplos descritos en las Tablas 18, 19, 20, 21, 22, 23 y 24.

En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones descritas anteriormente que contienen cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico o 3TC tiene un
10 contenido de agua de no más de alrededor de 4 % en peso, tal como no más de 2 % en peso, luego de cuatro semanas de exposición a alrededor de 40 °C a alrededor de 75 % de humedad relativa cuando se envasa con un desecante.

15 En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones descritas anteriormente que contienen cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico o 3TC tiene un nivel total de impurezas y degradantes de no más de alrededor de 4 %, tal como no más de 2 % en peso, luego de 9 semanas de
20 exposición a 40 °C a 75 % de humedad relativa cuando se envasa con un desecante.

En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones descritas anteriormente que contienen

cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico y 3TC pueden comprender efavirenz. En modalidades adicionales, la relación de peso entre el cenicriviroc o sal de este, lamivudina y efavirenz es de alrededor de 1:2:4 en función del peso del cenicriviroc libre. En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones comprende alrededor de 10,3 % de cenicriviroc o una sal de este, alrededor de 18,2 % de lamivudina y alrededor de 36,4 % de efavirenz en peso de la composición y en función del peso del cenicriviroc libre. En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones comprende alrededor de 9,5 % de cenicriviroc o una sal de este, alrededor de 19,1 % de lamivudina y alrededor de 38,1 % de efavirenz en peso de la composición y en función del peso del cenicriviroc libre. En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones es sustancialmente similar a los ejemplos descritos en la Tabla 28 o 29. En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones tiene un contenido de agua de no más de alrededor de 4,0 % en peso, tal como no más de 2,0 %, luego de alrededor de cuatro semanas de exposición a alrededor de 40 °C a alrededor de 75 % de humedad relativa cuando se envasa con un desecante en un recipiente, tal como una botella cerrada, por ejemplo, una botella sellada por inducción. En otras modalidades adicionales, cualquiera de

las composiciones tiene un nivel total de impurezas y degradante de no más de alrededor de 4,0 %, tal como no más de 2,0 %, luego de 9 semanas de exposición a alrededor de 40 °C a alrededor de 75 % cuando se envasa con un desecante
5 en un recipiente, tal como una botella cerrada, por ejemplo, una botella sellada por inducción.

En una modalidad, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de las composiciones
10 mencionadas anteriormente. En una modalidad, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden cenicriviroc o una sal de este, lamivudina (3TC) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra modalidad, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que
15 comprenden cenicriviroc o una sal de este, efavirenz (EFV) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una otra modalidad, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden cenicriviroc o una sal de este, 3TC, EFV y uno o más excipientes farmacéuticamente
20 aceptables. En cualquiera de las modalidades anteriores, el cenicriviroc o sal de este es mesilato de cenicriviroc.

En una modalidad de la formulación farmacéutica, las composiciones se encuentran en forma de granulados. En

modalidades adicionales, el cenicriviroc o una sal de este se encuentra presente en la composición farmacéutica en forma de un granulado. En algunas modalidades, el granulado puede comprender un solubilizante ácido tal como un ácido fumárico.

5 Por ejemplo, en una modalidad, el cenicriviroc o una sal de este y el ácido fumárico se mezclan con excipientes adecuados y se someten a granulación para obtener gránulos que contienen cenicriviroc o una sal de este. Los gránulos que contienen cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico
10 pueden combinarse con excipientes adicionales para preparar las composiciones de la invención. Se hace referencia a los componentes presentes dentro de los gránulos del cenicriviroc como componentes "intragranulares", mientras que se hace referencia a los componentes fuera de los gránulos como
15 componentes "extragranulares". En una modalidad, los componentes "intragranulares" comprenden cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico; y los componentes "extragranulares" comprenden uno o más agentes farmacéuticamente activos, tal como 3TC y/o EFV. En otras
20 modalidades, los componentes "intragranulares" comprenden cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico y uno o más agentes farmacéuticamente activos, tal como 3TC y/o EFV; y los componentes "extragranulares" comprenden uno o más agentes farmacéuticamente activos distintos a cenicriviroc o

una sal de este, tal como 3TC y/o EFV. En otras modalidades, los componentes "intragranulares" comprenden cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico y uno o más agentes farmacéuticamente activos, tal como 3TC y/o EFV; y los
5 componentes "extragranulares" no comprenden ningún agente farmacéuticamente activo.

En otra modalidad, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una composición de cualquiera de
10 las modalidades mencionadas anteriormente. En otras modalidades adicionales, la composición en la formulación se dispone en una cápsula. En otras modalidades adicionales, la composición de la formulación se dispone en un sachet. En otras modalidades adicionales, la composición de la
15 formulación es una tableta o un componente de una tableta.

En aun otras modalidades adicionales, la composición de la formulación se encuentra en una o más capas de una tableta con múltiples capas. En aun otras modalidades adicionales, la
20 composición de la formulación se encuentra en una tableta con una capa única.

En una modalidad de una tableta con múltiples capas, la composición se encuentra en una tableta con doble capa que

comprende un núcleo único y una capa externa al núcleo único. En una modalidad de la tableta de doble capa, el cenicriviroc o sal de este y ácido fumárico se encuentran presentes en el núcleo; y la lamivudina se encuentra presente en la capa externa al núcleo único. En otra modalidad de la tableta de doble capa, el cenicriviroc o sal de este, el ácido fumárico y la lamivudina se encuentran presentes en el núcleo; y el efavirenz se encuentra presente en la capa externa al núcleo único.

10

En otras modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones en las formulaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente es sustancialmente similar a los ejemplos descritos en la Tabla 3a, 36, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 28 o 29. En modalidades adicionales, la formulación farmacéutica se encuentra en forma de dosificación oral, tal como una tableta, que contiene una composición sustancialmente similar a la de la Tabla 3a, 36, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 28 o 29.

20 En modalidades adicionales, cualquiera de las composiciones mencionadas anteriormente, cualquiera de las formulaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente o cualquiera de las tabletas mencionadas anteriormente es un sustrato recubierto.

En otra modalidad, se proporcionan métodos para preparar cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente. En modalidades adicionales, el método comprende mezclar el cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico para formar una mezcla y someter la mezcla a granulación seca. En otras modalidades adicionales, el método comprende adicionalmente mezclar uno o más rellenos con el cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico para formar la mezcla. En modalidades más específicas, el uno o más rellenos se seleccionan de celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, celulosa, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, almidón y carbonato de calcio. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el uno o más rellenos es celulosa microcristalina. En otras modalidades adicionales, el método comprende adicionalmente mezclar uno o más desintegrantes con el cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico para formar la mezcla. En modalidades específicas, el uno o más desintegrantes se seleccionan de polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada y glicolato de almidón sódico. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el uno o más desintegrantes es carboximetil celulosa sódica reticulada. En otras modalidades adicionales, el método comprende adicionalmente mezclar uno o más lubricantes con el cenicriviroc o una sal de este y ácido

fumárico para formar la mezcla. En modalidades más específicas, el uno o más lubricantes se seleccionan de estearina, estearato de magnesio y ácido esteárico. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el uno o más
5 lubricantes es estearato de magnesio. En otras modalidades adicionales, el método comprende adicionalmente comprimir la mezcla sometida a granulación seca en una tableta. En otras modalidades adicionales, el método comprende rellenar una cápsula con la mezcla sometida a granulación seca.

10

En otras modalidades adicionales, el método comprende adicionalmente mezclar la mezcla sometida a granulación seca con uno o más materiales extragranulares. En modalidades más específicas, el uno o más materiales extragranulares es uno o
15 más agentes farmacéuticamente activos adicionales. En otras modalidades más específicas, el uno o más agentes farmacéuticamente activos son uno o más de fármacos antirretrovirales adicionales. En otras modalidades más específicas, el uno o más fármacos antirretrovirales
20 adicionales se seleccionan de antagonistas del receptor CCR5, inhibidores de la entrada, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótido, inhibidores de transcriptasa inversa que no es nucleósido, inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa

e inhibidores de la maduración. En otras modalidades adicionales más específicas, el uno o más agentes fármacos antirretrovirales adicionales se seleccionan de uno más de maraviroc, lamivudina, efavirenz, raltegravir, vivecon, 5 bevirimat, interferón alfa, zidovudina, abacavir, lopinavir, ritonavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, profármacos de tenofovir, emtricitabina, elvitegravir, cobicistat darunavir, atazanavir, rilpivirina y dolutegravir. En modalidades adicionales aún más específicas, el uno o más 10 agentes farmacéuticamente activos adicionales incluyen uno o más agentes supresores del sistema inmunitario. En modalidades adicionales aún más específicas, el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en ciclosporina, tacrolimus, 15 prednisolona, hidrocortisona, sirolimus, everolimus, azatioprina, ácido micofenólico, metotrexato, basiliximab, daclizumab, rituximab, globulina antitimocítica y globulina antilinfocítica. En otras modalidades específicas, el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales son uno o 20 más de tacrolimus o metotrexato.

En determinadas modalidades, una parte del agente farmacéuticamente activo adicional puede agregarse de forma intragranular junto con el cenicriviroc o una sal de este.

En otra modalidad, se proporciona un método para administrar el cenicriviroc o una sal de este que comprende administrar una composición, formulación, tableta o composición producida
5 mediante el método de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente. En otra modalidad, se proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición, formulación, tableta o composición
10 producida mediante cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente. En otras modalidades, la enfermedad, el trastorno o la afección es una infección viral. En otras modalidades adicionales, la infección viral es una infección retroviral. En otras modalidades adicionales, la enfermedad,
15 afección o trastorno es hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana o un virus sarcoma. En determinadas modalidades, la enfermedad, afección o trastorno es el virus de la inmunodeficiencia humana. En modalidades adicionales, la enfermedad, el trastorno o la afección es inflamación. En
20 otras modalidades adicionales, la enfermedad, trastorno o condición es enfermedad injerto contra huésped, inflamación diabética, inflamación cardiovascular o fibrosis.

Las modalidades adicionales de la presente invención serán

evidentes para un experto en la técnica a partir de la descripción y ejemplos a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5

La Figura 1 es la fórmula química de cenicriviroc.

La Figura 2 es una gráfica que compara la biodisponibilidad absoluta, en perros beagle, del mesilato de cenicriviroc conformado como una solución oral con la del mesilato de cenicriviroc preparado mediante granulación húmeda y mezclado con varios excipientes solubilizantes ácidos.

La Figura 3 es una gráfica del contenido total de impurezas y degradantes de formulaciones de cenicriviroc diferentes sujetas a análisis de estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa cuando se envasa con un desecante en una botella sellada por inducción.

La Figura 4 muestra el perfil de disolución del cenicriviroc a partir de tabletas luego del almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

La Figura 5 es una isoterma dinámica de adsorción de vapor

para diferentes formulaciones de cenicriviroc.

La Figura 6 muestra la absorción del cenicriviroc de diferentes formulaciones en tres estados de tratamiento
5 previo en perros beagle.

La Figura 7 y 8 muestra el perfil de disolución y el perfil de desintegración, respectivamente, de las tabletas de los Ejemplos 2a-2e.

10

La Figura 9 muestra las biodisponibilidades absolutas en perros beagle de las tabletas de los Ejemplos 2a-2e.

La Figura 10 muestra el perfil de compresibilidad de los
15 gránulos triturados de los Ejemplos 14 y 15.

La Figura 11 muestra el perfil de compresibilidad de los gránulos triturados del Ejemplo 14 cuando se comprimen utilizando diferentes compactadores de rodillos.

20

La Figura 12 muestra el perfil de compresibilidad de mezclas de polvos de los Ejemplos 17, 19 y 20.

La Figura 13 muestra las características de disolución de las

tabletas del Ejemplo 28 luego de 4 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR. El Panel A muestra el perfil de disolución para la 3TC, el panel B muestra el perfil de disolución para el CVC y el panel C muestra el perfil de disolución para el EFV.

La Figura 14 muestra las características de disolución de las tabletas del Ejemplo 29 luego de 4 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR. El Panel A muestra el perfil de disolución para la 3TC, el panel B muestra el perfil de disolución para el CVC y el panel C muestra el perfil de disolución para el EFV.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15

Salvo cuando se establezca, se pretende que todos los términos tengan su significado común en la técnica y se utilicen como un experto en la técnica los hubiera utilizado en el momento de realizar la descripción. Debe entenderse que a lo largo de la presente descripción, las formas singulares tales como "un", "una" y "el/la" se utilizan frecuentemente por conveniencia, sin embargo, se pretende que estas formas singulares comprendan el plural a menos que se especifique lo contrario o a menos que el contexto exija claramente de

solamente la forma singular. También debe entenderse que toda publicación, patente, libro, artículo de revista y similares, a los que se refiera la presente solicitud se incorporan mediante referencia en su totalidad y para todos los fines en la medida en que no sean inconsistentes con la presente descripción.

Definiciones:

"Cenicriviroc" (también conocido como CVC) hace referencia al compuesto químico (S,E)-8-(4-(2-butoxi)fenil)-1-(2-metilpropil)-N-(4-(((1-propil-1H-imidazol-5-il)metil)sulfinil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b]azocina-5-carboxamida, que también tiene el nombre químico de 8-[4-(2-butoxi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-1-(2-metilpropil)-N-[4-[(S)-[(1-propil-1H-imidazol-5-il)metil]sulfinil]fenil]-1-benzazocina-5-carboxamida. El cenicriviroc también tiene un número de registro CAS 497223-25-3. En determinadas modalidades, el CVC forma sales de adición de ácido, tal como una sal de ácido metanosulfónico. En una modalidad, las presentes composiciones contienen mesilato de cenicriviroc.

"Sustancialmente similar" significa una composición o formulación que se asemeja a la composición o formulación

referida en gran medida en identidades y cantidades de la composición o formulación.

"Alrededor de" significa que tiene un valor que es
5 suficientemente cercano al valor de referencia de forma tal que tiene propiedades idénticas o sustancialmente idénticas al valor de referencia. Por lo tanto, dependiendo del contexto, "alrededor de" puede significar, por ejemplo, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$ o $\pm$ menor que 1% .

10

"Farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un material o método que puede usarse en medicina o farmacia, inclusive con fines veterinarios, por ejemplo, en la administración a un sujeto.

15

"Sal" y "sal farmacéuticamente aceptable" incluyen tanto sales de adición de ácido como de base. "Sales de adición de ácido" hace referencia a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, que no
20 son no deseables desde el punto de vista biológico o de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. "Sales de adición de base" hace referencia a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son no deseables

desde el punto de vista biológico o de otra manera, y que se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre.

5 "Formulación farmacéutica" hace referencia a una formulación de un compuesto de la descripción y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, humanos. Dicho medio incluye todos los portadores, diluyentes o
10 excipientes farmacéuticamente aceptables para este. Las formulaciones farmacéuticas como se describen en la presente pueden estar en varias formas de dosificación, tal como en formas de dosificación oral o sólida, o ambas. En algunas modalidades, las presentes formulaciones farmacéuticas se
15 encuentran en formas de dosificación de tableta o cápsulas.

"Tratar" incluye aliviar, mitigar y reducir las etapas de una enfermedad o afección, o los síntomas de una enfermedad o afección. Dado que las etapas de muchas enfermedades o
20 afecciones pueden verse reducidas antes de que la enfermedad o afección se manifieste, tratar puede también incluir la profilaxis.

"Administrar" incluye cualquier modo de administración tal

como oral, subcutáneo, sublingual, transmucoso, parenteral, intravenoso, intraarterial, bucal, sublingual, tópico, vaginal, rectal, oftálmico, ótico, nasal, mediante inhalación o transdérmico. "Administrar" también puede incluir
5 prescribir o completar una prescripción para una forma de dosificación que comprenda un compuesto particular. "Administrar" también puede incluir proporcionar instrucciones para llevar a cabo un método que implica un compuesto particular o una forma de dosificación que
10 comprende el compuesto.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de una sustancia activa que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, trastorno u otra afección médica
15 no deseada, es suficiente para tener un efecto beneficioso con respecto a esa enfermedad, trastorno o afección. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de la identidad química y forma de formulación de la sustancia activa, la enfermedad o la afección y su gravedad, y la edad,
20 peso y otras características pertinentes del paciente a tratar. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia activa dada se encuentra dentro de la técnica y exige típicamente no más que la experimentación de rutina.

Como se observó anteriormente, la presente descripción proporciona una composición, tal como una composición sólida, que contiene cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico.

5 El cenicriviroc o sal de este puede ser mesilato de cenicriviroc. La relación de peso entre el cenicriviroc o una sal de este y el ácido fumárico, en función del peso del cenicriviroc libre, puede ser de alrededor de 7:10 a
10 alrededor de 10:7, tal como de alrededor de 8:10 a alrededor de 10:8, de alrededor de 9:10 a alrededor de 10:9 o de alrededor de 95:100 a alrededor de 100:95. El ácido fumárico puede estar presente en una cantidad de alrededor de 15 % a
alrededor de 40 %, tal como de alrededor de 20 % a alrededor de 30 %, o alrededor de 25 % en peso de la composición. El
15 cenicriviroc o sal de este puede estar presente, en función del peso del cenicriviroc libre, de alrededor de 15 % a alrededor de 40 %, tal como de alrededor de 20 % a alrededor de 30 %, o alrededor de 25 % en peso de la composición.

20 El ácido fumárico en la composición puede actuar como un solubilizante y proporcionarle propiedades beneficiosas a la composición. Por ejemplo, el ácido fumárico puede aumentar la biodisponibilidad de la composición en comparación con las composiciones que utilizan otros solubilizantes,

particularmente ácido cítrico, ácido maleico y bisulfato de sodio.

En algunos casos, la biodisponibilidad de las composiciones
5 que comprenden mesilato de cenicriviroc con ácido fumárico
puede acercarse a la de una solución oral. La absorción de
una solución oral no está proporcionada por la velocidad o el
alcance de la disolución del fármaco. Por lo tanto, la
absorción del fármaco de una solución se ve limitada
10 solamente por las interacciones entre el fármaco disuelto, el
cuerpo y los materiales ingeridos, tal como comida, bebidas y
otros fármacos. Por lo tanto, las composiciones que se
acercan a o son iguales a la biodisponibilidad de una
solución oral pueden ser particularmente deseables.

15

Este resultado es sorprendente e inesperado. Tal como se
muestra en la Tabla 1, el ácido fumárico tiene un tiempo de
disolución mucho menor que otros ácidos. Anteriormente, se
creía que los excipientes ácidos que se disuelven rápidamente
20 tenían un poder de solubilización mayor en base a la teoría
de que el excipiente debería disolverse tan rápido o más
rápido que el ingrediente farmacéutico activo. Varios
artículos de revistas discuten que el ácido fumárico no debe
ser usado específicamente en formas de dosificación orales

por su baja solubilidad y largo tiempo de disolución. Por lo tanto, es sorprendente que el largo tiempo de disolución del ácido fumárico esté asociado con la biodisponibilidad superior del cenicriviroc.

5

Los resultados descritos en la Tabla 1 se llevaron a cabo mediante la adición de 200 mg del ácido a 90 mL de agua purificada utilizando una cámara de mezcla Mettler Toledo que se mantuvo a la temperatura especificada con un impulsor de
 10 cuatro cuchillas de bombeo ascendente a 250 rpm. La desaparición de partículas sometidas a disolución se monitoreó mediante medición de la reflectancia con haz enfocado (FBRM, por sus siglas en inglés). La información se analizó mediante la revisión de las tendencias de medición de
 15 2 segundos individuales así como también tendencias promediadas sobre 10 y 30 segundos.

Tabla 1

20

Ácido	Tiempo de disolución (segundos)	
	25 °C	37°C
Adípico	68	32

5

Cítrico	6	< 2
Fumárico	312	152
Maléico	4	< 2
Bisulfato de sodio	26	< 2
Succínico	46	8
Tartárico	6	< 2

10 Sin pretender limitarse a ninguna teoría, el largo tiempo de
disolución del ácido fumárico puede ser beneficio porque,
luego de la administración, el ácido fumárico no se disuelve
tan rápido como otros solubilizantes ácidos. Por lo tanto, el
ácido fumárico puede proporcionar un medio ácido alrededor
15 del cenicriviroc o sal de este durante un período de tiempo
más prolongado que otros solubilizantes ácidos más solubles
tal como ácido cítrico.

Además del cenicriviroc y el ácido fumárico, la composición
20 puede tener uno o más ingredientes adicionales, por ejemplo,
uno o más rellenos, uno o más desintegrantes o uno o más
lubricantes. Pueden estar presentes ingredientes adicionales,
aunque debe entenderse que no es necesario ningún ingrediente
particular adicional a menos que se especifique lo contrario.

El uno o más rellenos, cuando se utilizan, pueden incluir al menos uno de celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, celulosa, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, almidón y carbonato de calcio. Por ejemplo, el uno o más rellenos pueden ser celulosa microcristalina. La relación de peso del uno o más rellenos, tal como celulosa microcristalina, con respecto al cenicriviroc o sal de este puede ser de alrededor de 25:10 a alrededor de 10:8, tal como de alrededor de 20:10 a alrededor de 10:10 o alrededor de 15:10, en función del peso del cenicriviroc libre. El uno o más rellenos, tal como celulosa microcristalina, puede estar presente en una cantidad de alrededor de 25 % a alrededor de 55 %, tal como de alrededor de 30 % a alrededor de 50 %, o alrededor de 40 % en peso de la composición.

15

El uno o más desintegrantes, cuando se utilizan, pueden incluir al menos uno de polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada y glicolato de almidón sódico. Por ejemplo, el uno o más desintegrantes pueden ser carboximetil celulosa sódica reticulada. La relación de peso del uno o más desintegrantes, tal como carboximetil celulosa sódica reticulada, con respecto al cenicriviroc o sal de este puede ser de alrededor de 10:100 a alrededor de 30:100, tal como de alrededor de 25:100 en función del peso del

20

cenicriviroc libre. El uno o más desintegrantes pueden estar presentes en una cantidad de alrededor de 2 % a alrededor de 10 %, tal como de alrededor de 4 % a alrededor de 8 %, o alrededor de 6 % en peso de la composición.

5

El uno o más lubricantes, cuando se utilizan, pueden incluir al menos uno de talco, sílice, estearina, estearato de magnesio o ácido esteárico. Por ejemplo, el uno o más lubricantes pueden ser estearato de magnesio. El uno o más lubricantes pueden estar presentes en una cantidad de alrededor de 0,25 % a alrededor de 5 %, tal como de alrededor de 0,75 % a alrededor de 3 %, o alrededor de 1,25 % en peso de la composición.

15 Los ingredientes adicionales que pueden utilizarse se enumeran en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad para todos los fines.

20 La composición puede encontrarse en varias formas. Los ejemplos de formas adecuadas para uso farmacéutico se enumeran en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad para todos los fines. La composición puede ser, por

ejemplo, un granulado, una matriz, una tableta o una parte de una tableta, tal como una tableta de una o más capas o de múltiples capas. La composición puede ser un polvo que puede colocarse dentro de una cápsula, sachet, botella, vial, ampolla, etc. La composición puede ser un sustrato para una o más capas de recubrimiento, tal como capas de recubrimiento farmacéutico conocidas en la técnica, que pueden aplicarse a la composición. Cuando la composición es un granulado, el tamaño de partícula promedio puede ser de alrededor de 75 micrones o mayor, tal como alrededor de 300 micrones o mayor.

La composición puede fabricarse mediante la mezcla del cenicriviroc o sal de este, tal como mesilato de cenicriviroc, con ácido fumárico para formar una mezcla y someter la mezcla a granulación seca. Los métodos de ejemplo de granulación seca incluyen compactación mediante rodillos, precompresión y peletización. El tamaño de la composición sometida a granulación seca puede ser reducido mediante métodos como la trituración, si se desea. Sin embargo, debe entenderse que no se requiere ningún método particular de granulación, granulación seca o reducción de tamaño a menos que se especifique lo contrario. Uno o más de los rellenos, desintegrantes, lubricantes y otros ingredientes adicionales tratados anteriormente también pueden mezclarse en la mezcla.

