

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 15-288.333

Asunto: Solicitud de patente para: COMPOSICIONES DE CENICRIVIROC Y
MÉTODOS PARA REALIZARLAS

Solicitante: TOBIRA THERAPEUTICS, INC.

Fecha de solicitud: 03 de diciembre 2015

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 5394, notificado por fijación en lista el 17 de abril de 2017.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 27 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 3, 16, 19 a 21, 23 y 24.

2. En las nuevas Reivindicaciones 14, 20, 23 y 25 (antiguas Reivindicaciones 15, 27, 30, 32), se han incluido las tablas a las que anteriormente hacían referencia, exceptuando el Ejemplo 2e de la Tabla 3a.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3. En la Reivindicación 1 se ha incluido la frase *“en donde la relación de peso del cenicriviroc o sal de este con respecto al ácido fumárico es de 7:10 a 10:7 en función del peso del cenicriviroc libre”*, que corresponde al contenido de la antigua Reivindicación 3.

4. Se ha limitado la nueva Reivindicación 17 (antigua Reivindicación 22) a que *“en donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales se seleccionan entre lamivudina o efavirenz”*. Esta modificación está debidamente soportada en los Ejemplos del Capítulo Descriptivo.

5. Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, han sido reenumeradas de acuerdo con las modificaciones previamente enunciadas.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA CLARIDAD

1. En lo concerniente a que las antiguas Reivindicaciones 15, 27, 30 y 32 hacen referencia a tablas del Capítulo Descriptivo, llamo la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, en tanto, como se mencionó anteriormente, se han incluido en dichas reivindicaciones las tablas a las que solían hacer referencia, exceptuando el Ejemplo 2e de la Tabla 3a.

2. En relación con que la antigua Reivindicación 16 pretende definir la composición mediante el proceso por medio del cual se obtiene, la misma ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio, como se mencionó previamente.

3. En cuanto a las antiguas Reivindicaciones 17 a 21, en primer lugar llamo nuevamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, del cual se han eliminado las antiguas Reivindicaciones 19 a 21. Respecto a las antiguas Reivindicaciones 17 y 18 (nuevas Reivindicaciones 16 y 17), quisiera señalar que el contenido de agua, las impurezas y los degradantes definen en sí mismos la composición, ya que pueden formar parte de la composición como tal. Por tanto, las

reivindicaciones en cuestión sí añaden un nuevo elemento a la definición de la composición de la Reivindicación 1.

4. En lo referente a las antiguas Reivindicaciones 22 a 24, las antiguas Reivindicaciones 23 y 24 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio y la antigua Reivindicación 22 (nueva Reivindicación 17) ha sido limitada, como se mencionó anteriormente. Particularmente, la nueva Reivindicación 17 incluye la frase *“en donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales se seleccionan entre lamivudina o efavirenz”*, modalidad preferida que tiene debido soporte en los Ejemplos del Capítulo Descriptivo.

5. Respecto a la antigua Reivindicación 34 (nueva Reivindicación 27), es preciso aclarar que la materia prima a la que hace referencia (cenicriviroc o sal del mismo) es una característica técnica esencial del método y es, de hecho, uno de los requerimientos que debe cumplir la persona del oficio normalmente versada en la materia para poder reproducir la presente invención. Siendo que el método de la nueva Reivindicación 27 incluye las etapas del método de la nueva Reivindicación 26, la característica correspondiente a la materia prima para realizar el método es completamente aceptable pues está inclusive limitando las condiciones en que éste se lleva a cabo.

6. Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó dos documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento US2008031942 titulado *“Solid Preparation”* que se relaciona con preparaciones sólidas que tienen tendencia a gelificar, contiene un modificador de superficie y un ácido o una base (Resumen).

2. D2, referido al documento US20080108586A1 titulado “*Combination therapy for human immunodeficiency virus infection*” que se relaciona con terapias de combinación para tratar infección HIV) que consiste en administrar un antagonista CCR5 y otros agentes terapéuticos (Resumen).

IV. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

1. En relación con el nivel inventivo, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) sobre el método problema-solución, a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona medianamente versada en la materia a la invención reclamada.

Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano en tanto divulga preparaciones sólidas que comprenden un ingrediente activo con tendencia a la gelificación, caracterizadas por contener simultáneamente un modificador de superficie y un ácido o base. Esta característica mejora la facilidad de desintegración, la eficiencia de producción y la estabilidad de las preparaciones sólidas que contienen dicho ingrediente activo, evitando su gelatinización. En particular, las preparaciones sólidas pueden incluir un modificador de superficie además de dicho ácido o base para evitar el deterioro de las propiedades de desintegración de las preparaciones sólidas y problemas relacionados con la higroscopicidad y pérdida de la estabilidad de la preparación. (Resumen, Párrafos [0003] a US20080031942A1).

Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano

A diferencia de lo mencionado por el Examinador, considero que la diferencia principal entre la presente invención y D1 es la presencia de cenicriviroc en las composiciones. Además, las siguientes diferencias deben tenerse en cuenta al comparar los documentos: las composiciones en D1 pueden contener un ácido o una base además de un ingrediente activo con tendencia a la gelificación y un modificador superficial (tal como dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, aluminio Silicato, dióxido de titanio, y similares) (Párrafo

[0166]; D1); mientras que la presente invención debe contener en particular ácido fumárico además de cenicriviroc o una sal del mismo, y los excipientes farmacéuticos aceptables NO incluyen un modificador de superficie (véanse las Reivindicaciones 1 a 27).

Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

A diferencia de lo que argumenta el Examinador en este punto, considero que mientras que D1 divulga preparaciones sólidas que conducen a una mejora en la facilidad de desintegración, la eficiencia de producción y la estabilidad de las preparaciones sólidas que contienen un ingrediente activo con tendencia a la gelificación (Abstract; D1); La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que proporcionan $AUC_{0-última}$ y $C_{máx}$ de cenicriviroc superiores cuando se comparan con la formulación de referencia (Página 11 líneas 11 a 24; Capítulo Descriptivo). De hecho, la única mención de la gelificación está relacionada con el Ejemplo 4, que presentó una higroscopicidad incrementada; sin embargo, dicha gelificación se debe a un mayor agua móvil en la composición y no a una tendencia a la gelificación relacionada con el ingrediente activo (Ejemplo 9, página 65 líneas 20 a 21; Capítulo Descriptivo). Además, las composiciones en D1 no demuestran actividad antiviral alguna.

Deducir el problema técnico objetivo

Según la Guía de la SIC, el problema técnico debería plantearse como: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*¹ En el presente caso, el Examinador está ignorando la segunda parte que corresponde al efecto técnico alcanzado por la invención. Así, éste debería plantearse como: *“¿Cómo modificar las composiciones de D1 para proveer $AUC_{0-última}$ y $C_{máx}$ de cenicriviroc superiores cuando se comparan con la formulación de referencia?”*

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014).

Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

En esta etapa de la evaluación de nivel inventivo, la Guía de la SIC indica que se debe evaluar si la invención resulta obvia y que para ello el Examinador debe buscar si en el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona medianamente versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico.

Al analizar si una persona medianamente versada en la materia es capaz de resolver el problema técnico, de una manera obvia, basándose en lo revelado en el arte previo, considero que tal declaración es desacertada. Lo anterior a la luz de las enseñanzas específicas de D1 y D2.

D2 se refiere a terapias de combinación para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) que comprende la administración de un antagonista de CCR5 en combinación con otros agentes terapéuticos (Resumen; US20080108586A1). D2 no revela el uso de cenicrivoc en sus terapias combinadas, ni enseña o sugiere incluirlo como una posible alternativa. Además, D2 no enseña, revela ni sugiere el uso de ácidos (tales como ácido cítrico o fumárico) para proporcionar $AUC_{0-última}$ y $C_{máx}$ superiores de ninguno ingrediente activo. La única mención al ácido fumárico está en el Párrafo [0007]; Sin embargo, no se menciona como un excipiente, sino más bien como un medio para formar Tenofovir disoproxil fumarato (una sal de ácido fumárico del derivado de éster bis-isopropoxycarboniloximetilo de Tenofovir).

Cabe señalar que D1 no enseña la relación de cenicrivoc: ácido fumárico como se reivindica ni proporciona ninguna orientación a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la relación reivindicada. D2 no puede suplir la deficiencia de D1 ya que D2 no hace mención alguna sobre composiciones de cenicrivoc y tampoco enseña el uso de ácido fumárico como un componente aislado de la composición. Además, la presente composición es inventiva sobre D1 debido al efecto técnico inesperado del ácido fumárico. La presente solicitud describe que el ácido fumárico mejora la biodisponibilidad y la estabilidad de la composición de cenicrivoc, y no está dirigido a resolver un problema de gelificación como se discute en D1. Se descubrió que el ácido fumárico era un

componente crítico y sus efectos beneficiosos eran inesperados porque el ácido fumárico tenía velocidades de disolución significativamente más lentas en comparación con el ácido cítrico (Tabla 1, Figura 2, Ejemplos 6, 7 y 10, Capítulo Descriptivo). Dada la velocidad de disolución más lenta del ácido fumárico, la biodisponibilidad y estabilidad mejoradas de la composición reivindicada es sorprendente y, por lo tanto, inventiva. La composición de cenicriviroc/ácido fumárico tiene una biodisponibilidad mayor que la composición de cenicriviroc/ácido cítrico de D1 (Figura 2, Capítulo Descriptivo). Los efectos sorprendentes del uso de ácido fumárico hacen que la composición reivindicada sea inventiva. Ni D1 ni D2 enseñan o sugieren usar ácido fumárico en la relación reivindicada con cenicriviroc para conseguir una biodisponibilidad y estabilidad mejoradas.