La relación o cantidades de los componentes varios de la mezcla pueden ser las mismas que las tratadas anteriormente con referencia a la composición. La mezcla sometida a granulación seca puede tener un tamaño de partícula promedio
5 de más de 75 micrones, tal como mayor que 300 micrones.

La granulación seca puede producir una composición que no sólo tiene un nivel de agua bajo, sino que no es significativamente higroscópica, es decir, que no absorba
10 cantidades significativas de agua adicional del medio circundante. Por ejemplo, el contenido de agua de la composición puede ser de no más de alrededor de 4 %, o no más de alrededor de 2 %, en peso luego de alrededor de seis semanas de exposición a alrededor de 40 °C a alrededor de 75
15 % de humedad relativa cuando se envasa con un desecante.

Luego de la granulación seca, la composición puede formularse en una o más formulaciones. Por ejemplo, la composición puede colocarse en una cápsula o sachet. Como ejemplos adicionales,
20 la mezcla sometida a granulación seca puede formularse en una matriz, una tableta o una o más capas de una tableta de capa única o de múltiples capas, por ejemplo, mediante compresión, o formularse adicionalmente mediante métodos conocidos en la técnica para formular composiciones farmacéuticas, tal como

las descritas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad para todos los fines.

5 La composición, por ejemplo en forma de un granulado, puede mezclarse con otros granulados o polvos, sin embargo, dichos materiales extragranulares, que no son granulados con los componentes de la composición, no son parte de la composición, por ejemplo, para los fines de calcular la
10 relación o cantidades relativas de los componentes variados. Sin embargo, una o más formulaciones que comprenden la composición en la forma de un granulado y que comprenden adicionalmente materiales extragranulares se contemplan como parte de las modalidades descritas en la presente.

15

A modo de ejemplo, una formulación puede incluir una composición como se describe en la presente en la forma de un granulado junto con uno o más componentes extragranulares, tal como uno o más agentes farmacéuticamente activos
20 adicionales. El uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales pueden incluir uno o más fármacos antirretrovirales, tal como uno o más antagonistas del receptor CCR5, inhibidores de la entrada, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido, inhibidores de

transcriptasa inversa de nucleótido, inhibidores de transcriptasa inversa que no es nucleósido, inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa e inhibidores de la maduración, por ejemplo, uno o más de maraviroc, lamivudina, 5 efavirenz, raltegravir, vivecon, bevirimat, interferón alfa, zidovudina, abacavir, lopinavir, ritonavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, profármacos de tenofovir, emtricitabina, elvitegravir, cobicistat darunavir, atazanavir, rilpivirina y dolutegravir. A modo de ejemplo 10 adicional, el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales pueden incluir uno o más agentes supresores del sistema inmunitario, tal como uno o más de ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, hidrocortisona, sirolimus, everolimus, azatioprina, ácido micofenólico, metotrexato, 15 basiliximab, daclizumab, rituximab, globulina antitimocítica y globulina antilinfocítica, por ejemplo, tacrolimus o metotrexato.

Por ejemplo, una composición como se describe en la presente 20 puede mezclarse con el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales y opcionalmente uno o más excipientes, y luego comprimirse en una tableta de combinación de dosis fija monolítica. A modo de otro ejemplo, una composición como se describe en la presente y una segunda composición que

comprende un agente farmacéuticamente activo adicional puede formarse en una tableta de múltiples capas mediante el uso de un equipamiento para realizar tabletas que se conoce en la técnica como útil para este fin.

5

Las pautas generales actuales del tratamiento del VIH prefieren tabletas únicas de combinación de dosis fija (FDC, por sus siglas en inglés). La ventaja principal de los productos de FDC es la conveniencia y simplicidad de la dosificación, que conduce a un mayor cumplimiento del paciente y a resultados clínicos mejores. Los productos de FDC para el tratamiento del VIH se encuentran en tres categorías: (1) Formulaciones principales donde 2 agentes se formulan en conjunto en una tableta única, por ejemplo, Truvada (emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir), y Epzicom (**Abacavir**/lamivudina); (2) Productos de tabletas únicas de proteasa estimulada, tal como Kaletra (lopinavir/ritonavir); (3) productos del régimen de tableta única (STR, por sus siglas en inglés) que contienen un régimen de tratamiento completo en una tableta única, que se toma una vez por día tal como Atripla (efavirenz/emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir), Complera (emtricitabina/rilpivirina/fumarato de disoproxilo de tenofovir), y Stribild

(elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir).

En una modalidad, la invención proporciona una composición
5 que comprende cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico
en combinación con lamivudina (3TC). En otra modalidad, la
invención proporciona una composición que comprende
cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico en
combinación con efavirenz (EFV). En aun otra modalidad, la
10 invención proporciona una composición que comprende
cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico en
combinación con 3TC y EFV. En determinadas modalidades, los
productos de combinación que contienen cenicriviroc, 3TC y/o
EFV preparados de acuerdo con la invención son eficaces como
15 un régimen de tableta única para el tratamiento de una
infección viral, en particular, una infección de VIH.

En una modalidad, la relación de concentración de dosis del
cenicriviroc con respecto a 3TC en formulaciones de
20 combinación es de alrededor de 1:2 a alrededor de 1:12, tal
como alrededor de 1:2, 1:4, 1:10 o 1:12 en función del peso
del cenicriviroc libre, inclusive todos los intervalos y
subintervalos entre estos. Por ejemplo, una tableta única que
comprende cenicriviroc o su sal y 3CT puede comprender una

concentración de dosis de 25 mg de base libre de cenicriviroc y 300 mg de 3TC, lo que proporciona de esta manera una relación de concentración de dosis de 1:12. Alternativamente, una tableta única que comprende cenicriviroc o su sal y 3TC
5 puede comprender una concentración de dosis de 150 mg de base libre de cenicriviroc y 300 mg de 3TC, lo que proporciona, de esta manera, una relación de concentración de dosis de 1:2.

En una modalidad, la relación de concentración de dosis del
10 cenicriviroc con respecto a EFV en formulaciones de combinación es de alrededor de 1:2 a alrededor de 1:12, tal como alrededor de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:8, 1:10 o 1:12 en función del peso del cenicriviroc libre, inclusive todos los intervalos y subintervalos entre estos. Por ejemplo, una
15 tableta única que comprende cenicriviroc o su sal y EFV puede comprender una concentración de dosis de 150 mg de base libre de cenicriviroc y 600 mg de EFV, lo que proporciona de esta manera una relación de concentración de dosis de 1:4. Alternativamente, una tableta única que comprende
20 cenicriviroc o su sal y EFV puede comprender una concentración de dosis de 120 mg de base libre de cenicriviroc y 600 mg de EFV, lo que proporciona de esta manera una relación de concentración de dosis de 1:2.

La invención también proporciona métodos para preparar formulaciones de combinación que comprenden cenicriviroc, 3TC y/o EFV. En una modalidad, el método para preparar las formulaciones de combinación comprende mezclar el cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico, y otros excipientes farmacéuticos para formar una mezcla, someter una mezcla a granulación seca para obtener gránulos de cenicriviroc, mezclar los gránulos de cenicriviroc con 3TC y/o EFV y los excipientes adecuados y comprimir la mezcla resultante en tabletas para obtener un producto de combinación. Es decir, en esta modalidad, los agentes activos adicionales se encuentran presentes de forma extragranular. En modalidades alternativas, una parte o la cantidad total de los agentes activos adicionales pueden estar presentes de forma intragranular. En aun otra modalidad, los productos de combinación que comprenden cenicriviroc, 3TC y EFV pueden prepararse en la forma de una tableta de doble capa donde una capa comprende cenicriviroc y 3TC y la otra capa comprende EFV. En una modalidad de las tabletas de doble capa, el cenicriviroc se encuentra presente de forma intragranular y 3TC se encuentra presente de forma extragranular.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se preparó una serie de composiciones de mesilato de cenicriviroc que fueron idénticas salvo por la identidad del solubilizante ácido mediante granulación húmeda en un recipiente granulador Key 1L, seguido de secado en bandeja, tamizado, mezclado y compresión en tabletas en una prensa Carver. La composición de las formulaciones se muestra en la Tabla 2.

10

Tabla 2

15

20

Componentes	Fórmula de la unidad (mg/unidad)			
	Ejemplo 1a	Ejemplo 1b	Ejemplo 1c	Ejemplo 1d
	Ácido cítrico	Ácido fumárico	Ácido maléico	Bisulfato de sodio
Mesilato de cenicriviroc	28,45	28,45	28,45	28,45
Manitol	7,88	7,88	7,88	7,88
Hidroxipropil celulosa	2,62	2,62	2,62	2,62
Carboximetil celulosa sódica reticulada	1,75	1,75	1,75	1,75

5

10

Ácido cítrico	43,75	-	-	-
Ácido fumárico	-	43,75	-	-
Ácido maléico	-	-	43,75	-
Bisulfato de sodio	-	-	-	43,75
Dióxido de silicio	0,43	0,43	0,43	0,43
Estearato de magnesio	0,88	0,88	0,88	0,88
Total	87,5	87,5	87,5	87,5

Las tabletas se administraron a perros beagle. También se administró una solución oral como un control. Se determinaron las biodisponibilidades absolutas de las formulaciones y de la solución oral, y se muestran en la Figura 2. El resultado mostró que el mesilato de cenicriviroc con ácido fumárico tiene una biodisponibilidad significativamente superior que cualquiera de los otros solubilizantes analizados.

20

Ejemplos 2a-2e

Se mezclaron mesilato de cenicriviroc, ácido fumárico, celulosa microcristalina, carbometil celulosa sódica

reticulada, polivinilpirrolidona reticulada (cuando se utiliza) y estearato de magnesio, se sometieron a granulación seca, se trituraron, se mezclaron con celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio extragranulares y se comprimieron en tabletas. En el Ejemplo 2c, el ácido fumárico no se sometió a granulación con el mesilato de cenicriviroc y otros excipientes; en su lugar, se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular y esta mezcla se mezcló con el granulado seco antes de la compresión en tabletas. En el Ejemplo 2a, 39,00 mg de la carboximetil celulosa sódica reticulada formaron parte del granulado seco; el resto se mezcló con la celulosa microcristalina extragranular y esta mezcla se mezcló con el granulado seco antes de la compresión en tabletas. Todas las tabletas tuvieron una dureza mayor que 10 kP y una friabilidad menor que 0,8 % p/p. Las tabletas tuvieron las composiciones mostradas en la Tabla 3a.

Tabla 3a

20

Componentes	Fórmula de la unidad (mg/unidad)				
	Ejemplo 2a	Ejemplo 2b	Ejemplo 2c	Ejemplo 2d	Ejemplo 2e
Mesilato de cenicriviroc	170,69 ^a	170,69 ^a	170,69 ^a	170,69 ^a	170,69 ^a

5	Ácido fumárico	160,00	160,00	160,00 ^b	160,00	80,00
	Celulosa microcristalina	252,68	272,18	272,18	272,18	66,35
	Polivinilpirrolidona reticulada	-	-	-	19,50	-
	Carboximetil celulosa sódica reticulada	58,50	39,00	39,00	19,50	20,70
	Estearato de magnesio	8,13	8,13	8,13	8,13	2,55
10	Total	650,0	650,0	650,0	650,0	340,0

- 15 a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.
- b. Agregada en la parte extragranular de la mezcla de polvo.

El porcentaje de concentración (p/p) y masa por tableta de

20 los componentes del Ejemplo 2b se muestran en la Tabla 3b.

Tabla 3b

	Componente	Concentración (%) p/p)	Masa (mg) por tableta
5	Mesilato de cenicriviroc	26,26	170,69 ^a
	Ácido fumárico	24,62	160,00
	Celulosa microcristalina	41,87	272,18
10	Carboximetil celulosa sódica reticulada	6,00	39,00
	Estearato de magnesio	1,25	8,13
15	Total	100,0	650,0

^a equivalente a la base libre de cenicriviroc 150 mg

Ejemplo 3

20 Se mezclaron mesilato de cenicriviroc, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio, se sometieron a granulación seca, se tritizaron, se mezclaron con celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada, ácido fumárico,

dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio extragranulares y se comprimieron en tabletas que tienen una dureza mayor que 10 kP y una friabilidad menor que 0,8 % p/p. Las tabletas resultantes tuvieron las composiciones mostradas en la Tabla 4.

Tabla 4

10	Componente	Concentración (%) p/p)	Masa (mg) por tableta
	Mesilato de cenicriviroc	26,26	28,45 ^a
	Ácido fumárico	24,62	26,67
	Celulosa microcristalina	41,87	45,36
15	Carboximetil celulosa sódica reticulada	6,00	39,00
	Estearato de magnesio	1,25	1,35
20	Total	100,0	108,3

^a equivalente a la base libre de cenicriviroc 25 mg

Cabe destacar que la formulación de la Tabla 4 tiene la misma

relación de componentes que la de la Tabla 3b y que difiere solamente en la cantidad total de componentes que se utilizan para cada tableta. Por lo tanto, la Tabla 3b muestra tabletas con cenicriviroc 150 mg (en función de la base libre),
5 mientras que la Tabla 4 muestra tabletas con cenicriviroc 25 mg (en función de la base libre) con la misma relación de componentes que las tabletas 150 mg del Ejemplo 2b, mostradas en la Tabla 3b.

10

Ejemplo 4 - Referencia

La formulación con base en ácido cítrico de la Tabla 5 se preparó de la siguiente manera. Se mezclaron cenicriviroc, hidroxipropil celulosa, manitol y carboximetil celulosa
15 sódica reticulada, se sometieron a granulación húmeda, se secaron, se trituraron y se mezclaron con celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada, ácido cítrico, dióxido de silicio coloidal, talco y estearato de magnesio. Las tabletas resultantes se comprimieron en
20 tabletas que tuvieron una dureza mayor que 10 kP y una friabilidad menor que 0,8 % p/p. Las tabletas se recubrieron con hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol 8000, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo. Las tabletas recubiertas producidas de esta manera fueron sustancialmente

idénticas a las descritas en la publicación de solicitud estadounidense n.º 2008/031942 (ver, por ejemplo, Tabla 3).

Tabla 5

5	Componente	mg/tableta	% p/p
	Mesilato de cenicriviroc	28,91	4,68
	Manitol	341,09	56,85
	Celulosa microcristalina	80,00	12,94
10	Dióxido de silicio coloidal	12,00	2,00
	Ácido cítrico anhidro	75,00	12,14
	Hidroxipropil celulosa	12,00	1,94
	Carboximetil celulosa sódica reticulada	30,00	4,85
	Talco	12,00	1,94
15	Estearato de magnesio	9,00	1,46
	Hidroxipropilmetil celulosa	11,71	1,89
	Polietilenglicol 8000	2,69	0,44
	Dióxido de titanio	3,03	0,49
	Óxido de hierro amarillo	0,57	0,09

20

Ejemplo 5 - Referencia

Ejemplo 5a:

Se disolvieron cenicriviroc y succinato de acetato de

hidroxipropil metilcelulosa en metanol y se secaron por pulverización para formar un polvo fino que contenía cenicriviroc al 25 % en peso (con base en el peso de la base libre de cenicriviroc). El polvo se mezcló con dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, manitol, lauril sulfato de sodio, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio. La mezcla se comprimió en tabletas que tienen una dureza mayor que 10 kP y una friabilidad menor que 0,8 % p/p. La composición final de las tabletas se muestra en la Tabla 6a.

Tabla 6a

	Componente	% en peso	Masa (mg)
15	Cenicriviroc (como una sal de mesilato)	8,33	50,00
	Succinato de acetato de hidroxipropilmetil celulosa	25,00	150,00
	Lauril sulfato de sodio	2,00	12,00
20	Carboximetil celulosa sódica reticulada	6,00	36,00
	Celulosa microcristalina	27,83	167,00
	Manitol	27,83	167,00
	Dióxido de silicio	1,00	6,00

Estearato de magnesio	2,00	12,00
Total	100,0	600,0

5

Ejemplo 5b: Composición recubierta por una película del Ejemplo 5a.

Se disolvieron cenicriviroc y succinato de acetato de
 10 hirpomelosa y se secaron por pulverización para formar un
 polvo fino que contenía CVC original al 25 % en peso. El
 polvo se mezcló con dióxido de silicio coloidal, celulosa
 microcristalina, manitol, lauril sulfato de sodio,
 carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de
 15 magnesio. La mezcla se comprimió en tabletas que tienen una
 dureza mayor que 10 kp y una friabilidad menor que 0,8 % p/p.
 Las tabletas se recubrieron luego con una película con Opadry
 amarillo 21K120001 (Colorcon) hasta un aumento de peso
 teórico de 3,5 %. La composición final de las tabletas se
 20 muestra en la Tabla 6b.

Tabla 6b

Componente	Concentración)% p/p)	Masa (mg) por tableta
------------	--------------------------	--------------------------

5	Cenicriviroc (como una sal de mesilato)	8,33	50,00
	Succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa	25,00	150,00
	Lauril sulfato de sodio	2,00	12,00
	Carboximetil celulosa sódica reticulada	6,00	36,00
	Celulosa microcristalina	27,83	167,00
10	Manitol	27,83	167,00
	Dióxido de silicio coloidal	1,00	6,00
	Estearato de magnesio	2,00	12,00
	Total	100,0	600,0 ^a
	Opadry Amarillo 21K120001 ^b	3,5 ^c	21,0 ^c

15

a. El peso de la tableta se ajustó para adaptar el aumento en peso para el ajuste de la pureza y el factor de corrección de la sal de mesilato.

20 b. El Opadry II amarillo 21K12001 (Colorcon) contiene etilcelulosa; hipromelosa, USP; triacetina; dióxido de titanio, USP; óxido de hierro amarillo.

c. El peso del recubrimiento con una película es aumento de

peso teórico del 3,5 % p/p en el núcleo de la tableta.

Ejemplo 6

5 La biodisponibilidad absoluta de las tabletas del Ejemplo 3 en perros beagle se comparó con la de las tabletas de los Ejemplos 4 y 5, así como también con la solución oral de mesilato de cenicriviroc y una cápsula de gelatina que contenía polvo de mesilato de cenicriviroc. Los resultados se
10 muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

15

Componente	Biodisponibilidad absoluta (%)
Solución oral	25,8
Polvo en cápsula	6,4
Ejemplo 3	26,6
Ejemplo 4	21,1
Ejemplo 5	12,4

20

Este ejemplo demuestra que la biodisponibilidad del cenicriviroc en tabletas granuladas secas con ácido fumárico (Ejemplo 3) es sustancialmente similar a la de una solución
25 oral y es significativamente superior a la biodisponibilidad

del cenicriviroc en tabletas granuladas húmedas con ácido cítrico (Ejemplo 4) y superior al doble del cenicriviroc en tabletas con cenicriviroc amorfo en una dispersión secada por pulverización con HPMC-AS (Ejemplo 5). Estos resultados son sorprendentes, dado que no existe razón para sospechar que la granulación seca del API cristalino proporciona un aumento significativo en la biodisponibilidad sobre la granulación húmeda y las dispersiones secadas por pulverización amorfas. Esto sucede especialmente porque las dispersiones secadas por pulverización son frecuentemente utilizadas para aumentar la biodisponibilidad de los fármacos con una solubilidad en agua insuficiente. Estos resultados también son sorprendentes porque el ácido fumárico tiene un tiempo de disolución más lento que el ácido cítrico y se utilizó a una relación de masa menor del ácido relativo con respecto al API del cenicriviroc (3:1 para el ácido cítrico:API con respecto a 1,06:1 ácido fumárico:API). Por lo tanto, el descubrimiento de que el ácido fumárico es un solubilizante más eficaz para el cenicriviroc que el ácido cítrico es sorprendente e inesperado.

Ejemplo 7

La estabilidad en un análisis de estabilidad acelerada de las

tabletas del Ejemplo 2b se comparó con la de las tabletas de los Ejemplos 1b, 4 y 5 mediante la exposición de las tabletas de cada uno de esos Ejemplos a un medio con 75 % de humedad relativa a 40 °C. Todas las tabletas se envasaron con un desecante en una botella sellada por inducción durante el estudio. Como se muestra en la Figura 3, las tabletas de los Ejemplos 2b son sorprendentemente mucho más estables que las otros tabletas sometidas a granulación húmeda y tienen una estabilidad similar a la de las tabletas de dispersión secadas por pulverización. Esta diferencia en estabilidad entre las tabletas del Ejemplo 2b y el Ejemplo 4 es particularmente sorprendente, ya que la única diferencia significativa entre las dos es el método de fabricación de las formulaciones (granulación seca en comparación con granulación húmeda). Estos resultados también son sorprendentes porque no se conocía previamente que el método de granulación podría tener un efecto en la biodisponibilidad del cenicriviroc y en la estabilidad de la tableta.

20

Ejemplo 8

La estabilidad en un análisis de estabilidad acelerada de la tableta del Ejemplo 2b se evaluó mediante la exposición de las tabletas a un medio con 75 % de humedad relativa a 40 °C

durante seis semanas. Todas las tabletas se envasaron con un desecante en una botella sellada por inducción durante el estudio. Las tabletas se evaluaron para determinar el contenido de agua, la resistencia y el total de impurezas.

- 5 Los resultados se muestran en la Tabla 8, que muestra que las tabletas son muy estables en estas condiciones.

Tabla 8

10

Tiempo (semanas)	Contenido de agua (%)	Resistencia (%)	Total de impurezas (%)
0	1,5	99,1	1,2
2	1,4	99,2	1,1
4	1,4	98,0	1,0
6	1,4	98,6	1,0

15

El perfil de disolución del cenicriviroc de las tabletas de los Ejemplos 3, 4 y 5 también se evaluó luego del almacenamiento en las condiciones escritas anteriormente. Los resultados aparecen en la Figura 4, que muestra que la

20 tableta que contiene ácido cítrico sometida a granulación húmeda del Ejemplo 4 fue mucho menos estable que la tableta que contiene ácido fumárico sometida a granulación seca del Ejemplo 3 y que la tableta de dispersión secada por pulverización del Ejemplo 5.

Ejemplo 9

Las isothermas dinámicas de adsorción de vapor a 25 °C se correlacionan con la estabilidad de las tabletas de los Ejemplos 2b y 4 con el mesilato de cenicriviroc. La adsorción se llevó a cabo a partir de una humedad relativa al 0 % hasta 90 % a intervalos de 5 %. En cada intervalo, cada muestra se equilibró durante no menos de 10 minutos y no más de 30 minutos. El equilibrio se detuvo cuando la velocidad del aumento de masa no fue más del 0,03 % p/p por minuto o luego de 30 minutos, el que fuera más corto. El resultado, que aparece en la Figura 5, muestra que las tabletas del Ejemplo 2b son significativamente más estables que las del Ejemplo 4. Este resultado es consistente con el Ejemplo 2b, que es significativamente menos higroscópico que el Ejemplo 4. La higroscopicidad aumentada del Ejemplo 4, en comparación con el Ejemplo 2b, puede estar asociado con un contenido de agua móvil mayor que puede, a su vez, provocar la gelificación parcial y posterior disminución de la estabilidad del Ejemplo 4.

Ejemplo 10

La biodisponibilidad de las tabletas del Ejemplo 3 se comparó con la del Ejemplo 5 y el polvo de mesilato de cenicriviroc en una cápsula de gelatina en los diferentes estados del estómago en perros beagle (n=5). La biodisponibilidad se evaluó en diferentes estados previos al tratamiento, cada uno de los cuales altera el pH gástrico. Específicamente, el tratamiento previo pentagástrico proporciona el pH más bajo, el no tratamiento proporciona un pH intermedio y el tratamiento con famotidina proporciona el pH más alto. La pentagastrina es un polipéptido sintético que estimula la producción de ácido gástrico, lo que disminuye, por lo tanto, el pH gástrico.

El resultado, que aparece en la Figura 6, muestra que las tabletas del Ejemplo 3 tienen una biodisponibilidad más alta en todas las condiciones en las que se las evaluó. La biodisponibilidad del Ejemplo 3 varió menos entre los perros no tratados y no tratados con pentagastrina, mientras que el Ejemplo 5 mostró una pérdida significativa de la biodisponibilidad en perros no tratados en ayunas (pH gástrico intermedio) que comparación con los perros tratados con pentagastrina (pH gástrico menor). En el tratamiento previo con famotidina, un agonista del receptor H₂ que suprime la acidez estomacal y aumenta el pH gástrico

disminuyó la biodisponibilidad en todas las muestras, sin embargo, la reducción para el Ejemplo 3 fue mucho menor que para el Ejemplo 5.

5 Estos resultados demuestran un beneficio adicional inesperado de las composiciones de cenicriviroc granuladas con ácido fumárico. Específicamente, las farmacocinéticas de dichas formulaciones no varían tanto como la formulación de dispersión secada por pulverización del Ejemplo 5 cuando se
10 administra a lo largo de un intervalo completo de condiciones potenciales de pH gástrico humano. Este resultado es inesperado y sorprendente porque la biodisponibilidad de otros fármacos antirretrovirales débilmente básicos, tales como atazanavir, se ve afectada, en gran parte por el pH
15 gástrico. Poda dichos fármacos, los cambios en el pH gástrico, que pueden ser causados por una enfermedad o afección médica, tal como pacientes con aclorohidria, o por la coadministración de fármacos tales como antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o agonistas del receptor
20 H₂, pueden disminuir la biodisponibilidad a niveles subterapéuticos. Estos resultados que muestran que la formulación de mesilato de cenicriviroc a base de ácido fumárico sometida a granulación seca del Ejemplo 3 es menos propensa a los cambios de biodisponibilidad, ya que los

cambios en el pH gástrico muestran que el Ejemplo 3 es una formulación más potente que puede ser usada en pacientes que tienen o que tienen probabilidades de tener niveles de pH gástrico variados.

5

Ejemplo 11

El perfil de disolución de las formulaciones del Ejemplo 2a-2e se midieron utilizando un aparato USP tipo 2 a una
10 velocidad de paleta de 50 rpm en HCl 0,1 N con CTAB al 0,1 % (p/p). Los resultados se muestran en la Figura 7. Los perfiles de desintegración de las formulaciones de los Ejemplos 2a-2e se midieron utilizando FBRM. Estos resultados se muestran en la Figura 8. En combinación, las Figuras 7 y 8
15 muestran que pueden obtenerse composiciones y formulaciones que contienen mesilato de cenicriviroc y ácido fumárico con diferentes perfiles de disolución.

La biodisponibilidad absoluta en perros beagle (n=5) de las
20 muestras 2a-2e también se obtuvieron y los resultados se muestran en la Figura 9. Los resultados muestran que, mientras la biodisponibilidad absoluta puede variar dependiente de la formulación, puede obtenerse una biodisponibilidad alta para todas las muestras.

Ejemplo 12

En este estudio, las tabletas del Ejemplo 2 se recubrieron
5 con las formulaciones recubiertas con una película
disponibles comercialmente y la estabilidad de las tabletas
recubiertas con una película se analizó en condiciones
aceleradas (40 °C/75 % HR).

10 Se emplea, comúnmente, una etapa de recubrimiento con una
película con fines de enmascaramiento del gusto o de
establecimiento de una imagen del producto única para la
formulación comercial esperada. Las tabletas del Ejemplo 2 se
recubrieron con tres formulaciones de recubrimiento con una
15 película, cada formulación contenía un sistema de polímero de
base diferente. Específicamente, se utilizaron Opadry II
blanco 57U18539 que contiene hidroxipropil metilcelulosa
(HPMC o hipromelosa), Opadry II blanco 85F18422 (Colorcon),
que contiene polietilenglicol (PEG) y alcohol de polivinilo
20 parcialmente hidrolizado (PVA) y Opadry II blanco 200F280000
que contiene un copolímero de ácido metacrílico para recubrir
las tabletas.

Las tabletas se recubrieron mediante atomización de una
suspensión acuosa de la formulación de recubrimiento sobre la

superficie de la tableta en una placa de recubrimiento perforada. Se hizo circular aire de procesamiento caliente en la placa, de forma continua, lo que proporciona una transferencia de calor convectiva para evaporar el agua de la superficie de la tableta, dejando que la formulación de recubrimiento se deposite como una película sobre la superficie de la tableta. Las composiciones de la tableta recubiertas con los polímeros mencionados anteriormente se muestran en las Tablas 9-11 a continuación. El análisis de la superficie de las tabletas recubiertas con una película se resume en la Tabla 12.

Ejemplo 12a - Tabla 9 (Agente único de CVC recubierto con HPMC)

15

20

Componentes	Concentrac ión (%) p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	26,26	170,69 ^a
Ácido fumárico	24,62	160,00
Celulosa microcristalina	41,87	272,18

5

10

Carboximetil celulosa sódica reticulada	6,00	39,00
Estearato de magnesio	1,25	8,13
Total	100,0	650,0
Opadry II blanco 57U18539 ^b	4,0 ^c	26,0 ^c

a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

b. El Opadry II blanco 57U18539 contiene hipromelosa, USP;
15 meltodextrina, NF; triglicéridos de cadena media, NF;
polidextrosa, NF; talco, USP; dióxido de titanio, USP.

c. El peso del recubrimiento con una película representa un
aumento de peso teórico del 4,0 % p/p en el núcleo de la
tableta.

20

**Ejemplo 12b - Tabla 10 (Agente único de CVC recubierto con
PEG/PVA)**

Componentes	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
-------------	--------------------------	--------------------------

5	Mesilato de cenicriviroc	26,26	170,69 ^a
	Ácido fumárico	24,62	160,00
	Celulosa microcristalina	41,87	272,18
10	Carboximetil celulosa sódica reticulada	6,00	39,00
	Estearato de magnesio	1,25	8,13
	Total	100,0	650,0
15	Opadry II blanco 85F18422 ^b	4,0 ^c	26,0 ^c

a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

b. El Opadry II blanco 85F18422 (Colorcon) contiene
 20 polietilenglicol 3350, NF; alcohol de polivinilo,
 parcialmente hidrolizado, USP; talco, USP; dióxido de
 titanio, USP.

c. El peso del recubrimiento con una película representa un
 aumento de peso teórico del 4,0 % p/p en el núcleo de la

tableta.

Ejemplo 12c - Tabla 11 (Agente único de CVC recubierto con metacrilato)

5		Componentes	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
		Mesilato de cenicriviroc	26,26	170,69 ^a
		Ácido fumárico	24,62	160,00
		Celulosa microcristalina	41,87	272,18
10		Carboximetil celulosa sódica reticulada	6,00	39,00
		Estearato de magnesio	1,25	8,13
		Total	100,0	650,0
15		Opadry II White 200F280000 ^b	4,0 ^c	26,0 ^c

a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

b. Opadry II blanco 200F280000 (Colorcon) contiene
20 copolímero de ácido metacrílico tipo C, USP; polietilenglicol
3350, NF; alcohol de polivinilo, parcialmente hidrolizado,
USP; bicarbonato de sodio, USP; talco, USP; dióxido de
titanio, USP.

c. El peso del recubrimiento con una película representa un

aumento de peso teórico del 4,0 % p/p en el núcleo de la tableta.

El análisis de la superficie de las tabletas recubiertas con una película se resume en la Tabla 12 a continuación. Ya que el recubrimiento con Opadry II blanco 200F28000 (las tabletas del Ejemplo 12c, Tabla 11) no mostraron un recubrimiento uniforme, las tabletas del Ejemplo 12c no se analizaron para determinar la estabilidad. Los recubrimientos de los Ejemplos 12a y 12b mostraron un recubrimiento aceptable y una adhesión satisfactoria a la superficie de la tableta.

Tabla 12 - Análisis de superficie de los recubrimientos con una película

15	Muestra	Análisis del recubrimiento con una película
	Ejemplo 1	Recubrimiento con una película suave, uniforme; cobertura completa
20	Ejemplo 2	Recubrimiento con una película suave, uniforme; cobertura completa
	Ejemplo 3	Cobertura incompleta del recubrimiento con una película; defectos en la superficie; el núcleo de la tableta amarilla muestra defectos de paso (debido al color amarillo del ingrediente activo de CVC).

La estabilidad de las tabletas recubiertas con una película de los Ejemplos 12a y 12b se comparó con la de las tabletas no recubiertas del Ejemplo 2 luego de la exposición a un medio con 75 % de humedad relativa a 40 °C. Todas las tabletas se envasaron con un desecante en una botella sellada por inducción durante el estudio. Los resultados del análisis de estabilidad se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13

Tiempo (semanas)	Ejemplo 2 (no recubiertas) Total de impurezas de CVC (%)	Ejemplo 12a (recubiertas) Total de impurezas de CVC (%)	Ejemplo 12b (recubiertas) Total de impurezas de CVC (%)
0	1,2	1,0	1,0
2	1,1	ND	ND
4	ND	1,0	1,3
6	1,0	ND	ND

N/D = no determinado

Tal como se muestra en la Tabla 13, las tabletas de los Ejemplos 12a y 12b mostraron un perfil de estabilidad similar al de las tabletas no recubiertas del Ejemplo 2 sin una formación sustancial de impurezas o degradantes. Estos resultados son prometedores porque experimentos previos mostraron que el procesamiento de las tabletas de cenicriviroc en presencia de un medio acuoso tuvo efectos perjudiciales en la estabilidad química y física de las tabletas.

10

Ejemplo 13

En este estudio, los perfiles fármacocinéticos (PK) de las composiciones del Ejemplo 2b (mostrado en la Tabla 3b), Ejemplo 3 (mostrado en la Tabla 4) y el Ejemplo 5b (mostrado en la Tabla 6b) se evaluaron en ensayos clínicos humanos. La composición de Ejemplo 5b se utilizó como una referencia.

Se llevó a cabo un estudio de prueba de conceptos ("Estudio 202") de fase 2b utilizando la composición del Ejemplo 5b para establecer el perfil PK para la dosis recomendada de 200 mg de cenicriviroc tomada con el desayuno. En el Estudio 202, se le administró a los pacientes una dosis de 200 mg de la composición del Ejemplo 5b una vez por día durante 10 días

consecutivos. Dado que la formulación del Ejemplo 5b es una tableta de 50 mg, los pacientes necesitaron tomar 4 tabletas cada vez para administrar la dosis de 200 mg.

5 En el Estudio 110, se evaluó un régimen de dosis múltiple para la composición del Ejemplo 2b. En este estudio, se le administró a los pacientes una dosis de 150 mg de la composición del Ejemplo 2b con el desayuno una vez por día durante 10 días consecutivos. Cada vez, los pacientes
10 consumían una tableta única de la composición del Ejemplo 2b que contenía la dosis de 150 mg.

En el estudio 111, se evaluó el perfil PK de un régimen de dosis única de 200 mg administrado en un estómago vacío justo
15 antes de o al momento de ir a dormir. La dosis de 200 mg se administró tomando una tableta del Ejemplo 2b (dosis de 150 mg) y dos tabletas del Ejemplo 3 (25 mg dosis/tableta). La administración de tres tabletas para proporcionar la dosis de 200 mg se basó únicamente en la disponibilidad de las
20 tabletas del Ejemplo 2b y 3 y no debido a cualquier limitación de fabricación de una tableta de 200 mg de cenicriviroc de acuerdo con la invención.

El perfil PK obtenido en los estudios anteriores se resume en

la Tabla 14 a continuación

Tabla 14

Parámetro	Estudio 202 Ejemplo 5b Dosis múltiple de CVC 200 mg (DP6) ^a (Referencia)	Estudio 110 Ejemplo 2b Dosis múltiple de CVC 150 mg (DP7)	Estudio 111 Ejemplo 2b y 3 Dosis múltiple de CVC 200 mg (DP7)
AUC_{0-última}	5274 (2369)	8568 (3491)	13732 (3418)
C_{máx}	406 (181)	620 (220)	624 (159)
C_{min}	103 (59)	174 (77)	-

^a DP6 a 200 mg tomada con el desayuno logra la exposición para el uso clínico eficaz de CVC en el tratamiento de la infección de VIH-1 en función de la información de Fase 2b.

La información anterior muestra que los valores de AUC obtenidos en el Estudio 110 donde se administró la composición inventiva fueron 1,6 veces mayores que los valores de AUC obtenidos en el Estudio 202 donde se administró la composición de referencia. Por lo tanto, en las condiciones de estado estacionario (caracterizadas como la

exposición a la dosis múltiple durante 10 días), la administración de 150 mg de cenicriviroc en forma de composiciones inventivas con el desayuno dio como resultado una biodisponibilidad del cenicriviroc mayor que la 5 administración de 200 mg de cenicriviroc en forma de una composición de referencia con el desayuno. Esta información demuestra que las composiciones de CVC inventivas donde el micromedio comprende un ácido y que, por lo tanto, ajusta de pH tiene una biodisponibilidad superior que la formulación de 10 dispersión secada por pulverización. Por lo tanto, las composiciones inventivas hacen que sea posible usar cantidades menores de CVC por paciente por día, lo que reduce, de esta manera, el costo de la medicación. El uso de cantidades menores de CVC también reduce el tamaño de la 15 tableta y mejora la facilidad al tragar. La necesidad de cantidades menores de CVC también hace posible la combinación de CVC con otros agentes antirretrovirales en una tableta única.

El Estudio 111 se llevó a cabo para evaluar los parámetros PK 20 luego de la administración de las composiciones inventivas en el momento o inmediatamente antes de ir a dormir. Para el tratamiento del VIH, se prefiere una combinación de dos o más agentes activos sobre un agente activo único. Por ejemplo, se utilizan efavirenz (EFV) y lamivudina (3TC) en combinación

entre sí u otros agentes activos para el tratamiento del VIH. Se recomienda que las composiciones que contienen EFV se tomen con el estómago vacío, preferentemente en el momento o alrededor del momento de ir a dormir. Esto se debe a que el

5 perfil PK de EFV se ve influenciado por los contenidos alimenticios del estómago y la administración de EFV se asocia con efectos secundarios tales como toxicidades de SNC (por ejemplo, mareos) que son experimentados mayormente

10 alrededor del momento en que las concentraciones de plasma son mayores ($T_{m\acute{a}x}$). Se prefiere la dosificación al ir a dormir para controlar estos aspectos de la administración del EFV. Si el cenicriviroc se coadministrará o coformulará con EFV, es importante que la administración del cenicriviroc alcance un nivel de exposición deseada cuando se toma con el

15 estómago vacío al ir a dormir. Además, el EFV es un inductor metabólico de P450 (específicamente la enzima CYP3A4). La mayor actividad de CYP3A4 conduce a un metabolismo rápido del CVC y, como consecuencia, una absorción menor del CVC. Por lo tanto, si el cenicriviroc se administrará en combinación con

20 EFV en un estómago vacío alrededor del momento de irse a dormir, se estimó que serán necesarias las cantidades superiores de CVC para proporcionar niveles de exposición superiores con el fin de compensar los efectos metabólicos de EFV en CVC.

El nivel de exposición de cenicriviroc recomendado para el tratamiento de VIH se estableció en el Estudio 202 (ver Tabla 14) utilizando una formulación de referencia que contenía 200 mg de cenicriviroc en forma de una dispersión secada por pulverización administrada con el desayuno. Otros ensayos clínicos variados basados en las diferentes formulaciones de cenicriviroc establecieron que el nivel de exposición de estado estacionario (AUC) del cenicriviroc (caracterizado como el día 10 de la exposición) es aproximadamente 1,5 veces mayor que los niveles de exposición obtenidos de una dosis única debido a una vida útil extendida del CVC al que le toma más de un intervalo de dosificación para acumularse hasta los niveles de estado estacionario. La expectativa de que las cantidades más altas de CVC serán necesarias por su combinación con EFV fue consistente con la información anterior de los niveles de exposición de estado estacionario y de dosis única.

Inesperadamente, el Estudio 111 mostró que la dosificación de 200 mg de cenicriviroc en forma de composiciones inventivas alrededor del momento de ir a dormir en un estómago vacío logró niveles de exposición de dosis única que fueron 2,6 veces mayores que los niveles de exposición de estado estable

de referencia (Tabla 14). Es decir, una dosis única de 200 mg de la composición inventiva alrededor del momento de ir a dormir tuvo una biodisponibilidad mayor que múltiples dosis de 200 mg de la composición de referencia administrada con el desayuno. Los niveles de exposición de CVC logrados en el Estudio 111 utilizando una dosis de 200 mg de las composiciones inventivas fueron más que suficientes para contrarrestar los efectos metabólicos o los efectos alimenticios del EFV. Se concluyó, por lo tanto, a partir del Estudio 111 que menos de 200 mg de CVC podrían ser óptimos para su coformulación con el EFV en productos de régimen de tableta única (STR) tal como CVC/EFV/3TC. Por consiguiente, los estudios adicionales la realización de prototipos de productos de combinación utilizaron 150 mg de CVC para los productos de STR que contenían CVC/EFV/3TC.

Ejemplo 14

Se preparó una composición sometida a granulación en seco de CVC utilizando una máquina compactadora de rodillos a escala de laboratorio hecha a medida con rodillos en contrarrotación de acero inoxidable (25 mm de diámetro, 125 mm de ancho y 0,5 a 3 mm de ancho de hueco. Se utilizaron mangas de filamentos continuos de olefina (Tyvek®) para contener los polvos antes

y después de la compactación por rodillos, lo que proporciona un transporte adecuado de cantidades pequeñas de polvo a través de la zona de compactación.

5 Se mezclaron mesilato de cenicriviroc, ácido fumárico, celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica reticulada en un recipiente de tamaño adecuado y se mezcló mediante acción giratoria durante un total de 40 revoluciones durante 2 minutos. Se agregó estearato de magnesio y la
10 mezcla se mezcló nuevamente durante 40 revoluciones durante 2 minutos. Se dobló una lámina de Tyvek con dimensiones de 100 mm x 480 mm para formar una manga de 50 mm de ancho para una zona de compactación definida que contendría el polvo mezclado a medida que pasa a través de la máquina de
15 compactación de rodillos a escala de laboratorio. Se agregaron aproximadamente 10 a 15 g de polvo a la manga y se distribuyó de forma pareja. La manga que contenía el polvo se alimentó en el compactador de rodillo a un ancho de hueco de aproximadamente 2 mm y con una velocidad de 45 rpm (velocidad
20 lineal = 0,06 m/s). Las cintas resultantes se compactaron a aproximadamente 1,0 hasta 1,5 mm de espesor medido utilizando un calibrador digital. Este proceso se repitió con más polvo mezclado hasta que el lote total pasó a través del compactador de rodillos completamente. La cintas compactadas

resultantes se trituraron para realizar gránulos utilizando un triturador con filtro rotatorio de acero inoxidable de 6 pulgadas de diámetro, 20 mesh. Los gránulos tuvieron la composición mostrada en la Tabla 15.

5

Tabla 15

Componentes	Concentración (% p/p)
Mesilato de cenicriviroc	32,2
Ácido fumárico	30,2
Celulosa microcristalina	33,0
Carboximetil celulosa sódica reticulada	3,7
Estearato de magnesio	0,9
Total	100,0

10

15

20

Los gránulos preparados anteriormente se mezclaron de forma adicional con celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio para preparar una formulación de tableta con un agente único de CVC mostrada en la Tabla 16. La resistencia de la tableta de agente único puede variarse fácilmente ajustando simplemente el peso total de la tableta de conformidad. Por ejemplo, una tableta de masa total 325 mg podría prepararse usando simplemente la

mitad de las cantidades de los componentes y tendría una resistencia equivalente a una base libre de CVC 75 mg (escala lineal utilizando una mezcla común), mientras se mantiene la misma relación entre los componentes que en la Tabla 16.

5

Tabla 16

Componentes	Concentrac ión (%) p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	26,26	170,69 ^a
Ácido fumárico	24,62	160,00
Celulosa microcristalina	41,87	272,18
Carboximetil celulosa sódica reticulada	6,00	39,00
Estearato de magnesio	1,25	8,13
Total	100,0	650,0

10

15

a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

20

Ejemplo 15

Se preparó una formulación de tableta de CVC de agente único que contiene nieles de excipientes más bajos y, por lo tanto,

una masa de tableta total menor mediante el proceso descrito en el Ejemplo 14. Las tabletas tuvieron la composición mostrada en la Tabla 17. Esta formulación contiene una concentración mayor de cenicriviroc para los fines de combinación con otros agentes antirretrovirales y para evitar un tamaño de tableta total demasiado grande para el producto de combinación.

Tabla 17

Componentes	Concentración (% p/p)
Mesilato de cenicriviroc	40,5
Ácido fumárico	37,9
Celulosa microcristalina	15,6
Carboximetil celulosa sódica reticulada	5,0
Estearato de magnesio	1,0
Total	100,0

Ejemplo 16

La compresibilidad de los gránulos triturados preparados mediante el compactador de rodillos a escala de laboratorio en los Ejemplos 14 y 15 se midió utilizando un ensayo de

compresibilidad estándar y se muestra en la Figura 10. Específicamente, los perfiles de compresión de las mezclas de tabletas se generó utilizando un dispositivo de compactación instrumentado (analizador de textura) con un mecanizado B de superficie plana de 1/4". Los tres replicados de compactados 100 m se comprimieron con cuatro fuerzas que varían de 100 kg a 700 kg. Los compactados resultantes se pesaron inmediatamente en una balanza de cuatro lugares y se midió el espesor del compactado con calibradores de precisión. Los compactados se evaluaron mediante el ensayo de compresión diametral para inducir la falla de tensión. La resistencia a la tensión (TS) de los compactados se determinó mediante la siguiente ecuación:

$$TS = 2 \cdot F / (p \cdot D \cdot T)$$

15

donde F es la fuerza necesaria para producir una falla de tensión en el compactado, D es el diámetro del compactado y T es el espesor del compactado. La fracción sólida (SF) del compactado se calculó mediante la siguiente ecuación:

20

$$SF = m / (V \cdot \rho_{\text{absoluta}}) = m / [(p \cdot (D/2)^2 \cdot T) \cdot \rho_{\text{absoluta}}]$$

donde m es la masa del compactado, V es el volumen de la tableta y ρ_{absoluta} es la densidad absoluta de la mezcla de

la tableta como se midió con un picnómetro de helio.

La compresibilidad de los gránulos triturados preparados mediante el compactador de rodillos a escala de laboratorio en el Ejemplo 14 se comparó con la compresibilidad de los gránulos preparados mediante el equipamiento de procesamiento a gran escala disponible de vendedores comerciales. Los resultados se muestran en la Figura 11. Se descubrió que la compresibilidad de los gránulos del Ejemplo 14 es comparable con los gránulos fabricados mediante el Vector-Freund TF-220 a 500 psi de presión de rodillo (Ejemplo 16a) y Gerteis Minipactor a presión de rodillo de 4 kN/cm (Ejemplo 16b). Tres resultados demuestran la utilidad del compactador de rodillos a escala de laboratorio para generar una presión de compactación que sea comparable con la del equipamiento a gran escala.

Ejemplo 17

Se mezcló una parte de los gránulos del Ejemplo 14 (mesilato de cenicriviroc, ácido fumárico, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio) con lamivudina (3TC), celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de

magnesio extragranulares y se comprimió en tabletas que tienen una dureza mayor que 6 kP y una friabilidad menor que 0,8 % p/p. La mezcla de polvo resultante tuvo las composiciones mostradas en la Tabla 18.

5

Tabla 18 (CVC/3TC 25/300)

10

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	5,69	28,45 ^a
Lamivudina	60,00	300,00
Ácido fumárico	5,33	26,67
Celulosa microcristalina	22,16	110,82
Carboximetil celulosa sódica reticulada	5,65	28,25
Estearato de magnesio	1,16	5,81
Total	100,0	500,0

15

20

a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 25 mg.

Ejemplo 18

Se mezcló una parte de los gránulos del Ejemplo 14 (mesilato de cenicriviroc, ácido fumárico, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio) con lamivudina, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio extragranulares y se comprimió en tabletas. La mezcla de polvo resultante tuvo las composiciones mostradas en la Tabla 19.

10

Tabla 19 (CVC/3TC 75/300)

15

20

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	13,13	85,35 ^a
Lamivudina	46,15	300,00
Ácido fumárico	12,31	80,00
Celulosa microcristalina	20,54	133,46
Carboximetil celulosa sódica reticulada	6,50	42,25
Estearato de magnesio	1,38	8,94
Total	100,0	650,0

a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 75 mg.

Ejemplo 19

5

Se mezcló una parte de los gránulos del Ejemplo 14 (mesilato de cenicriviroc, ácido fumárico, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio) con lamivudina, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio extragranulares y se comprimió en tabletas que tienen una dureza mayor que 10 kP y una friabilidad menor que 0,8 % p/p. Las tabletas resultantes tuvieron las composiciones mostradas en la Tabla 20.

15

Tabla 20 (CVC/3TC 150/300)

20

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	17,97	170,69 ^a
Lamivudina	31,58	300,00
Ácido fumárico	16,84	160,00
Celulosa microcristalina	24,78	235,43
Carboximetil celulosa sódica reticulada	7,31	69,50

Estearato de magnesio	1,51	14,38
Total	100,0	950,0

- 5 a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

Ejemplo 20

Se mezcló una parte de los gránulos del Ejemplo 15 (mesilato
 10 de cenicriviroc, ácido fumárico, celulosa microcristalina,
 carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de
 magnesio) con lamivudina, celulosa microcristalina,
 carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de
 magnesio extragranulares y se comprimió en tabletas que
 15 tienen una dureza mayor que 10 kP y una friabilidad menor que
 0,8 % p/p. Las tabletas resultantes tuvieron las
 composiciones mostradas en la Tabla 21.

Tabla 21 (CVC concentrado/3TC 150/300)

20

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	21,34	170,69 ^a

5	Lamivudina	37,50	300,00
	Ácido fumárico	20,00	160,00
	Celulosa microcristalina	12,01	96,01
	Carboximetil celulosa sódica reticulada	7,64	61,10
	Estearato de magnesio	1,53	12,20
10	Total	100,0	800,0

a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

15 **Ejemplo 21: Composición que contiene cenicriviroc intragranular (IG) y lamivudina mitad IG/mitad extragranular (EG)**

20 En este ejemplo, los gránulos se prepararon como se describen en el Ejemplo 14 salvo que los gránulos también contienen una mitad de la cantidad deseada de lamivudina. Los gránulos se mezclaron con la parte restante de lamivudina, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio y la mezcla de polvo se comprimió en tabletas. Es decir, se encontró la mitad de cantidad de

lamivudina en la parte intragranular y la mitad restante de lamivudina se encontró en la parte extragranular. La mezcla de polvo resultante tuvo las composiciones mostradas en la Tabla 22.

5

Tabla 22

10

15

20

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	22,76	170,69 ^a
Lamivudina	40,00	300,00
Ácido fumárico	21,33	160,00
Celulosa microcristalina	5,82	43,66
Carboximetil celulosa sódica reticulada	8,55	64,15
Estearato de magnesio	1,53	11,15
Total	100,0	750,0

a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

Ejemplo 22

En este ejemplo, los gránulos se prepararon como se describen en el Ejemplo 14 salvo que los gránulos contienen la cantidad total de lamivudina. Es decir, se encontró lamivudina solamente en la parte IG. Los gránulos se mezclaron con celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio y se comprimieron en tabletas. La mezcla de polvo resultante tuvo las composiciones mostradas en la Tabla 23.

10

Tabla 23

15

20

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	22,76	170,69 ^a
Lamivudina	40,00	300,00
Ácido fumárico	21,33	160,00
Celulosa microcristalina	6,60	49,51
Carboximetil celulosa sódica reticulada	7,61	57,10
Estearato de magnesio	1,69	12,70
Total	100,0	750,0

- a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

5

Ejemplo 23

Se mezcló una parte de los gránulos del Ejemplo 14 (mesilato de cenicriviroc, ácido fumárico, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio) con celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio extragranulares para obtener una mezcla de polvo que comprende gránulos de cenicriviroc. Se mezcló lamivudina de forma separada con celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada y estearato de magnesio para obtener una mezcla de polvo que comprende lamivudina. Una tableta de capa doble se preparó utilizando la mezcla de polvo que comprende gránulos de cenicriviroc y la mezcla de polvo que comprende lamivudina. Las tabletas de capa doble resultantes tuvieron las composiciones mostradas en la Tabla 24.

Tabla 24

	Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
5	Capa de CVC		
	Mesilato de cenicriviroc	18,96	170,69 ^a
	Ácido fumárico	17,78	160,00

10	Celulosa microcristalina	20,53	184,78
	Carboximetil celulosa sódica reticulada	4,34	39,00
15	Estearato de magnesio	1,17	10,53
	Capa de 3TC		
	Lamivudina	33,33	300,00
20	Celulosa microcristalina	2,85	25,62
	Carboximetil celulosa sódica reticulada	0,74	6,70
	Estearato de magnesio	0,30	2,68
	Total	100,0	900,0

- 5 a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

Ejemplo 24

La biodisponibilidad absoluta de las tabletas de los Ejemplos
10 18-23 (que contenían una combinación de cenicriviroc y 3TC) y
del Ejemplo 14 (que contienen cenicriviroc como un agente
activo único) se evaluó en perros beagle no tratados, en
ayunas. Todas las tabletas se redujeron para administrar una
dosis constante de cenicriviroc de 25 mg con la disminución
15 proporcional correspondiente en la lamivudina a 100 mg para
el Ejemplo 18 o a 50 mg para los Ejemplos 19-23. Los
resultados de la biodisponibilidad absoluta se resumen en la
Tabla 25. La biodisponibilidad de las tabletas del Ejemplo 14
(cenicriviroc como un agente único) y los Ejemplos 19-20
20 (combinación del cenicriviroc y 3TC) también se evaluó en el
estado previo al tratamiento con pentagastrina que induce el
pH gástrico más bajo, lo que se asemeja a las condiciones de
pH del estómago humano.

Tabla 25

5	Componente	Biodisponibilidad absoluta del CVC (%)	Biodisponibilidad absoluta de la 3TC (%)
	En ayunas, sin tratamiento previo (pH gástrico 2,0 - 4,0), n=5.		
10	Tableta de CVC del Ejemplo 14 - Compactador de rodillos de laboratorio	18,1	N/A
15	Tableta de CVC del Ejemplo 14 - Compactador de rodillos Vector TF-220	20,6	N/A
20	Tableta de CVC del Ejemplo 14 - Compactador de rodillos Minipactor	16,6	N/A
	Ejemplo 18	13,2	103
	Ejemplo 19	18,6	95,8
	Ejemplo 20	12,0	90,2
	Ejemplo 21	18,8	108
	Ejemplo 22	13,8	100
	Ejemplo 23	13,7	126
	En ayunas, tratamiento previo con pentagastrina (pH gástrico 1,0 - 2,5), n=5.		

5

Tableta de CVC del Ejemplo 14 - Compactador de rodillos Vector TF-220 a	17,7	N/A
Ejemplo 19	18,5	107
Ejemplo 20	22,1	96,3

10

a. Dosis de cenicriviroc 50 mg

La información de la biodisponibilidad absoluta muestra que la exposición del CVC obtenida utilizando las formulaciones de combinación de los Ejemplos 19 y 21 es comparable para la formulación del agente único de CVC del Ejemplo 14. La información de biodisponibilidad para el Ejemplo 19 con y sin el tratamiento previo con pentagastrina mostró que el nivel de exposición de CVC es comparable sin importar las condiciones de pH gástrico. Lo que es más importante, la información muestra que la funcionalidad del micromedio ácido de la formulación de CVC se mantiene en esta formulación de producto de combinación. La información para el Ejemplo 21 (3TC ½ IG ½ EG) muestra que incluso cuando la mitad de la

cantidad de 3TC, que es débilmente básica, estuvo en contacto directo con los gránulos de CVC/ácido fumárico (IG), la exposición de CVC y de 3TC obtenida fue comparable con la del Ejemplo 19 donde el 3TC se ubicó completamente de forma extragranular (EG) con menos contacto directo con CVC/ácido fumárico. Esta información indica que la 3TC, que es altamente soluble en agua, se disolvió a una velocidad mayor que la del ácido fumárico, que se utilizó en la invención como un solubilizante de disolución lenta para el CVC, eliminando, por lo tanto, la posibilidad de que la 3TC débilmente básica neutralice el ácido fumárico. La información también confirma que la característica del micromedio ácido de la invención en función del excipiente de ácido fumárico de disolución lenta proporciona las características de liberación del CVC deseadas *in vivo* sin importar la presencia del 3TC, un fármaco débilmente básico. El Ejemplo 20, donde se usaron gránulos preparados utilizan una formulación de CVC concentrada, muestra solamente una exposición de CVC de 12,0 % en condiciones sin tratamiento previo y 22,1 % en condiciones con pH gástrico menor. Los valores de exposición para los Ejemplos 19, 20, 22 y 23 son aun aceptables y pueden o no necesitar un ajuste de dosis si se administran a sujetos humanos para comparar la biodisponibilidad relativa. La biodisponibilidad absoluta

para la lamivudina que es mayor que 90 % para todas las formulaciones es aceptable y parece ser independiente de la composición de formulación y proceso de fabricación.

5

Ejemplo 25

El comportamiento de desintegración de las tabletas de CVC/3TC se caracterizó por la colocación de una tableta única en cada muestra preparada para una evaluación farmacocinética canina en aproximadamente 250 mL de agua y la observación del modo y la velocidad de desintegración.

La Tabla 26 resume los resultados de la desintegración para los Ejemplos 18 y 20-22. Las tabletas de los Ejemplos 18 y 20 que contienen la cantidad total de la lamivudina, de forma extragranular, exhibieron una desintegración rápida similar al ingrediente activo de lamivudina comprimido como una tableta. Los Ejemplos 21-22, donde la mitad o la cantidad total de lamivudina estaba presente de forma intragranular, exhibieron un patrón de desintegración inesperado. Específicamente, el Ejemplo 21 con la mitad de la cantidad de lamivudina presente de forma intragranular se disolvió lentamente en un período de varios minutos. El Ejemplo 22 con la cantidad total de lamivudina presente de forma

intragranular no se desintegró en lo absoluto. Estos resultados fueron inesperados dada la alta solubilidad acuosa de la lamivudina a 70 mg/mL. Es posible que la interacción entre los componentes intragranulares pueda prohibir una
 5 humedad adecuada y la desintegración de la tableta y los gránulos. A pesar de que la adición de lamivudina en la parte intragranular de la granulación de cenicriviroc es una estrategia para conservar la masa de las tabletas, se debe tener especial consideración con respecto al rendimiento
 10 biofarmacéutico debido a los cambios de comportamiento de la desintegración de la tableta.

Tabla 26

15	Muestra	Peso de la tableta (mg)	Mecanizado	Fuerza de compresión (lb)	Observaciones sobre la desintegración
20	Ingrediente activo de lamivudina	150 mg	cóncavo estándar redondo de 1/4 de pulgada	800	Desintegración rápida inmediata < 30 segundos
	Ejemplo 18	218 mg	cóncavo estándar redondo de 3/8 de pulgada	800	Desintegración rápida inmediata < 30 segundos

5	Ejemplo 20	133 mg	cóncavo estándar redondo de 1/4 de pulgada	1000	Desintegración rápida inmediata < 30 segundos
10	Ejemplo 21	125 mg	cóncavo estándar redondo de 1/4 de pulgada	1000	Desintegración lenta por erosión, apróx. 2-3 minutos
15	Ejemplo 22	127 mg	cóncavo estándar redondo de 1/4 de pulgada	1000	Sin desintegración > 30 minutos

Ejemplo 26

20 Las tabletas de CVC/3TC de los Ejemplos 17, 19 y 20 y las tabletas del agente único de CVC del Ejemplo 14 se evaluaron para determinar el total de impurezas en condiciones de estabilidad acelerada para exponer las tabletas a un medio de 75 % de humedad relativa a 40 °C. Todas las tabletas se

envasaron en botellas de HDPE, con sello por inducción y un
 desencante durante el estudio. Tal como se resume en las
 Tablas 27a y 27b, las tabletas de CVC/3TC de los Ejemplos 17,
 19 y 20 fueron tan estables como las tabletas de agente único
 5 de CVC del Ejemplo 14 y las tabletas de agente único de 3TC
 Epivir con no más de 0,1 % de aumento en las impurezas o
 degradantes durante 9 semanas de almacenamiento acelerado.
 Esto indica que los ingredientes activos fueron
 suficientemente compatibles y estables desde el punto de
 10 vista químico en las formulaciones y procesamiento descritos
 anteriormente. No se observaron impurezas o degradantes de
 lamivudina en ninguno de los ejemplos como se mostró en la
 Tabla 27b.

15

Tabla 27a

20

Tiempo (semanas)	Ejemplo 14 Total de impurezas de CVC (%)	Ejemplo 17 Total de impurezas de CVC (%)	Ejemplo 19 Total de impurezas de CVC (%)	Ejemplo 20 Total de impurezas de CVC (%)
0	1,2	1,4	1,6	1,3
2	1,1	1,5	1,4	1,4
6	1,0	N/D	N/D	N/D
9	N/D	1,5	1,4	1,4
12	1,0	N/D	N/D	N/D

N/D = no determinado

Tabla 27b

5

10

Tiempo (semanas)	Ejemplo 17 Total de impurezas de 3TC (%)	Ejemplo 19 Total de impurezas de 3TC (%)	Ejemplo 20 Total de impurezas de 3TC (%)
0	BLQ	BLQ	BLQ
2	BLQ	BLQ	BLQ
9	BLQ	BLQ	BLQ

15 BLQ - por debajo del límite de cuantificación (< 0,05 %)

Ejemplo 27

Los perfiles de compresión de las mezclas de polvo de CVC/3TC de los Ejemplos 17, 19 y 20 se midieron y se muestran en la Figura 12. Aunque la adición de 3TC disminuyó la compresibilidad de las mezclas de polvo de agente único de CVC mostradas en la Figura 10, todas las mezclas de polvo de CVC/3TC mostraron todavía características de compresibilidad

20

aceptable necesarias para fines de productos comerciales. La lamivudina es un material quebradizo altamente cristalino con partículas grandes separadas que alteran la matriz del polco sometido al proceso de compactación. Los Ejemplos 17 y 20 con 5 concentraciones altas de lamivudina exhibieron una compresibilidad más baja que el Ejemplo 19 que contienen 150 mg más de masa de excipiente que el Ejemplo 20.

Ejemplo 28

10

Las tabletas de capa doble que comprenden una combinación de tres agentes activos, CVC, 3TC y efavirenz (EFV) se prepararon para estudios de tratamiento de régimen de tableta única (STR) para el VIH. En las tabletas de capa doble, la 15 combinación de CVC/3TC existe como una capa única mientras que el tercer agente activo, EFV, existe como una segunda capa. La capa de CVC/3TC de la tableta se preparó utilizando la composición concentrada del Ejemplo 20. Sin embargo, pueden usarse cualquiera de las combinaciones de CVC/3TC 20 descritas anteriormente o variaciones relacionadas de forma similar en esta configuración de tableta STR.

La capa de EFV se preparó mediante un proceso de granulación húmeda de alto cizallamiento utilizando un recipiente

granulador con acero inoxidable 5L. Se mezclaron EFV, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica reticulada, lauril sulfato de sodio e hidroxipropil celulosa en un mezclador de alto cizallamiento durante 2 minutos a una configuración de velocidad n.º 2 para preparar un lote de 300 g. Se le agregaron 238 ml de agua purificada a la mezcla durante aproximadamente 6 minutos para obtener una granulación adecuada y se mezcló adicionalmente, de ser necesario. Los gránulos se trituraron con una trituradora de martillos con avance de cuchillas y se secó en una bandeja de secado a 80 °C. Los gránulos secos se trituraron adicionalmente y se mezclaron con estearato de magnesio. El peso de la capa de EFV de la tableta de capa doble fue de 850 mg que corresponden a 600 mg de ingrediente activo de EFV y 250 mg de excipientes. Se comprimieron las capas separadas de CVC/3TC y EFV en tabletas de capa doble que tuvieron una dureza mayor que 15 kP y una friabilidad menor que 0,8 % p/p. Las tabletas de capa doble resultantes tuvieron la composición mostrada en la Tabla 28.

20

Tabla 28 (Régimen de tableta única de CVC/EFV/3TC 1)

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Capa de CVC/3TC		
Mesilato de cenicriviroc	10,34	170,69 ^a

5	Lamivudina	18,18	300,00
	Ácido fumárico	9,70	160,00
	Celulosa microcristalina	5,82	96,01
	Carboximetil celulosa sódica reticulada	3,70	61,10
	Estearato de magnesio	0,74	12,2
10	Capa de EFV		
	Efavirenz	36,36	600,00
	Celulosa microcristalina	7,97	131,50
	Carboximetil celulosa sódica reticulada	3,64	60,00
	Lauril sulfato sódico	0,73	12,00
15	Hidroxipropil celulosa	2,30	38,00
	Estearato de magnesio	0,52	8,50
	Total	100,0	1650,0

a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

20

Ejemplo 29

Se preparó una tableta de doble capa que comprende CVC, 3TC y EFV como agentes activos como se describe en el Ejemplo 28

salvo que el peso de la capa de EFV fue de 775 mg. La capa de CVC/3TC de la tableta se preparó con la composición concentrada del Ejemplo 20. Sin embargo, pueden usarse cualquiera de las combinaciones de CVC/3TC descritas anteriormente o variaciones relacionadas de forma similar en esta configuración de tableta STR. Las tabletas tuvieron una dureza mayor que 15 kP y una friabilidad menor que 0,8 % p/p. Las tabletas de capa doble resultantes tuvieron la composición mostrada en la Tabla 29.

10

Tabla 29 (Régimen de tableta única de CVC/EFV/3TC 2)

15

20

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Capa de CVC/3TC		
Mesilato de cenicriviroc	10,84	170,69 ^a
Lamivudina	19,05	300,00
Ácido fumárico	10,16	160,00
Celulosa microcristalina	6,10	96,01
Carboximetil celulosa sódica reticulada	3,88	61,10
Estearato de magnesio	0,77	12,2
Capa de EFV		
Efavirenz	38,09	600,00
Celulosa microcristalina	3,82	60,20
Carboximetil celulosa sódica reticulada	3,81	60,00

5	Lauril sulfato sódico	0,76	12,00
	Hidroxipropil celulosa	2,22	35,00
	Estearato de magnesio	0,50	7,80
	Total	100,0	1575,0

a. Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg.

10

Ejemplo 30

La biodisponibilidad absoluta de las tabletas de CVC/3TC/EFV de los Ejemplos 28-29 se midió en perros beagle en ayunas tratados previamente con pentagastrina y se comparó con la de las tabletas de agente único de CVC del Ejemplo 14. Todas las tabletas se redujeron para administrar una dosis constante de base libre de cenicriviroc 25 mg con la disminución proporcional correspondiente en lamivudina para administrar una dosis de 50 mg y en efavirenz para administrar una dosis de 100 mg. Los resultados de biodisponibilidad absoluta se resumen en la Tabla 30.

Tabla 30

Componente	Biodisponibilidad absoluta del CVC (%)	Biodisponibilidad absoluta de la 3TC (%)	Biodisponibilidad absoluta del EFV (%)
-------------------	---	---	---

5

En ayunas, tratamiento previo con pentagastrina (pH gástrico 1,0 - 2,5), n=5			
Tableta de CVC del Ejemplo 14 - Compactador de rodillos Vector TF-220 ^a	17,7	N/A	N/A
Ejemplo 28	5,9	81,3	16,5
Ejemplo 29	3,9	107	16,5

10

15

a. Dosis de cenicriviroc 50 mg

20 La información de biodisponibilidad absoluta muestra una reducción considerable en la exposición de CVC cuando se administra en presencia de efavirenz. El efavirenz es un inductor de la encima hepática CYP3A4 conocido y se mostró que el efavirenz aumenta el metabolismo del cenicriviroc en

humanos, lo que reduce, por lo tanto, la concentración en plasma de cenicriviroc en aproximadamente 2 veces.

Ejemplo 31

5

Las tabletas de los Ejemplos 28 y 29 se evaluaron para determinar el total de impurezas en condiciones de estabilidad acelerada mediante la exposición de las tabletas a un medio de 75 % de humedad relativa a 40 °C. Todas las tabletas se envasaron con un desecante en botellas de HDPE selladas por inducción. Como se resume en la Tabla 31, el total de impurezas de CVC no mostró un cambio significativo en 4 semanas de condiciones de almacenamiento acelerado. No se midieron impurezas de lamivudina en ninguno de los ejemplos como se mostró en la Tabla 31. Adicionalmente, la Tabla 17 no mostró ningún cambio significativo en productos de degradación de efavirenz.

Tabla 31

Tiempo (semanas)	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 28	Ejemplo 29
	Total de impurezas de CVC (%)	Total de impurezas de CVC (%)	Total de impurezas de 3TC (%)	Total de impurezas de 3TC (%)	Total de impurezas de EFV (%)	Total de impurezas de EFV (%)
0	1,3	1,2	BLQ	BLQ	0,1	0,1
4	1,3	1,3	BLQ	BLQ	0,2	0,2

BLQ - por debajo del límite de cuantificación ($< 0,05 \%$).

5

Ejemplo 32

Las tabletas de los Ejemplos 28-29 y las tabletas de los Ejemplos 17, 19 y 20 se evaluaron para determinar la resistencia y el contenido de agua en condiciones de estabilidad acelerada mediante la exposición de las tabletas empacadas a un medio de 75 % de humedad relativa a 40 °C. Tal como se resume en las Tablas 32-33 a continuación, no se observó ningún cambio significativo en la resistencia de CVC y 3TC en las tabletas de los Ejemplos 19 y 20 en las tabletas STR de los Ejemplos 28-29. Las tabletas de los Ejemplos 17 no mostraron ningún cambio significativo luego de 2 semanas, pero mostraron una disminución numérica en la resistencia de CVC y 3TC luego de 4 semanas. La evaluación adicional confirmó que esta reducción no fue significativa y surgió como un resultado de un artefacto en el método de evaluación analítico.

Tabla 32: Resistencia en condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR)

5	Tiempo (semanas)	Ejemplo 17 n=5		Ejemplo 19 n=5		Ejemplo 20 n=5	
		3TC (% LC)	CVC (% LC)	3TC (% LC)	CVC	3TC (% LC)	CVC (% LC)
	0	100,0 ± 0,9	100,3 ± 4,2	99,9 ± 1,9	99,1 ± 2,2	96,4 ± 1,8	102,7 ± 1,9
	2	98,8 ± 1,4	97,6 ± 5,2	98,1 ± 1,6	98,6 ± 2,0	98,1 ± 1,1	98,0 ± 1,8
	4	95,8 ± 9,0	92,3 ± 5,5	100,4 ± 2,6	99,9 ± 3,0	100,5 ± 2,7	99,8 ± 4,0

Tabla 33: Resistencia en condiciones aceleradas (40 °C/75% HR)

15	Tiempo (semanas)	Ejemplo 28			Ejemplo 29		
		3TC (% LC)	EFV (% LC)	CVC	3TC (% LC)	EFV (% LC)	CVC
	0	98,5 ± 1,4	102,2 ± 0,7	97,4 ± 1,4	97,0 ± 1,9	101,7 ± 0,9	98,8 ± 1,7
	4	98,9 ± 1,2	101,2 ± 0,4	101,9 ± 2,4	98,5 ± 1,1	101,2 ± 0,5	102,2 ± 1,3

La Tabla 34 muestra que no se observó un cambio significativo en el contenido de agua como se determinó por Karl Fischer para ninguna de las tabletas CVC/3TC de los Ejemplos 17, 19 y 20 y las tabletas STR de los Ejemplos 28-29 luego de 4 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR.

Tabla 34: Contenido de agua en condiciones aceleradas
(40 °C/75% HR)

5		T = 0		T = 2 semanas		T = 4 semanas	
	Muestra	% de agua	Promedio	% de agua	Promedio	% de agua	Promedio
	Ejemplo 17	0,4631	0,48	0,3745	0,43	0,3949	0,44
		0,4884		0,4796		0,4815	
	Ejemplo 19	0,8434	0,85	0,7978	0,84	0,8538	0,85
10		0,8629		0,8889		0,8502	
15	Ejemplo 20	0,4173	0,42	0,3975	0,42	0,3920	0,39
		0,4288		0,4350		0,3945	
	Ejemplo 28	0,4650	0,49			0,4323	0,47
		0,5124				0,5017	
	Ejemplo 29	0,3423	0,37			0,3763	0,38
		0,3991				0,3817	
20		1,1898		1,1280		1,2239	

Las tabletas de los Ejemplos 17, 19 y 20 se evaluaron para determinar la disolución luego de 9 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR. No se observó un cambio significativo en el

perfil de disolución para 3TC y CVC durante 9 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR.

Las tabletas de los Ejemplos 28-29 también se evaluaron para
5 determinar la disolución luego de 4 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR. Los datos se resumen en las Figuras 13-14.

Ejemplo 33

10 Las tabletas de los Ejemplos 17, 19 y 20 también se evaluaron para determinar la formación de sustancias relacionadas luego de 9 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR. Para esta evaluación, se colocó una tableta única del Ejemplo 17 en un
matraz de 100 ml, se agregaron agua MiliQ 5 ml, se colocó el
15 matraz en un agitador durante 30 minutos a 200 rpm seguido de la adición de 65 ml de metanol. El matraz se colocó nuevamente en un agitador durante 30 minutos adicionales a 200 rpm y los contenidos se diluyeron a 100 ml con metanol. Para las tabletas de los Ejemplos 19 y 20, se preparó una
20 muestra de HPLC mediante la colocación de una tableta única en un matraz de 500 ml, se agregó agua MiliQ 25 ml, el matraz se colocó en un agitador durante 30 minutos a 200 rpm, se agregaron 325 ml de metanol, el matraz se colocó en un agitador durante 30 minutos adicionales a 200 rpm y los

contenidos se diluyeron hasta 500 ml utilizando metanol. Las muestras se analizaron para determinar la formación de sustancias relacionadas utilizando un HPLC. Las sustancias relacionadas con CVC aumentaron de < LOQ (0,05 %) a 5 aproximadamente 0,2 % luego de 9 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR. No se observaron sustancias relacionadas con 3TC a niveles mayores que LOQ (0,05 %) luego de 9 semanas de almacenamiento a 40 °C/75 % HR.

10 Los parámetros del método de HPLC de sustancias relacionadas se enumeran en la tabla a continuación:

Tabla 35

Parámetros del instrumento	Descripción		
Columna	Waters XSelect HSS PFP, 3.5µm, 4.6 x 150 mm		
Detección	CVC: 293nm 3TC: 270nm		
Temperatura de columna	30 °C		
Velocidad de flujo	0.8 mL/min		
Volumen de inyección	3TC: 10 µL CVC: 20µL		
Lavado de la aguja	Vial LC abierto que contiene ≥ 1.5 mL de 90/10 ACN/ agua		
Tiempo de ejecución	105 minutos;		
Fase móvil (MP)	A Acetato de amonio 10mM en agua MilliQ ; pH 5.5		
	B 95/5 metanol / acetonitrilo		
Gradiente de la fase móvil	Tiempo (minutos)	% A	% B
	0	97	3
	5	97	65
	50	30	70
	65	30	70
	80	20	80
	100	20	80
	101	97	3
	105	97	3

Ejemplo 34

5 El perfil farmacocinético de las tabletas del Ejemplo 28 (que
 contenían una combinación de cenicriviroc, 3TC y EFV) se
 evaluó en perros beagle tratados previamente con
 pentagastrina, en ayunas. Todas las tabletas se redujeron
 para administrar una dosis constante de CVC 25 mg, 3TC 50 mg
 10 y EFV 100 mg. Los resultados se resumen en la Tabla 36.

Tabla 36

ID del perro	Dosis		C _{máx}	T _{máx}	AUC _{última}	AUC _{INF}	%	T _{1/2}	MRT _{última}
	(mg/pe rro)	Dosis (mg/kg)	(ng/m L)	(hr)	(ng/mL* hr)	(ng/mL* hr)	AUCextra	(hr)	(hr)
D101	25,0	2,68	83,8	2,00	563	599	6,07	5,91	7,17
D103	25,0	2,71	74,5	2,00	371	384	3,24	5,04	5,98
D104	25,0	2,27	4,88	2,00	19,5	23,3	16,1	2,35	3,85
D106	25,0	2,59	31,3	2,00	183	196	6,49	6,44	6,48
D108	25,0	2,58	32,9	2,00	193	197	1,97	4,28	5,76
Media	25,0	2,57	45,5	2,00	266	280	6,77	4,80	5,85
SD	0,00	0,172	32,9	0,00	207	219	5,55	1,60	1,24
% CV	0,00	6,70	72,3	0,00	78,0	78,4	81,9	33,3	21,2

Debe entenderse que mientras que la descripción anterior le proporciona a un experto en la técnica una guía suficiente para realizar, usar y poner en práctica la descripción, no se pretende que sea taxativa. Pueden realizarse varias modificaciones en esta descripción sin alejarse del alcance o espíritu de la descripción. Los expertos en la técnica pueden emplear dichas variaciones como sea adecuado y la descripción puede ponerse en práctica de otras formas que no sean las descritas específicamente en la presente. Por ejemplo, mientras que algunas modalidades se describieron con referencia a tipos específicos de ingredientes inactivos, tales como rellenos, desintegrantes y similares, un experto en la técnica reconocerá que también pueden usarse otros ingredientes inactivos para lograr resultados similares. Por consiguiente, la descripción incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada en las reivindicaciones adjuntas a la presente según permita la ley correspondiente. Adicionalmente, toda combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos se encuentra incluida en la descripción, salvo que se indique lo contrario en la presente o que lo contradiga claramente el contexto.

REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. Una composición que comprende cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico.
2. La composición de la reivindicación 1, el cenicriviroc o sal de este es mesilato de cenicriviroc.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde la relación de peso del cenicriviroc o sal de este con respecto al ácido fumárico es de alrededor de 7:10 a alrededor de 10:7 en función del peso del cenicriviroc libre.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la relación de peso del cenicriviroc o sal de este con respecto al ácido fumárico es de alrededor de 8:10 a alrededor de 10:8 en función del peso del cenicriviroc libre.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la relación de peso del cenicriviroc o sal de este con respecto al ácido fumárico es de alrededor de 9:10 a alrededor de 10:9 en función del peso del cenicriviroc libre.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la relación de peso del cenicriviroc o sal de este con respecto al ácido fumárico es de alrededor de 95:100 a alrededor de 100:95 en función del peso del cenicriviroc libre.

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el ácido fumárico está presente en una cantidad de alrededor de 15 % a alrededor de 40 % en peso de la composición.

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el ácido fumárico está presente en una cantidad de alrededor de 20 % a alrededor de 30 % en peso de la composición.

9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el ácido fumárico está presente en una cantidad de alrededor de 25 % en peso de la composición.

20

10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el cenicriviroc o sal de este está presente en una cantidad de alrededor de 15 % a alrededor de 40 % en peso de la composición en función del peso del cenicriviroc libre.

11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el cenicriviroc o sal de este está presente en una cantidad de alrededor de 20 % a alrededor de 30 % en peso de la composición en función del peso del cenicriviroc libre.

12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el cenicriviroc o sal de este está presente en una cantidad de 25 % en peso de la composición en función del peso del cenicriviroc libre.

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende adicionalmente uno o más rellenos.

14. La composición de la reivindicación 13, donde el uno o más rellenos se seleccionan de celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, celulosa, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, almidón y carbonato de calcio.

15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 13-14, donde el uno o más rellenos es celulosa microcristalina.

16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 13-15, donde la relación de peso del uno o más rellenos con

respecto al cenicriviroc o sal de este es de alrededor de 25:10 a alrededor de 10:8 en función del peso del cenicriviroc libre.

- 5 17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 13-16, donde la relación de peso del uno o más rellenos con respecto al cenicriviroc o sal de este es de alrededor de 20:10 a alrededor de 10:10 en función del peso del cenicriviroc libre.

10

18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 13-17, donde la relación de peso del uno o más rellenos con respecto al cenicriviroc o sal de este a alrededor de 15:10 en función del peso del cenicriviroc libre.

15

19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 13-18, donde uno o más rellenos se encuentran en una cantidad de alrededor de 25 % a alrededor de 55 % en peso de la composición.

20

20. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 13-19, donde uno o más rellenos se encuentran en una cantidad de alrededor de 30 % a alrededor de 50 % en peso de la composición.

21. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 13-20, donde uno o más rellenos se encuentran en una cantidad de a alrededor de 40 % en peso de la composición.

5

22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende adicionalmente uno o más desintegrantes.

23. La composición de la reivindicación 22, donde el uno o
10 más desintegrantes se selecciona de polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada y glicolato de almidón sódico.

24. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 22-
15 23, donde el uno o más desintegrantes es carboximetil celulosa sódica reticulada.

25. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 22-24, donde la relación de peso del uno o más desintegrantes
20 con respecto al cenicriviroc o sal de este es de alrededor de 10:100 a alrededor de 30:100 en función del peso del cenicriviroc libre.

26. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 22-

25, donde la relación de peso del uno o más desintegrantes con respecto al cenicriviroc o sal de este a alrededor de 25:100 en función del peso del cenicriviroc libre.

5 27. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 22-26, donde uno o más desintegrantes están presentes en una cantidad de alrededor de 2 % a alrededor de 10 % en peso de la composición.

10 28. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 22-27, donde uno o más desintegrantes están presentes en una cantidad de alrededor de 4 % a alrededor de 8 % en peso de la composición.

15 29. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 22-28, donde uno o más desintegrantes están presentes en una cantidad de a alrededor de 6 % en peso de la composición.

30. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-
20 29, que comprende adicionalmente uno o más lubricantes.

31. La composición de la reivindicación 30, donde el uno o más lubricantes se seleccionan de estearina, estearato de magnesio y ácido esteárico.

32. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 30-31, donde el uno o más lubricantes es estearato de magnesio.

5 33. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 30-32, donde uno o más lubricantes se encuentran en una cantidad de alrededor de 0,25 % a alrededor de 5 % en peso de la composición.

10 34. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 30-33, donde uno o más lubricantes se encuentran en una cantidad de alrededor de 0,75 % a alrededor de 3 % en peso de la composición.

15 35. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 30-34, donde uno o más lubricantes se encuentran en una cantidad de a alrededor de 1,25 % en peso de la composición.

20 36. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, donde la composición es sustancialmente similar a la de la Tabla 3a.

37. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, donde la composición es sustancialmente similar a la de

la Tabla 3b.

38. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, donde la composición se produce mediante un proceso que
5 implica granulación seca.

39. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-38, donde la composición tiene un contenido de agua de no más de 4 % en peso después de aproximadamente seis semanas de
10 exposición a alrededor de 40 °C a una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

40. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, donde la composición tiene un contenido de agua de no más de 2 % en peso después de alrededor de seis semanas de
15 exposición a alrededor de 40 °C a una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

20

41. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, donde la composición tiene un nivel de impurezas y degradante de no más de alrededor de 2,5 % después de alrededor de 12 semanas de exposición a alrededor de 40 °C a

una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

42. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-
5 41, donde la composición tiene un nivel de impurezas y degradante de no más de alrededor de 1,5 % después de alrededor de 12 semanas de exposición a alrededor de 40 °C a una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

10

43. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-
42, donde el cenicriviroc o una sal de este tiene una biodisponibilidad media absoluta luego de la administración oral que es sustancialmente similar a la biodisponibilidad
15 media absoluta del cenicriviroc o sal de este en una solución luego de la administración oral.

44. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-
42, que exhibe una AUC de cenicriviroc que es de alrededor de
20 200 % o superior que la AUC de cenicriviroc exhibida por una formulación sólida de referencia seguida de administración oral.

45. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-

42, que exhibe una $C_{\text{máx}}$ de cenicriviroc que es de alrededor de 50 % o superior que la $C_{\text{máx}}$ de cenicriviroc exhibida por una formulación sólida de referencia seguida de administración oral.

5

46. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

10 47. La composición de la reivindicación 46, donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos es uno o más fármacos antirretrovirales adicionales que se seleccionan de antagonistas del receptor CCR5, inhibidores de la entrada, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido,
15 inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótido, inhibidores de transcriptasa inversa que no es nucleósido, inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa e inhibidores de la maduración.

20 48. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 46-47, donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales se seleccionan de maraviroc, lamivudina, efavirenz, raltegravir, vivecon, bevirimat, interferón alfa, zidovudina, abacavir, lopinavir, ritonavir, tenofovir,

disoproxilo de tenofovir, profármacos de tenofovir, emtricitabina, elvitegravir, cobicistat darunavir, atazanavir, rilpivirina y dolutegravir.

5 49. La composición de la reivindicación 48 que comprende: cenicriviroc o una sal de este, y ácido fumárico; y lamivudina.

50. La composición de la reivindicación, 49 el cenicriviroc
10 o sal de este es mesilato de cenicriviroc.

51. La composición de la reivindicación 49 o 50, donde la relación de peso del cenicriviroc o sal de este con respecto a la lamivudina es de alrededor de 1:15 a alrededor de 1:1 en
15 función del peso del cenicriviroc libre.

52. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-51, donde la relación de peso del cenicriviroc o sal de este con respecto al lamivudina es de alrededor de 1:12 a
20 alrededor de 2:3 en función del peso del cenicriviroc libre.

53. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-52, donde la relación de peso del cenicriviroc o sal de este con respecto al lamivudina es de alrededor de 1:12; alrededor

de 1:4; o a alrededor de 1:2 en función del peso del cenicriviroc libre.

54. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-
5 53, donde la lamivudina se encuentra en una cantidad de
alrededor de 25 % a alrededor de 65 % en peso de la
composición.

55. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-
10 54, donde la lamivudina se encuentra en una cantidad de
alrededor de 30 % a alrededor de 60 % en peso de la
composición.

56. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-
15 55, donde la lamivudina se encuentra en una cantidad de
alrededor de 31,6 %; alrededor de 33,3 %; alrededor de 37,5
%; alrededor de 40,0 %; alrededor de 46,2 % a alrededor de 60
% en peso de la composición.

20 57. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-
56, que comprende
alrededor de 15,8 % de cenicriviroc o una sal de este y
alrededor de 31,6 % de lamivudina;
alrededor de 16,7 % de cenicriviroc o una sal de este y

alrededor de 33,3 % de lamivudina;
alrededor de 18,8 % de cenicriviroc o una sal de este y
alrededor de 37,5 % de lamivudina;
alrededor de 20 % de cenicriviroc o una sal de este y
5 alrededor de 40,0 % de lamivudina;
alrededor de 11,5 % de cenicriviroc o una sal de este y
alrededor de 46,2 % de lamivudina; o
alrededor de 5 % de cenicriviroc o una sal de este y
alrededor de 60 % de lamivudina en peso de la composición y
10 en función del peso del cenicriviroc libre.

58. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-57, que comprende adicionalmente uno o más rellenos.

15 59. La composición de la reivindicación 58, donde el uno o más rellenos se seleccionan de celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, celulosa, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, almidón y carbonato de calcio.

20 60. La composición de la reivindicación 58 o 59, donde el uno o más rellenos es celulosa microcristalina.

61. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 58-60, donde la relación de peso del uno o más rellenos con

respecto al cenicriviroc o sal de este es de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5 en función del peso del cenicriviroc libre.

5 62. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 58-
61, donde la relación de peso del uno o más rellenos con
respecto al cenicriviroc o sal de este es de alrededor de 1:4
a alrededor de 1:5; o alrededor de 2:3 a alrededor de 1:2: o
alrededor de 2:1 a alrededor de 4:3; o alrededor de 5:1 a
10 alrededor de 5:2 en función del peso del cenicriviroc libre.

63. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 58-
62, donde uno o más rellenos están presentes en una cantidad
de alrededor de 5 % a alrededor de 30 % en peso de la
15 composición.

64. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 58-
63, donde el uno o más rellenos están presentes en una
cantidad de alrededor de 5,8 %; alrededor de 6,6 %; alrededor
20 de 12 %; alrededor de 20,5 %; alrededor de 22,2 %; alrededor
de 23,4 %; o alrededor de 24,8 % en peso de la composición.

65. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 58-
64, que comprende

alrededor de 15,8 % de cenicriviroc o una sal de este y
alrededor de 31,6 % de lamivudina , y 24,8 % de uno o más
rellenos .

alrededor de 16,7 % de cenicriviroc o una sal de este al y
5 alrededor de 33,3 % de lamivudina al, y 23,4 % de uno o más
rellenos .

alrededor de 18,8 % de cenicriviroc o una sal de este y
alrededor de 37,5 % de lamivudina, y 12,0 % de uno o más
rellenos .

10 alrededor de 20 % de cenicriviroc o una sal de este y
alrededor de 40,0 % de lamivudina al, y 5,8 % de uno o más
rellenos

alrededor de 20 % de cenicriviroc o una sal de este y
alrededor de 40,0 % de lamivudina al, y al 6,6 % de uno o más
15 rellenos.

alrededor de 11,5 % de cenicriviroc o una sal de este y
alrededor de 46,2 % de lamivudina al, y 20,5 % de uno o más
rellenos al; o

alrededor de 5 % de cenicriviroc o una sal de este ,
20 alrededor de 60 % de lamivudina de y 22,2 % de uno o más
rellenos en peso de la composición y en función del peso del
cenicriviroc libre.

66. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-

65, que comprende adicionalmente uno o más desintegrantes.

67. La composición de la reivindicación 66, donde el uno o más desintegrantes se seleccionan de polivinilpirrolidona
5 reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada y glicolato de almidón sódico.

68. La composición de la reivindicación 66 o 67, donde el uno o más desintegrantes es carboximetil celulosa sódica
10 reticulada.

69. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 66-68, donde la relación de peso del uno o más desintegrantes con respecto al cenicriviroc o sal de este es de alrededor de
15 1:4 a alrededor de 3:2 en función del peso del cenicriviroc libre.

70. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 66-69, donde la relación de peso del uno o más desintegrantes con respecto al cenicriviroc o sal de este es de alrededor de
20 1:3; alrededor de 2:5; alrededor de 1:2; o alrededor de 1:1 en función del peso del cenicriviroc libre.

71. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 66-

70, donde uno o más desintegrantes están presentes en una cantidad de alrededor de 3 % a alrededor de 9 % en peso de la composición.

5 72. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-71, que comprende adicionalmente uno o más lubricantes.

73. La composición de la reivindicación 72, donde el uno o más lubricantes se seleccionan de estearina, estearato de
10 magnesio y ácido esteárico.

74. La composición de la reivindicación 72 o 73, donde el uno o más lubricantes es estearato de magnesio.

15 75. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 72-74, donde uno o más lubricantes están presentes en una cantidad de alrededor de 0,5 % a alrededor de 4 % en peso de la composición.

20 76. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-75, la composición es sustancialmente similar a la de la Tabla 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24.

77. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-

76, donde la composición tiene un contenido de agua de no más de 4,0% en peso después de alrededor de cuatro semanas de exposición a alrededor de 40 °C a una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un
5 desecante en un recipiente.

78. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-77, donde la composición tiene un contenido de agua de no más de 2,0 % en peso después de alrededor de cuatro semanas de
10 exposición a alrededor de 40 °C a una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

79. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-
15 78, donde la composición tiene un nivel de impurezas y degradante de no más de alrededor de 4,0% después de alrededor de 9 semanas de exposición a alrededor de 40 °C a una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

20

80. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-79, donde la composición tiene un nivel de impurezas y degradante de no más de alrededor de 2,0 % después de alrededor de 9 semanas de exposición a alrededor de 40 °C a

una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

81. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 49-
5 80, que comprende además efavirenz.

82. La composición de la reivindicación 81, donde la
relación de peso entre el cenicriviroc o sal de este,
lamivudina y efavirenz es de alrededor de 1:2:4 en función
10 del peso del cenicriviroc libre.

83. La composición de la reivindicación 81 o 82, que
comprende
alrededor de 10,3 % de cenicriviroc o una sal de este ,
15 alrededor de 18,2 % de lamivudina y alrededor de 36,4 % de
efavirenz ; o
alrededor de 9,5 % de cenicriviroc o una sal de este ,
alrededor de 19,1 % de lamivudina y 38,1 % de efivarenz en
peso de la composición y en función del peso del cenicriviroc
20 libre.

84. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 81-
83, donde la composición es sustancialmente similar a la de
la Tabla 28 o 29.

85. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 81-84, donde la composición tiene un contenido de agua de no más de 4,0 % en peso después de alrededor de cuatro semanas de
5 exposición a alrededor de 40 °C a una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

86. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 81-
10 84, donde la composición tiene un contenido de agua de no más de 2,0 % en peso después de alrededor de cuatro semanas de exposición a alrededor de 40 °C a una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

15

87. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 81-84, donde la composición tiene un nivel de impurezas y degradante de no más de alrededor de 4,0 % después de
alrededor de 9 semanas de exposición a alrededor de 40 °C a
20 una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

88. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 81-84, donde la composición tiene un nivel de impurezas y

degradante de no más de alrededor de 2,0 % después de alrededor de 9 semanas de exposición a alrededor de 40 °C a una humedad relativa de alrededor de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.

5

89. Una formulación farmacéutica que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-88.

90. La formulación de la reivindicación 89, donde la
10 composición en la formulación se encuentra en la forma de un granulado.

91. La formulación de la reivindicación 89 o 90, donde la
composición en la formulación se encuentra en forma de una
15 cápsula.

92. La formulación de la reivindicación 89 o 90, donde la
composición en la formulación se encuentra en forma de una
sachet.

20

93. La formulación de la reivindicación 89 o 90, donde la
composición en la formulación es una tableta o un componente
de una tableta.

94. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 89-93, que comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente inactivos.

5 95. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 89-94, donde la composición se encuentra en una o más capas de una tableta de múltiples capas.

96. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 89-10 94, donde la composición se encuentra en una tableta de capa única.

97. La formulación de la reivindicación 95, donde la composición se encuentra en una tableta con doble capa que 15 comprende un núcleo único y una capa externa al núcleo único.

98. La formulación de la reivindicación 97, donde el cenicriviroc o sal de este y ácido fumárico se encuentran presentes en el núcleo; y la lamivudina se encuentra presente 20 en la capa externa al núcleo único.

99. La formulación de la reivindicación 97, donde el cenicriviroc o sal de este, y la lamivudina se encuentran presentes en el núcleo; y el efavirenz se encuentra presente

en la capa externa al núcleo único.

100. Una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 89-99, donde la formulación es sustancialmente similar a la
5 de la Tabla 3a, 36, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 28 o 29.

101. Una tableta que tiene una composición sustancialmente similar a la de la Tabla 3a, 36, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 28 o 29.

10

102. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 89-100, o una tableta de la reivindicación 101, que es un sustrato recubierto.

15

103. Un método para preparar una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 89-100, o una tableta de la reivindicación 101, el método comprende:

20 mezclar el cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico para formar una mezcla; y
 someter la mezcla a granulación seca.

104. El método de la reivindicación 103, donde el

cenicriviroc o sal de este es mesilato de cenicriviroc.

105. El método de la reivindicación 103 o 104, que comprende
adicionalmente mezclar uno o más rellenos con el cenicriviroc
5 o una sal de este y ácido fumárico para formar la mezcla.

106. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-105,
donde el uno o más rellenos se seleccionan de celulosa
microcristalina, fosfato de calcio dibásico, celulosa,
10 lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, almidón y carbonato de
calcio.

107. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-106,
donde el uno o más rellenos es celulosa microcristalina.

15

108. El método de la reivindicación 103-107, que comprende
adicionalmente mezclar uno o más desintegrantes con el
cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico para formar
la mezcla.

20

109. El método de la reivindicación 108, donde el uno o más
desintegrantes se selecciona de polivinilpirrolidona
reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada y
glicolato de almidón sódico.

110. El método de la reivindicación 108 o 109, donde el uno o más desintegrantes es carboximetil celulosa sódica reticulada.

5

111. El método de la reivindicación 103-110, que comprende adicionalmente mezclar uno o más lubricantes con el cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico para formar la mezcla.

10

112. El método de la reivindicación 111, donde el uno o más lubricantes se seleccionan de estearina, estearato de magnesio y ácido esteárico.

15 113. El método de la reivindicación 111 o 112, donde el uno o más lubricantes es estearato de magnesio.

114. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-113, que comprende adicionalmente comprimir la mezcla sometida a
20 granulación seca en una tableta.

115. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-113, que comprende además rellenar una cápsula con la mezcla sometida a granulación seca.

116. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-114, que comprende adicionalmente mezclar la mezcla sometida a granulación seca con uno o más materiales extragranulares.

5

117. El método de la reivindicación 116, donde el uno o más materiales extragranulares es uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

10 118. El método de la reivindicación 117, donde el uno o más materiales extragranulares adicionales es uno o más agentes antirretrovirales adicionales.

119. El método de la reivindicación 118, donde el uno o más
15 fármacos antirretrovirales adicionales se seleccionan de antagonistas del receptor CCR5, inhibidores de la entrada, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótido, inhibidores de transcriptasa inversa que no es nucleósido,
20 inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa e inhibidores de la maduración.

120. El método de las reivindicaciones 118 o 119, donde el uno o más agentes antirretrovirales adicionales se

seleccionan de maraviroc, lamivudina, efavirenz, raltegravir, vivecon, bevirimat, interferón alfa, zidovudina, abacavir, lopinavir, ritonavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, profármacos de tenofovir, emtricitabina, elvitegravir, 5 cobicistat darunavir, atazanavir, rilpivirina y dolutegravir.

121. El método de la reivindicación 118, donde el agente farmacéuticamente activo adicional es lamivudina.

10 122. El método de la reivindicación 118, donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales son lamivudina y efavirenz.

123. El método de la reivindicación 117, donde el uno o más 15 agentes farmacéuticamente activos adicionales son uno o más agentes supresores del sistema inmunitario.

124. El método de cualquiera de las reivindicaciones 117 o 123, donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos 20 adicionales se seleccionan del grupo que consiste en ciclosporina, tacrolimus, prednisolona, hidrocortisona, sirolimus, everolimus, azatioprina, ácido micofenólico, metotrexato, basiliximab, daclizumab, rituximab, globulina antitimocítica y globulina antilinfocítica.

125. El método de cualquiera de las reivindicaciones 117 o 123-124, donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en
5 tacrolimus y metotrexato.

126. Un método para administrar el cenicriviroc o una sal de este a un sujeto que comprende administrar una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, una formulación de
10 cualquiera de las reivindicaciones 89-100, una tableta de la reivindicaciones 101, o una composición producida por el método de cualquiera de las reivindicaciones 111-125 a un sujeto.

15 127. Un método para tratar una enfermedad, afección o trastorno a un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, una formulación de cualquiera de las reivindicaciones 89-100, una tableta de la
20 reivindicaciones 101, o una composición producida por el método de cualquiera de las reivindicaciones 111-125 a un sujeto.

128. El método de la reivindicación 127, donde la enfermedad,

afección o trastorno es una infección viral.

129. El método de la reivindicación 127 o 128, donde la enfermedad, afección o trastorno es una infección retroviral.

5

130. El método de cualquiera de las reivindicaciones 127-129, donde la enfermedad, afección o trastorno es hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana o un virus sarcoma.

10 131. El método de cualquiera de las reivindicaciones 127-130, donde la enfermedad, afección o trastorno es el virus de la inmunodeficiencia humana.

132. El método de la reivindicación 127, donde la enfermedad,
15 trastorno o afección es una inflamación.

133. El método de cualquiera de las reivindicaciones 127 o 132, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad injerto contra huésped, inflamación diabética o
20 inflamación cardiovascular.

134. El método de cualquiera de las reivindicaciones 127 o 132-133, donde la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad injerto contra huésped o profilaxis de esta.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JULY 25, 2013

PTAS

COOLEY LLP
1299 PENNSYLVANIA AVE NW, SUITE 700
ATTN: EMILY WAGNER
WASHINGTON, DC 20004

502432592

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 07/24/2013

REEL/FRAME: 030870/0409
NUMBER OF PAGES: 6

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: TOBI-004/00US 317395-2082

ASSIGNOR:
MENNING, MARK MICHAEL

DOC DATE: 06/27/2013

ASSIGNOR:
DALZIEL, SEAN MARK

DOC DATE: 06/27/2013

ASSIGNEE:
TOBIRA THERAPEUTICS, INC.
400 OYSTER POINT BOULEVARD
SUITE 525
SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94080

APPLICATION NUMBER: 61823766

FILING DATE: 05/15/2013

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: CENICRIVIROC COMPOSITIONS AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT

WHEREAS, we

Name	Mailing Address	
Mark Michael Menning	1600 Webster Street, Unit 408, San Francisco, California 94115	; and
Sean Mark Dalziel	400 Beale Street, Apt. 1901, San Francisco, California 94105	;

(each referred to as "Assignor") have made an invention(s) (the "Invention(s)") set forth in an application entitled CENICRIVIROC COMPOSITIONS AND METHODS OF MAKING THE SAME, for which a U.S. provisional patent application was filed on May 15, 2013 and bearing Application No. 61/823,766;

WHEREAS, Tobira Therapeutics, Inc., a corporation duly organized under and pursuant to the laws of Delaware, and having its principal place of business at 400 Oyster Point Boulevard, Suite 525, South San Francisco, California 94080 (the "Assignee"), is desirous of acquiring the entire right, title, and interest in: the Invention(s); the application(s) for patent identified above; the right to file applications for patent of the United States or other countries on the Invention(s); any application(s) for patent of the United States or other countries claiming priority to these application(s); any provisional or other right to recover damages, including royalties, for prior infringements of these applications; and any patent of the United States or other countries that may be granted therefor or thereon.

NOW, THEREFORE, for good and sufficient consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, and to the extent that the Assignor has not done so already via a prior agreement with the Assignee, or if the Assignor has already done so via a prior agreement with the Assignee then in confirmation of any obligation to do so in said prior agreement, the Assignor has sold, assigned, transferred, and set over, and by these presents does sell, assign, transfer, and set over, unto the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns, the Assignor's entire right, title, and interest in:

- (a) the Invention(s);
- (b) the application(s) for patent identified above;
- (c) the right to file applications for patent of the United States or other countries on the Invention(s), including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property and under the Patent Cooperation Treaty;

(d) any application(s) for patent of the United States or other countries claiming the Invention(s);

(e) any application(s) for patent of the United States or other countries claiming priority to the application(s) for patent identified above or any application(s) for patent claiming the Invention(s), including any division(s), continuation(s), and continuation(s)-in-part; and

(f) any provisional or other right to recover damages, including royalties, for prior infringements of any application for patent identified in the preceding paragraphs (b)-(e); and

(g) any patent(s) of the United States or other countries that may be granted for or on any application for patent identified in the preceding paragraphs (b) – (e), including any reissue(s) and extension(s) of said patent(s).

The above-granted rights, titles, and interests are to be held and enjoyed by the Assignee, for its own use and behalf and the use and behalf of its successors, legal representatives, and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by the Assignor had this sale and assignment not been made.

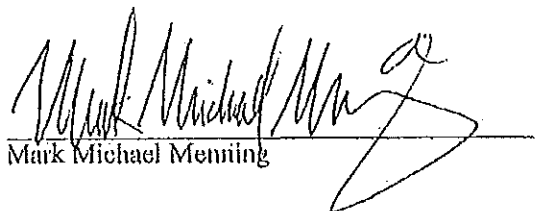
The Assignor hereby represents to the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns, that, at the time of execution and delivery of these presents, or if applicable, at such time said prior agreement was executed, the Assignor is a lawful owner of an undivided interest in the entire right, title, and interest in and to the Invention(s), that the Invention(s) are unencumbered, except, if applicable, by obligation to assign in accordance with said prior agreement, and that the Assignor has good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner set forth herein.

The Assignor hereby covenants and agrees to and with the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns, that the Assignor will sign all papers and documents, take all lawful oaths, and do all acts necessary or required to be done in connection with any and all proceedings for the procurement, maintenance, enforcement and defense of the Invention(s), said applications, and said patents, including interference proceedings, without charge to the Assignor, its successors, legal representatives, and assigns, but at the cost and expense of the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns.

The Assignor hereby requests the Commissioner of Patents to issue said patents of the United States to the Assignee for the sole use and behalf of the Assignee, its successors, legal representatives, and assigns.

27 JUNE 2013

Date


Mark Michael Menning

State of California

County of San Mateo

On June 27, 2013, before me, Felicia D. Kutz, Notary,
(Here insert name and title of the officer)
personally appeared Mark Michael Menning,

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Felicia D. Kutz



(Notary Seal)

27 Jun 2013

Date


Sean Mark Dalziel

State of California

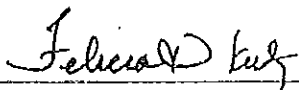
County of San Mateo

On June 27, 2013, before me, Felicia D. Kutz, Notary,
(Here insert name and title of the officer)
personally appeared Sean Mark Dalziel,

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.





(Notary Seal)

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUB SECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL
DIRECTOR DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Julio 25, 2013

PTAS

COOLEY LLP
1229 PENNSYLVANIA AVE NW, SUITE 700
ATN.: EMILY WAGNER
WASHINGTON, DC 20004

502432592

LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS
AVISO DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA MICROFILMADA SE ENCUENTRA A DISPOSICIÓN EN LA SALA DE BUSQUEDAS DE CESIONES EN EL NÚMERO DE RIEL Y MARCO ABAJO REFERENCIADO.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE AVISO. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTE AVISO DE INSCRIPCION REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE CESIONES DE PATENTES Y MARCAS. SI LLEGARE A ENCINTRAR CUALQUIER ERROR O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTE AVISO, PUEDE CONTACTAR AL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTE AVISO AL 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE UNA SOLICITUD PARA CORRECCIÓN A: OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS, PARADA DE CORREO: SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIÓN, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE INSCRIPCIÓN: 07/24/2013

RIEL/MARCO: 030870/040

NÚMERO DE PÁGINAS: 6

MEMORIAL: CESION DEL INTERES DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA DETALLES)

EXPEDIENTE NÚMERO: TOBI-004/ 00US 317395-2082

CEDENTE:

MENNING, MARK MICHAEL

FECHA DOC: 06/27/2013

CEDENTE:

DALZIEL, SEAN MARK

FECHA DOC: 06/27/2013

CESIONARIO:

TOBIRA THERAPEUTICS, INC..
400 OYSTER POINT BOULEVARD

SUITE 525
SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94080

NÚMERO DE SOLICITUD: 61823766

FECHA DE PRESENTACIÓN: 05/15/013

NÚMERO DE PATENTE:

FECHA EXPEDICIÓN:

TÍTULO: COMPOSICIONES DE CENICRIVIROC Y METODOS PARA LA REALIZACIÓN Y USO
DEL MISMO

SUCURSAL SERVICIOS CESIONES
DIVISION REGISTROS PUBLICOS

Expediente de Abogado No. TOBI-004/ US 317395-2082

PATENTE

CESIÓN

POR CUANTO, nosotros

Nombre	Dirección Postal	
Mark Michael Menning	1600 Webster Street, Unit 408 San Francisco, California 94115	y
Sean Mark Dalziel	400 Beale Street, Apt. 1901 San Francisco, California 94105	

(cada uno referido como el "Cedente") hemos realizado una(s) invención(es) (La(s) "Invención(es)" establecida en una solicitud titulada **COMPOSICIONES DE CENICRIVIROC Y METODOS PARA LA REALIZACIÓN Y USO DEL MISMO**, para la cual se presentó una Solicitud de patente provisional de los Estados Unidos el 15 de Mayo de 2013 con el Número de Solicitud 61/823,766;

POR CUANTO, Tobira Therapeutics, Inc., una sociedad organizada bajo y de conformidad con las leyes de Delaware, y teniendo su lugar principal de negocios en 400 Oyster Point Boulevard, Suite 525, South San Francisco, California 94080 (el "Cesionario"), tiene el deseo de adquirir el completo derecho, título e interés en: la invención; la solicitud arriba identificada; el derecho a presentar solicitudes para patentes de los Estados Unidos u otros países sobre la Invención; cualesquiera solicitudes para patentes de los Estados Unidos u otros países reivindicando prioridad para estas solicitudes; cualesquiera derechos provisionales u toros para recuperar perjuicios, incluyendo regalías, por infracciones previas de estas solicitudes; y cualesquiera patentes de los Estados Unidos u otros países que puedan ser otorgadas sobre ellas o para ellas.

AHORA, POR CONSIGUIENTE, por una buena y suficiente contraprestación, cuyo recibo se reconoce por el presente, y en la medida que el Cedente no lo haya hecho antes a través de un acuerdo previo con el Cesionario, o si el Cedente ya lo ha hecho a través de un acuerdo previo con el Cesionario, entonces en confirmación de cualquier obligación para hacerlo en dicho acuerdo previo, el

Cedente ha vendido, cedido, transferido, traspasado, y por medio de este instrumento vende, cede, transfiere y traspasa al cesionario, a sus sucesores, a sus representantes legales y a sus cesionarios, el completo derecho, título e interés del Cedente en:

- (a) la invención;
- (b) la solicitud para patente arriba identificada;
- (c) el derecho para presentar solicitudes para patente en los Estados Unidos u otros países sobre la invención, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial y bajo el Tratado de Cooperación de Patentes;
- (d) cualquier solicitud para patente de los Estados Unidos y otros países reivindicando la Invención;
- (e) cualquier solicitud para patente de los Estados Unidos u otros países reivindicando prioridad para las solicitudes de patente arriba identificadas o cualquier solicitud para patente reivindicando la Invención, incluyendo cualquier división, continuación o continuación en parte; y
- (f) cualquier derecho provisional u otro para recuperar perjuicios, incluyendo regalías, por infracciones previas de cualquier solicitud de patente identificada en los párrafos precedentes (b)-(e); y
- (g) cualquier patente de los Estados Unidos u otros países que pueda ser otorgada por o sobre cualquier solicitud para patente identificada en los párrafos precedentes (b)-(e), incluyendo cualesquiera re-expediciones o prorrogas de las mencionadas patentes.

Los derechos, títulos e intereses antes otorgados son para ser poseídos y disfrutados por el Cesionario, para su propio uso y disfrute y para el uso y disfrute de sus sucesores, sus representantes legales y sus cesionarios, que al momento de la suscripción y la entrega del presente instrumento, o si fuere aplicable, en tal momento dicho acuerdo previo fue suscrito, el Cedente fuera el propietario lícito de un interés indivisible en el completo derecho, título e interés en y para la Invención, que la Invención esté gravada, excepto, si fuere aplicable, mediante una obligación para ceder de acuerdo con el mencionado acuerdo previo, y que el Cedente tenga el derecho bueno y completo y la capacidad legal para vender y traspasar el mismo de la manera aquí establecida.

El Cedente por el presente declara y acuerda para y con el Cesionario, con sus sucesores, con sus representantes legales y con sus cesionarios, que el Cedente firmará todos los papeles y documentos, tomará todos los juramentos legales, y realizará todos los actos requeridos o necesarios para ser realizados en relación con cualesquiera y todos los procesos para la obtención, mantenimiento, cumplimiento y defensa de la Invención, las mencionadas solicitudes y las mencionadas patentes, incluyendo procesos de interferencia, sin cargo para el Cedente, para sus sucesores, para sus representantes legales y para sus cesionarios, pero al costo y gasto del Cesionario; de sus sucesores, de sus representantes legales y de sus cesionarios.

El Cedente por el presente solicita al Comisionado de Patentes expedir las mencionadas patentes de los Estados Unidos al Cesionario para el único uso y disfrute del Cesionario, de sus sucesores, de sus representantes legales y de sus cesionarios.

27 de Junio de 2013
Fecha

(Firmado)
Mark Michael Menning

Estado de California
Condado de San Mateo

El 27 de Junio de 2013, ante mí, Felicia D. Kutz, Notario, (Inserte aquí el nombre y Cargo del Funcionario), compareció personalmente Mark Michael Menning, quien presentó pruebas basadas en evidencia suficiente quien es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su calidad de autorizado y que por su firma sobre el instrumento la persona o la entidad a nombre de quien la persona actúa suscribió el instrumento.

Certifico bajo PENALIDAD DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

DA FE mi firma y sello oficial.

(Firmado)

(Sello a Tinta: Felicia D. Kutz, Comisión No. 1892389, Notario Público de California,
Condado de San Francisco, Mi comisión expira el 12 de Junio de 2014.

27 de Junio de 2013
Fecha

(Firmado)
Sean Mark Dalziel

Estado de California
Condado de San Mateo

El 27 de Junio de 2013, ante mí, Felicia D. Kutz, Notario, (Inserte aquí el nombre y Cargo del Funcionario), compareció personalmente Sean Mark Dalziel, quien presentó pruebas basadas en evidencia suficiente quien es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él suscribió el mismo en su calidad de autorizado y que por su firma sobre el instrumento la persona o la entidad a nombre de quien la persona actúa suscribió el instrumento.

Certifico bajo PENALIDAD DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

DA FE mi firma y sello oficial.

Firma: (Firmado) _____

(Sello a Tinta: Felicia D. Kutz, Comisión No. 1892389, Notario Público de California,
Condado de San Francisco, Mi comisión expira el 12 de Junio de 2014

Traducción del inglés
COLO 22393 841 001 4 - Id. 427061

RESUMEN

La presente descripción se relaciona con composiciones
5 farmacéuticas que contienen cenicriviroc o una sal de este y
opcionalmente uno o más agentes farmacéuticamente activos
adicionales, métodos para la preparación de estos y su uso en
tratamientos de enfermedades o afecciones, particularmente
virus tales como el virus de la inmunodeficiencia humana
10 (VIH).

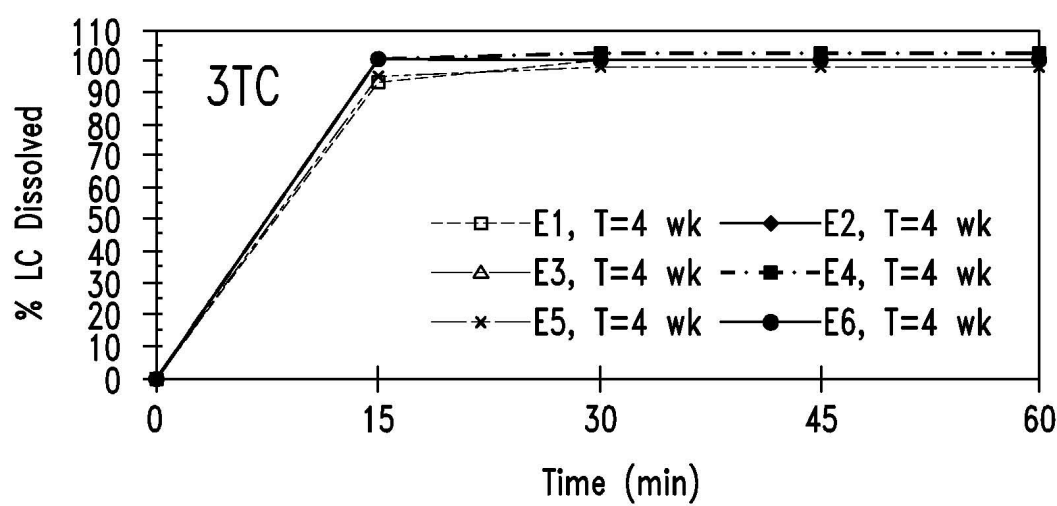


FIG. 14A

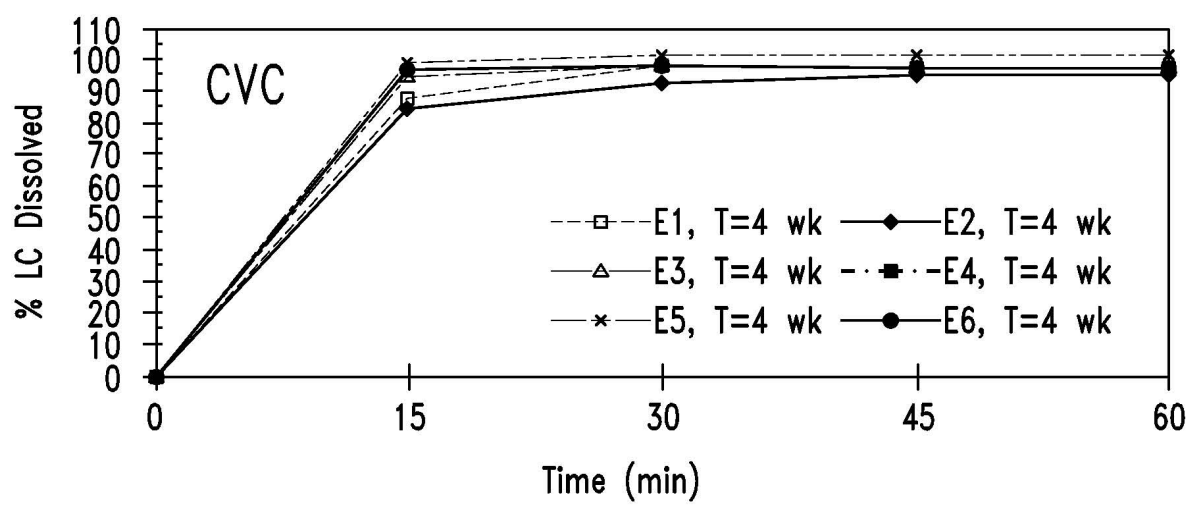


FIG. 14B

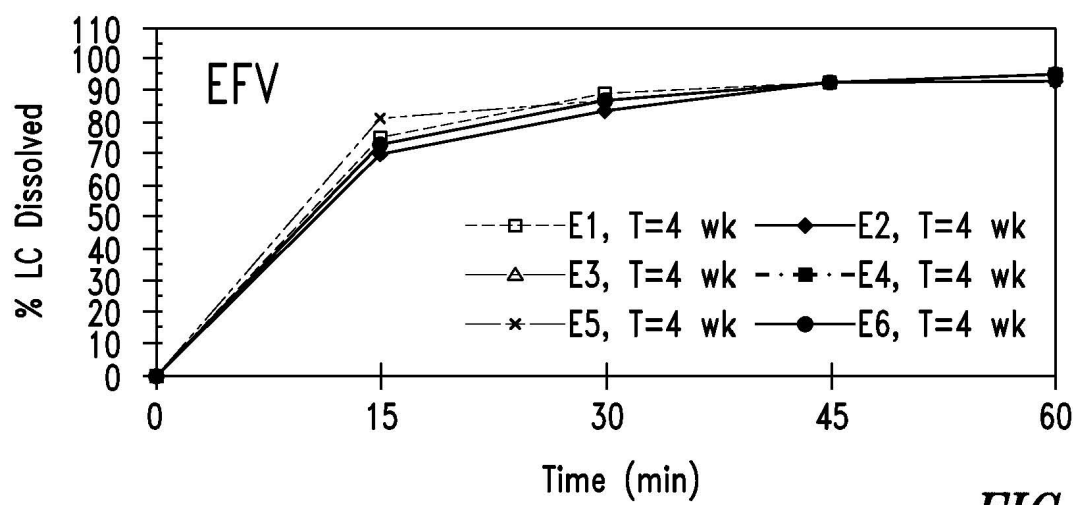


FIG. 14C

13/14

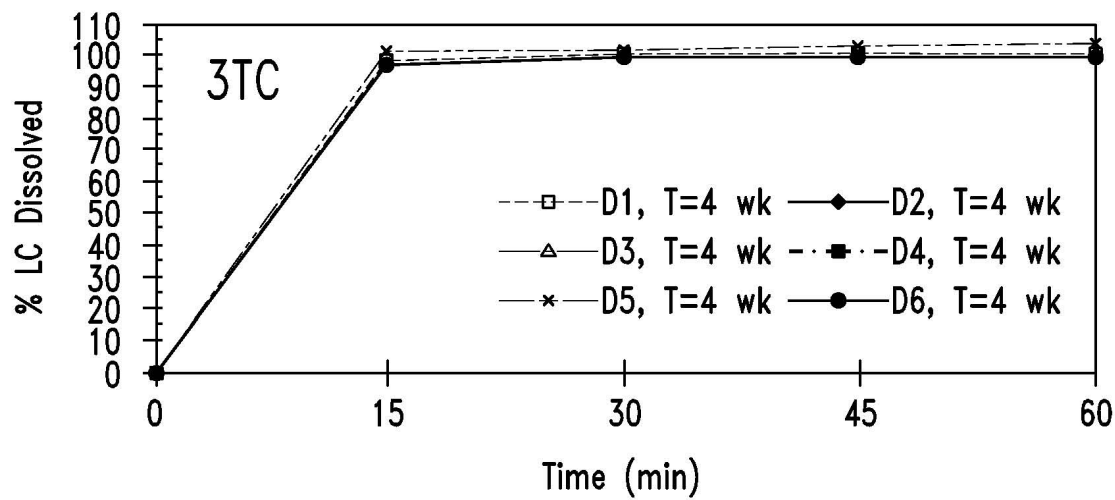


FIG. 13A

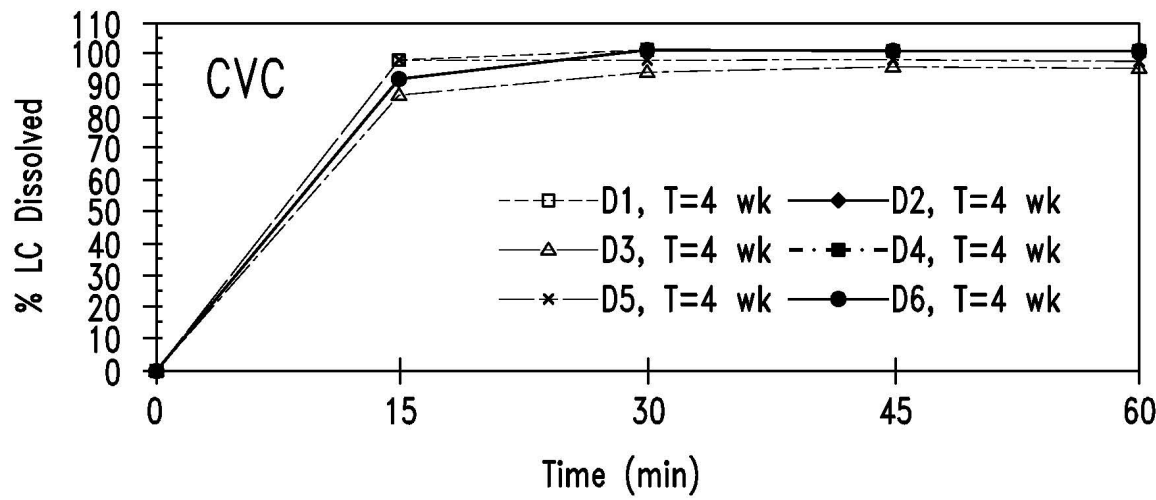


FIG. 13B

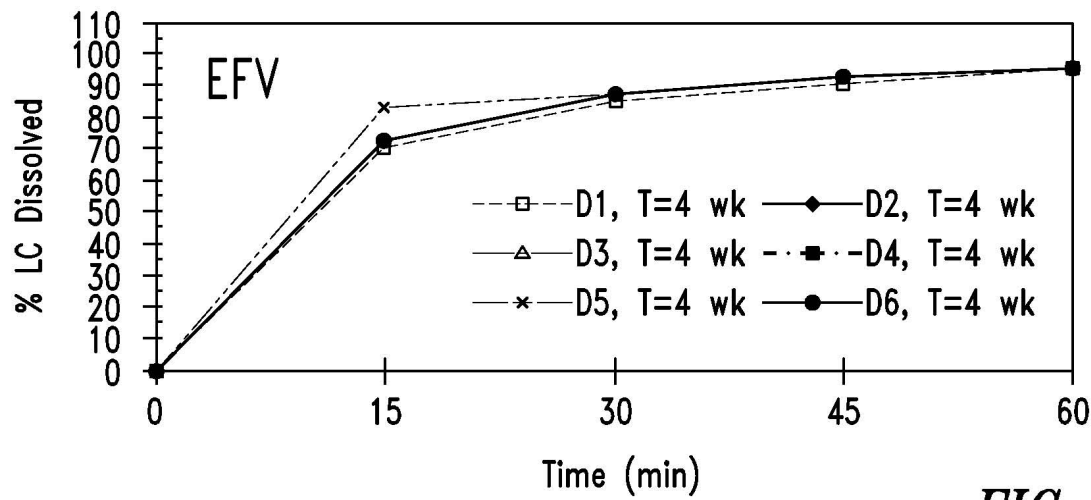


FIG. 13C

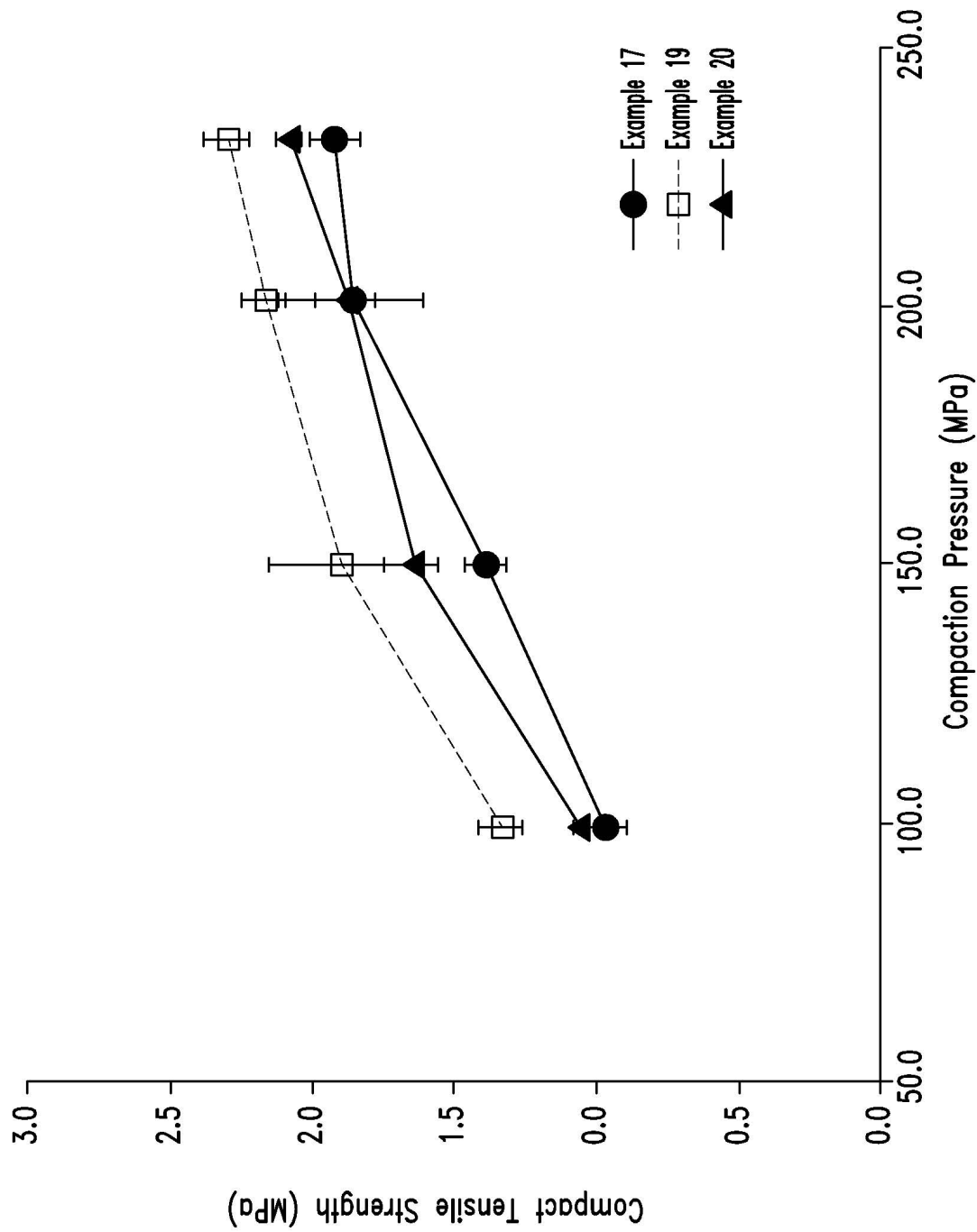


FIG. 12

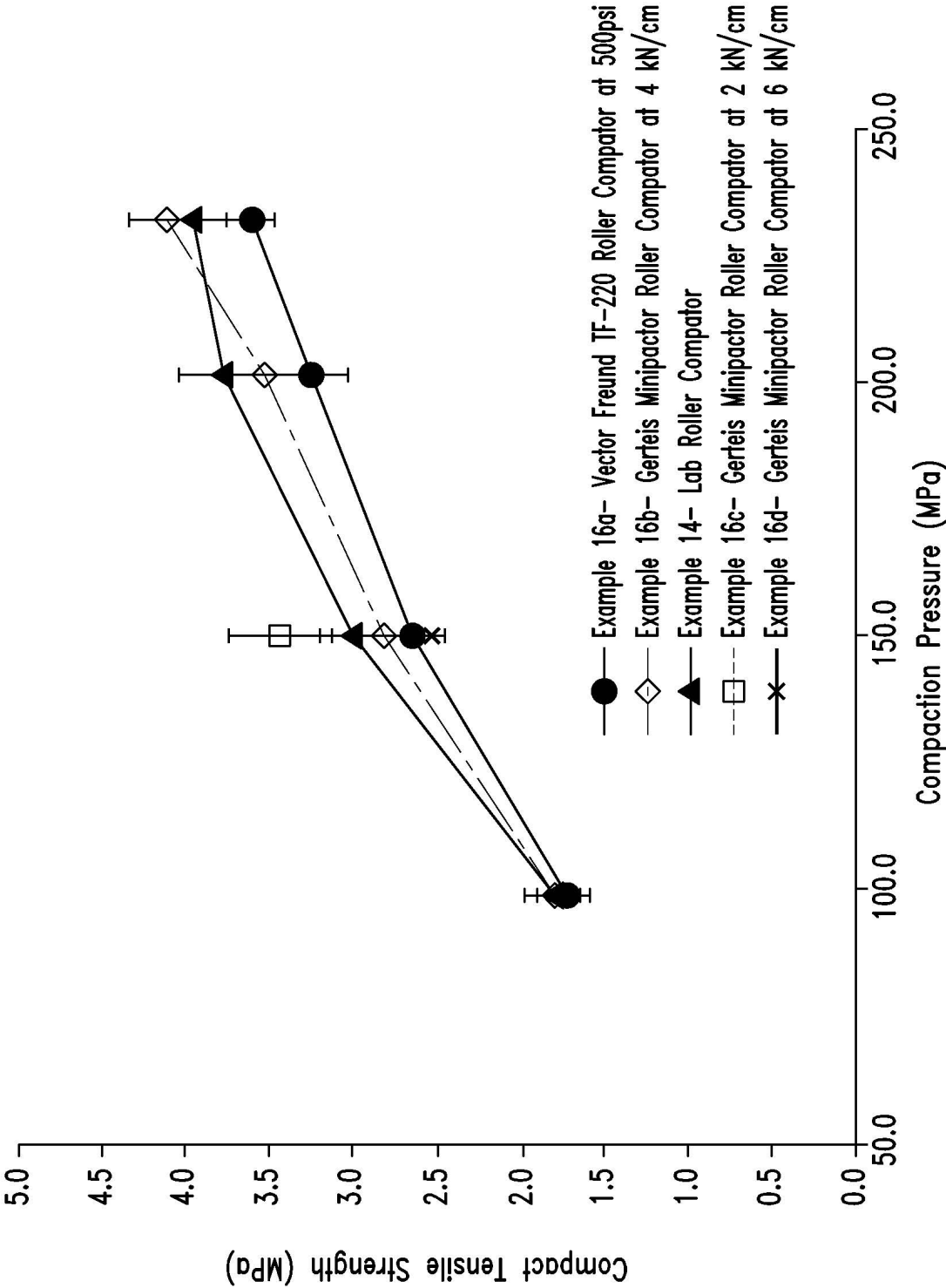


FIG. 11

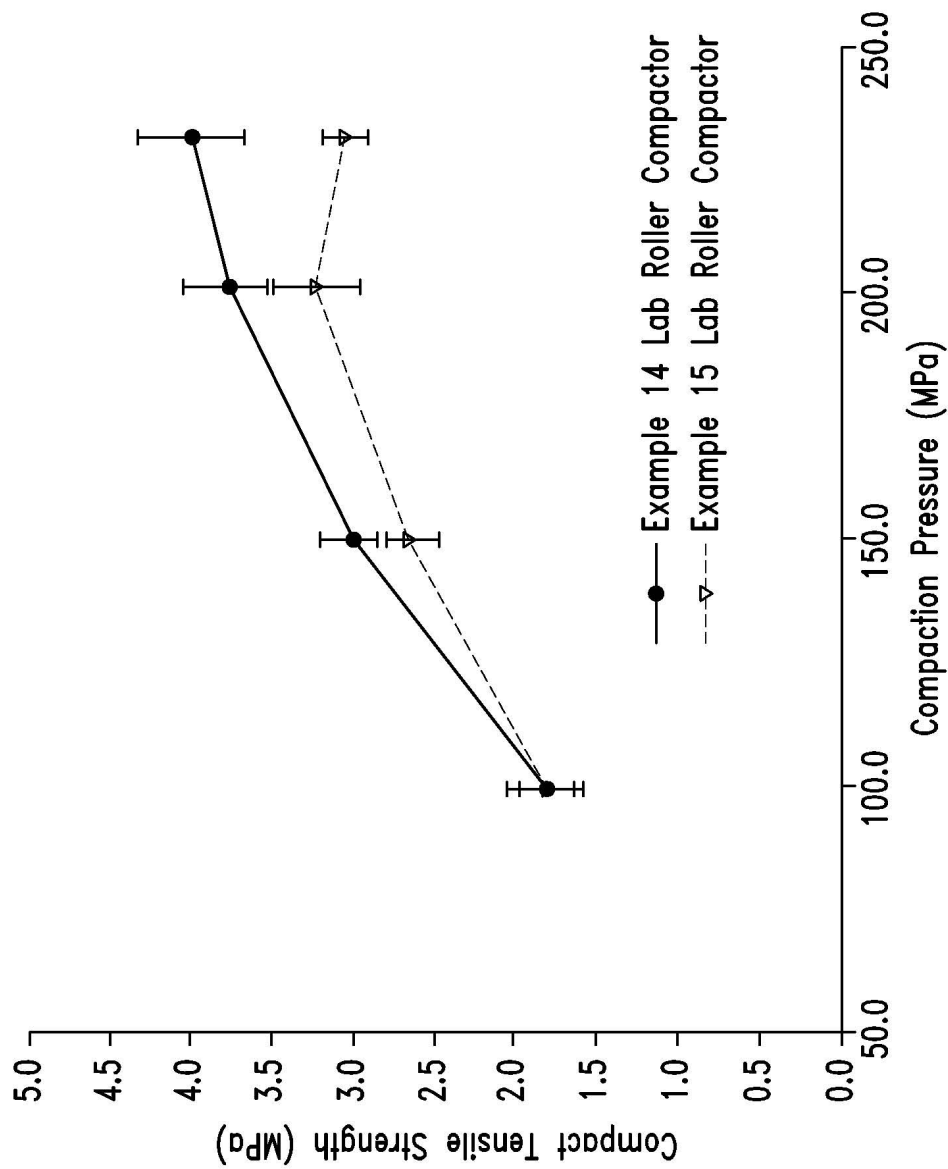


FIG. 10

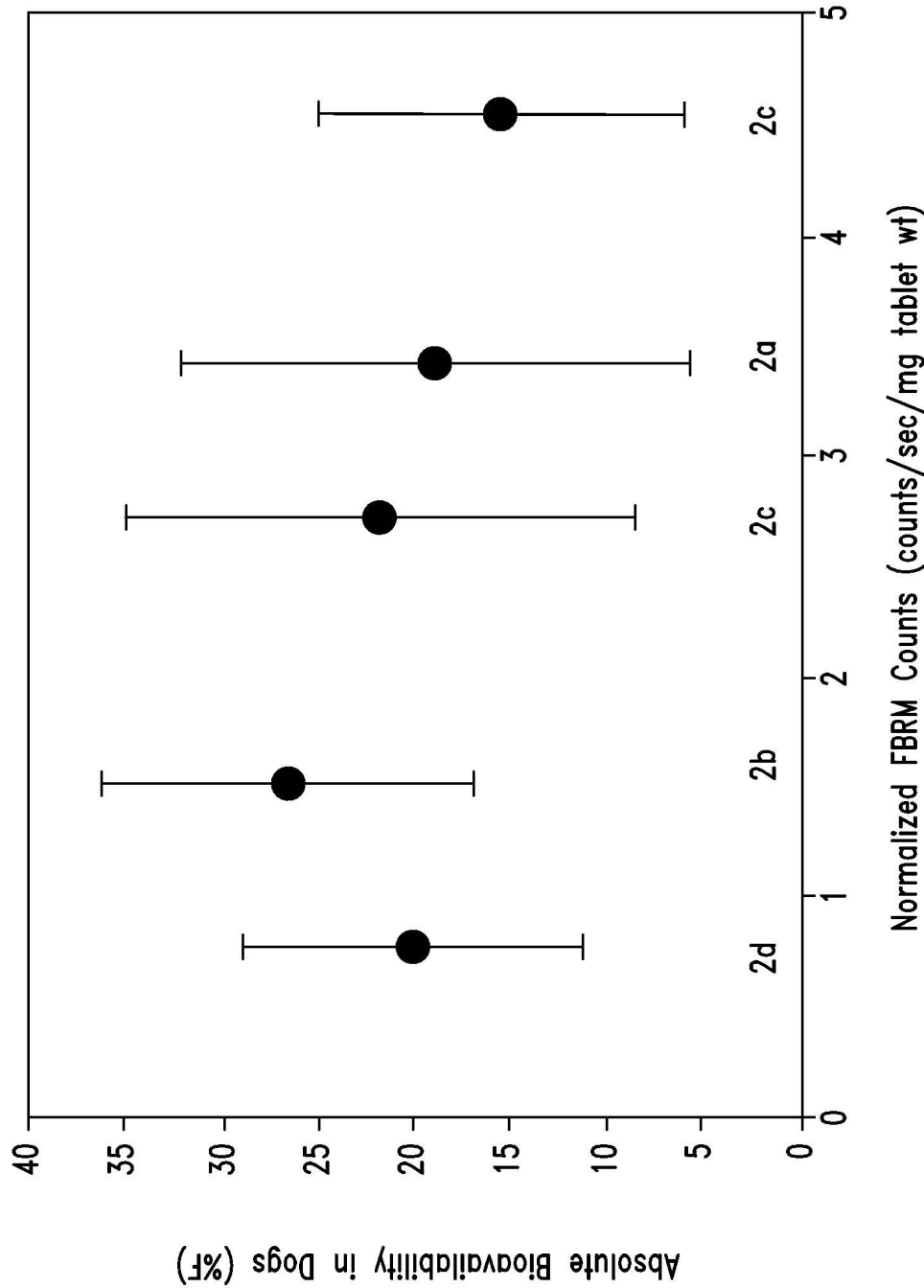


FIG. 9

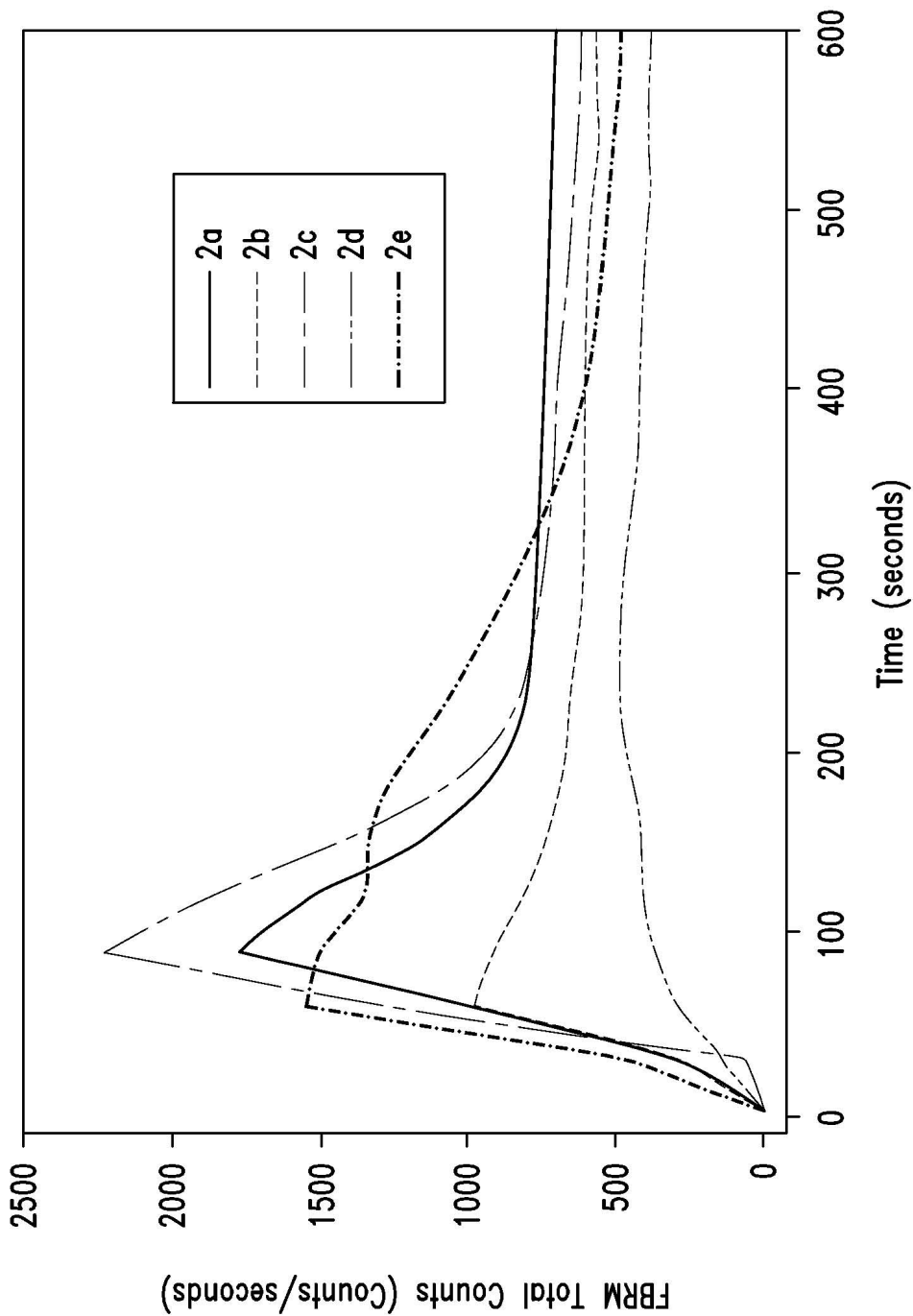


FIG. 8

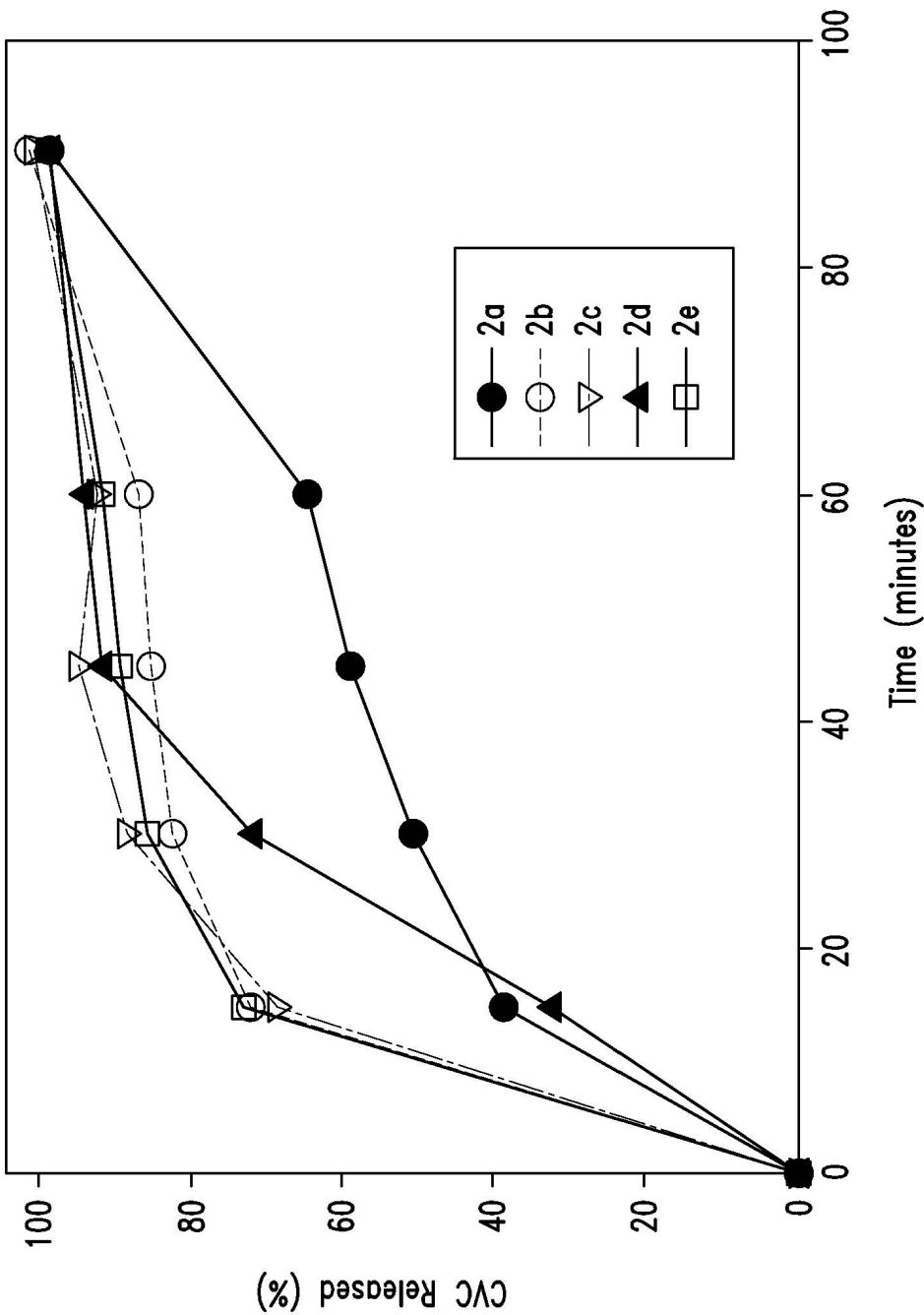
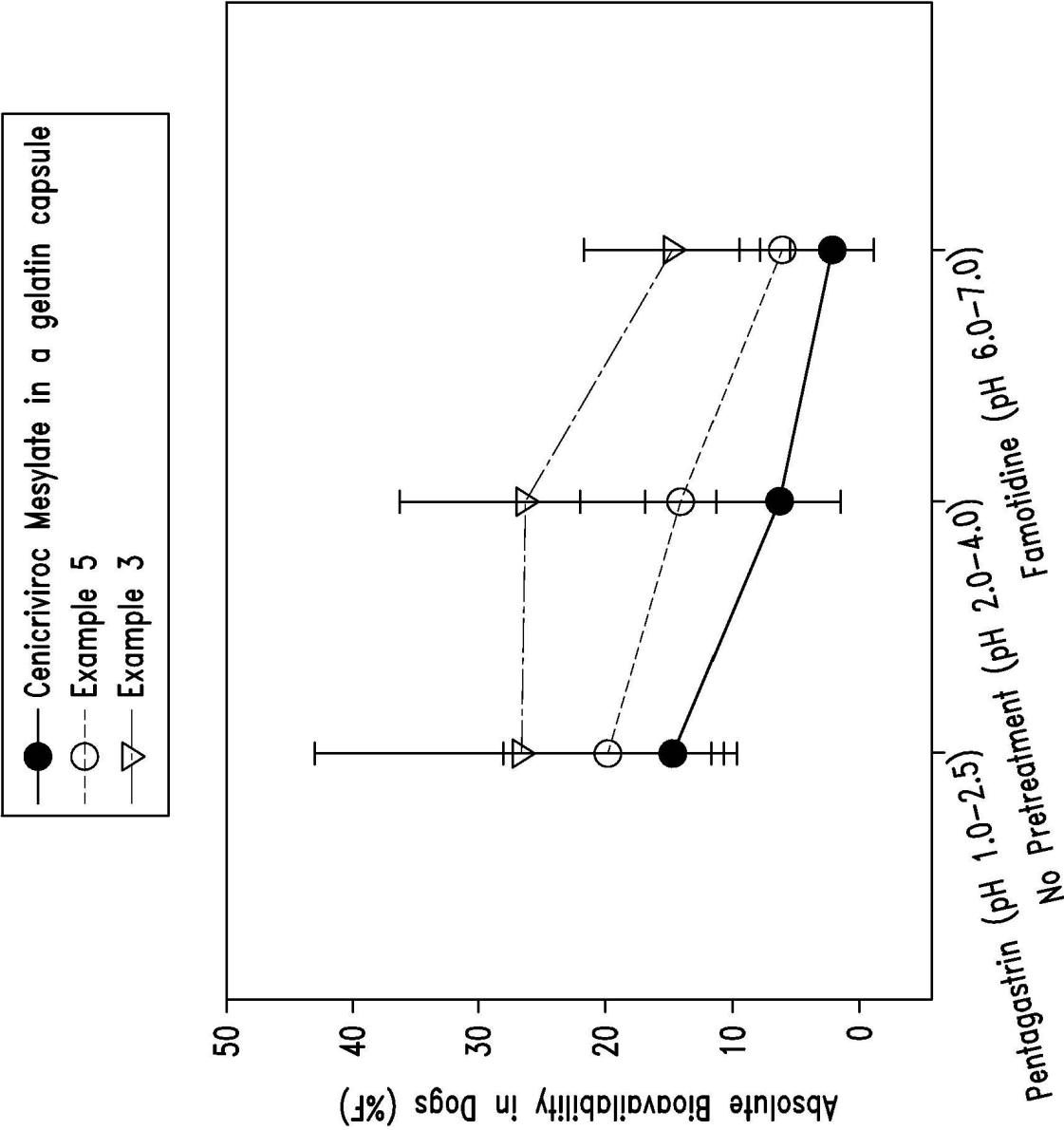


FIG. 7



Dog Gastric Conditions *FIG. 6*

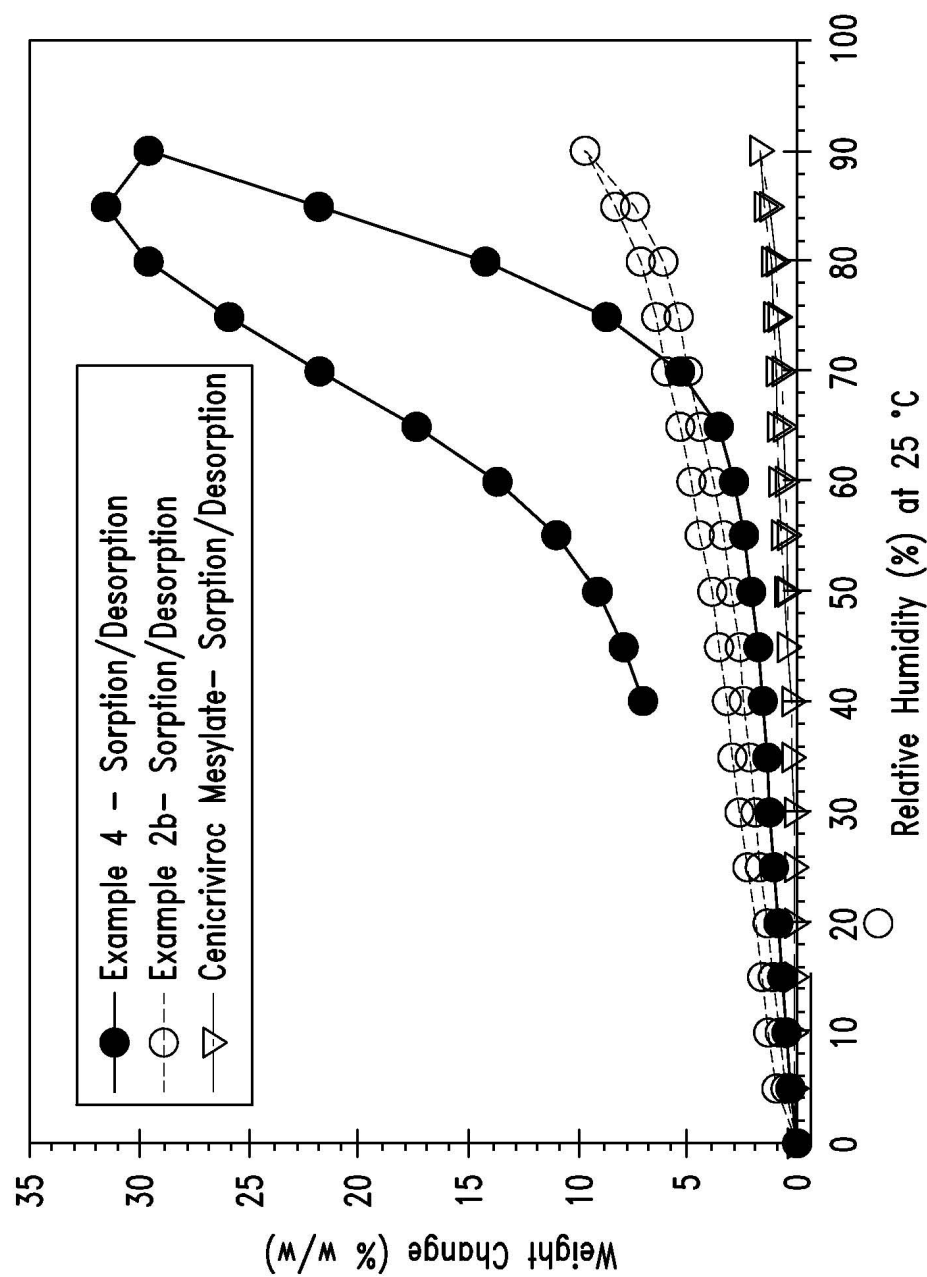


FIG. 5

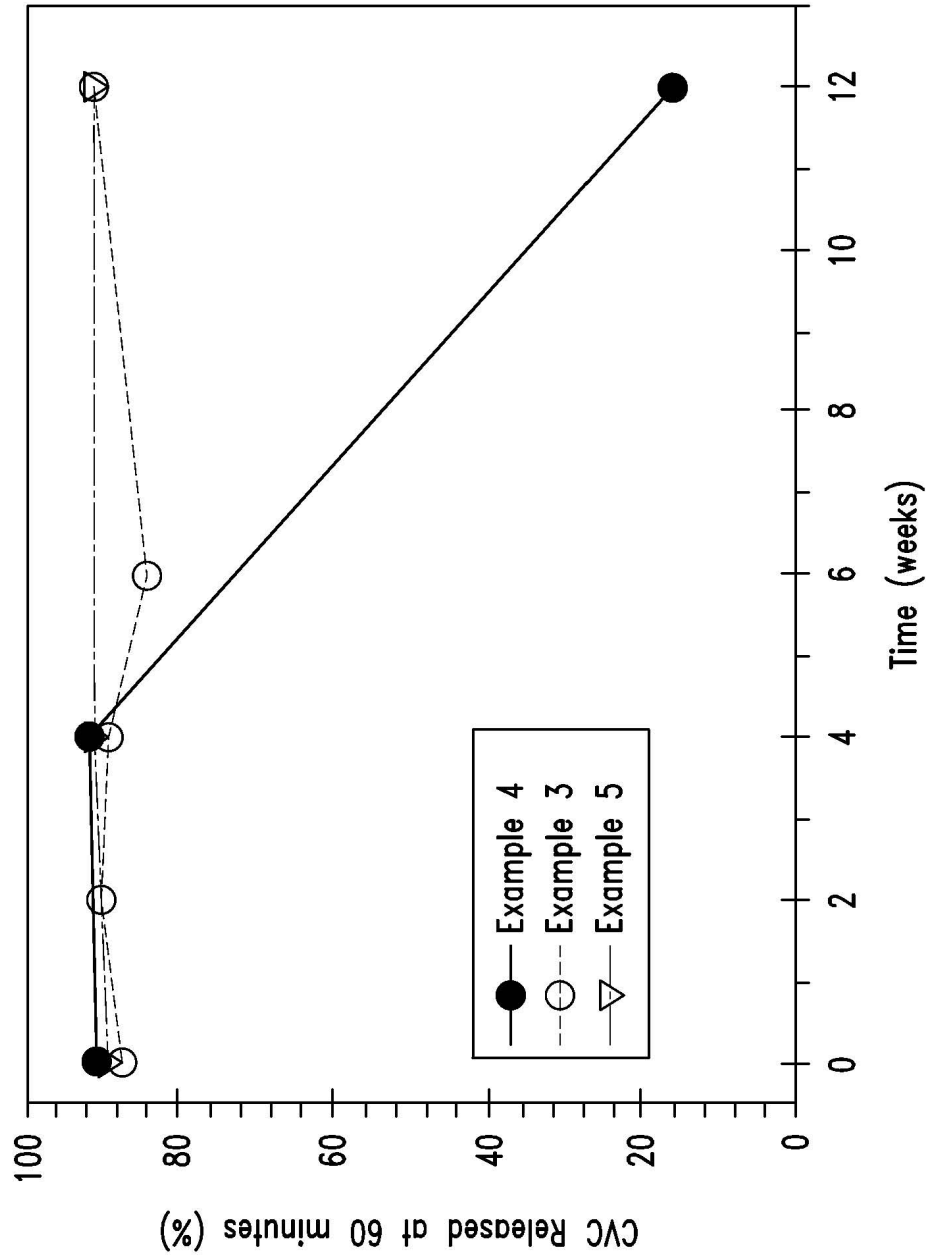


FIG. 4

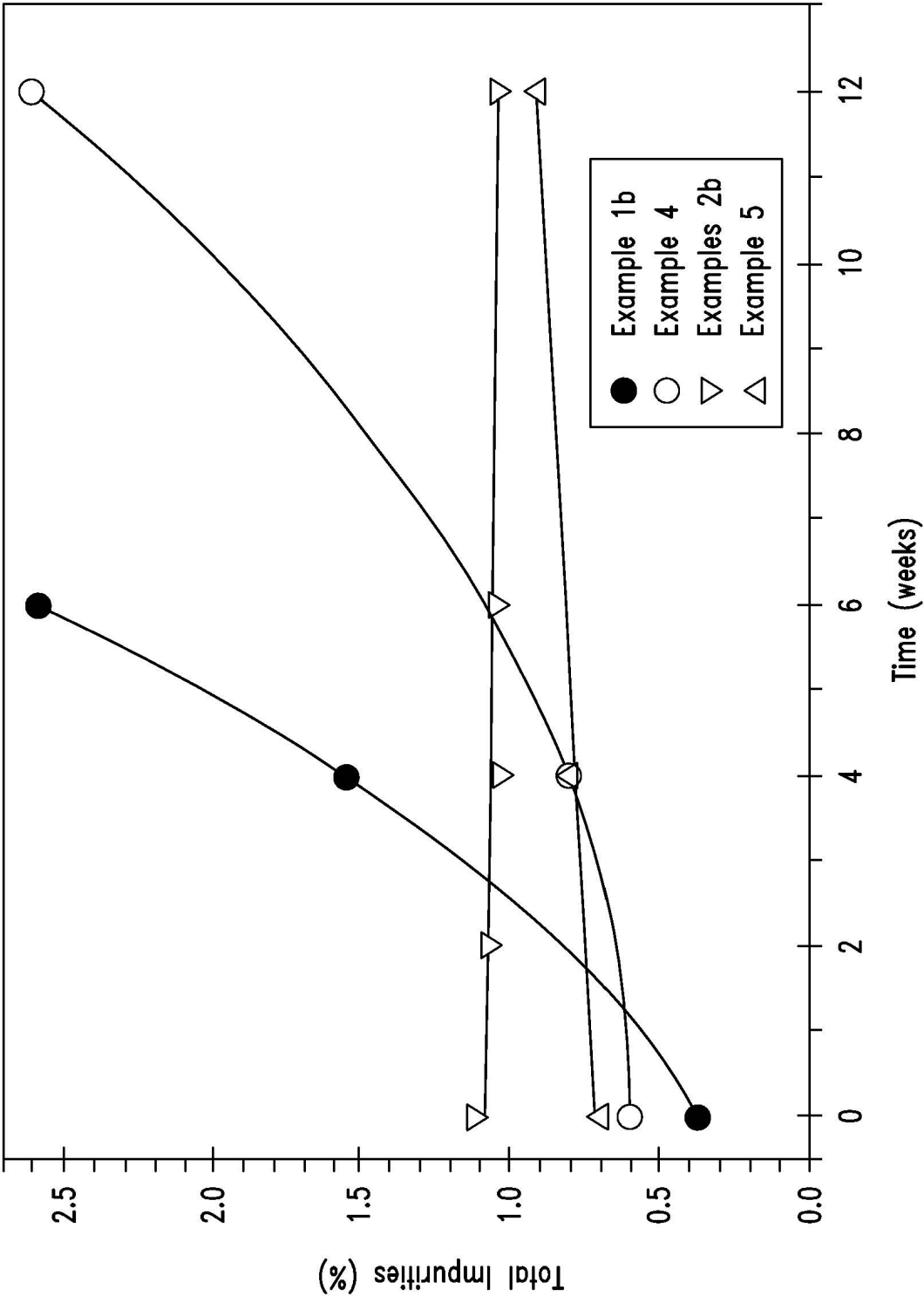


FIG. 3

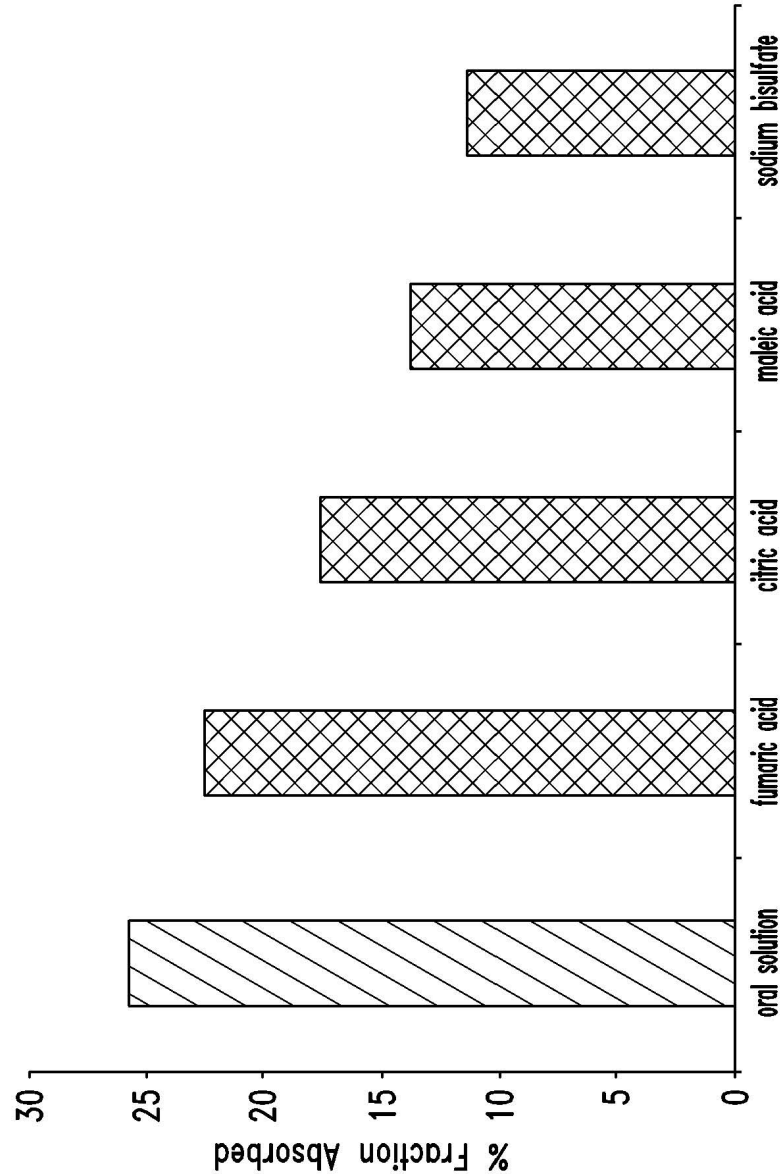


FIG. 2

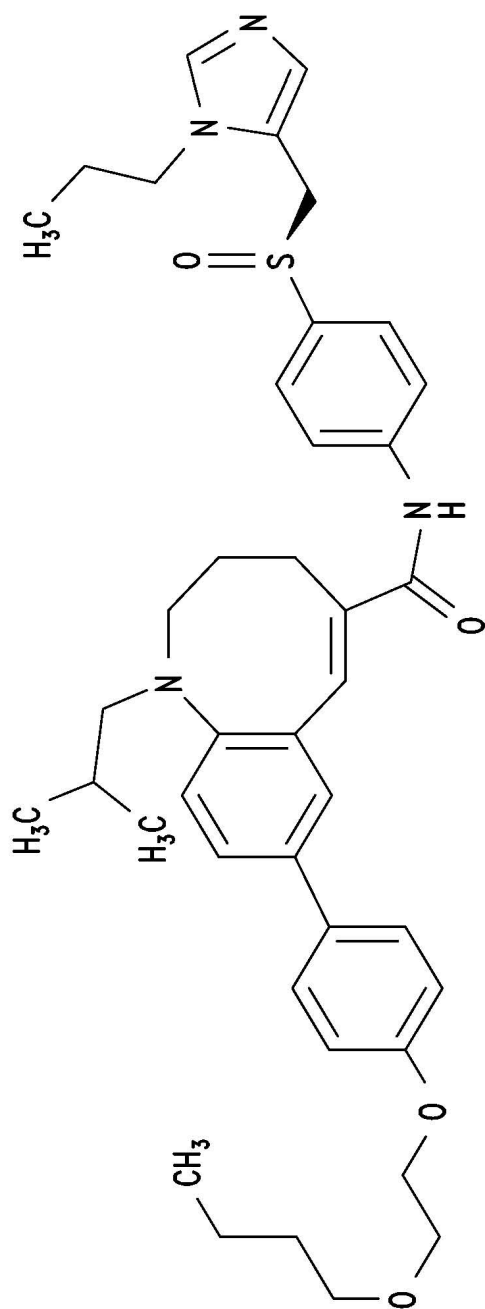


FIG. 1