En el presente caso, la mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos. Dichas divulgaciones representan únicamente una invitación a llevar a cabo investigación y desarrollo en el campo técnico. De hecho, basándose en el arte previo, la persona del oficio normalmente versada en la materia no encontraría motivación alguna para específicamente incluir ácido fumárico en composiciones que contengan cenicriviroc o la sal de este, con el fin de proporcionar $AUC_{0-última}$ y $C_{máx}$ superiores.

Así las cosas, la Guía de la SIC establece que las invenciones tienen nivel inventivo cuando

“(...) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”.²

En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador.

2. Los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*” porque aunque D1 menciona algunas características, D2 no revela ninguna de las características esenciales reivindicadas ni hay ninguna enseñanza particular en D2 que motive la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares. En otras palabras, el Examinador

² Ibid. Sección 2.13.5.1

combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D1 y D2, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Las objeciones del Examinador intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas. En el presente caso, la mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos.

3. Quisiera añadir que, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona medianamente versada en la materia. El análisis de nivel inventivo no puede entonces basarse en si la invención era -posible de desarrollarse-, pues esto haría de todas las invenciones obvias y, tal y como se evidencia, existe. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis no es lo que la persona medianamente versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad sino lo que habría hecho teniendo en cuenta de sus conocimientos en el área y lo enseñado en el arte previo. Además, no puede basarse el análisis tampoco en si la invención es -mejor- que el arte previo o si presenta efectos mejorados, o si existe un documento que invite al científico a llevar a cabo investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso.

4. Quisiera hacer énfasis en que para la persona medianamente versada en la materia debe ser evidente derivable la invención basándose únicamente en el arte previo citado por el Examinador (D1 y D2, en el presente caso), para hacer de la invención carente de nivel inventivo. De hecho, la Guía de la SIC claramente indica que solo se deben usar dos documentos para estudiar el nivel inventivo. Sin embargo, el Examinador utiliza, además de D1 y D2, una referencia más como pie de página para indicar que la invención carece de nivel inventivo. Al respecto, la Guía de la SIC señala que una invención presenta nivel inventivo si es necesario citar más de dos documentos para probar su falta de nivel inventivo.³ Con base en lo anterior, reitero que la invención si reviste de nivel inventivo.

5. En relación con los argumentos en las cuales se basa el Examinador para objetar que los resultados presentados no son evidencia de ningún efecto técnico diferente al que presentaba el estado de la técnica, quisiera agregar lo siguiente:

³ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía de la SIC*.

- Respecto a la objeción (2), el Examinador está obviando la información que él mismo está citando. En este punto está claro para la persona del oficio normalmente versada en la materia que la invención tiene un efecto técnico en sí misma al incluir ácido fumárico en la formulación. De hecho, los inventores no podían predecir qué pruebas el Examinador esperaba encontrar en el Capítulo Descriptivo para determinar que contiene suficiente soporte para las reivindicaciones y el efecto técnico.

- En relación con la objeción (3), aunque la granulación en seco puede conducir a una estabilidad mejorada, no es aplicable a todos los ingredientes activos. Es de conocimiento común que para aplicar cualquier procedimiento de manufactura de una forma farmacéutica, el ingrediente activo debe ser capaz de retener sus características de estabilidad inicial durante todo el proceso. En el caso particular de la granulación en seco, la molécula debe ser estable a altas temperaturas y no debe agregarse consigo misma durante la mezcla. La persona del oficio normalmente versada en la materia no es capaz de predecir que una molécula se ajusta a un proceso de granulación en seco a menos que se lleve a cabo experimentación exhaustiva. Por lo tanto, no es posible predecir si la estabilidad deseada y biodisponibilidad de una molécula se logrará de mejor manera empleando granulación en seco en lugar de granulación húmeda. También es evidente para la persona del oficio normalmente versada en la materia que hay casos en los que las moléculas son inestables a altas temperaturas, en las que dichas moléculas deben entonces pasar mejor por granulación húmeda en lugar de granulación en seco.

- En cuanto a la objeción (4), el Examinador se está refiriendo a un ejemplo particular. De hecho, no se menciona o demuestra que la $C_{\max}$ y el AUC obtenidos dependían de la variabilidad biológica de los beagles. Esto puede explicarse por cualquier otro factor (es decir, factores de estrés individuales), y se deben realizar estudios adicionales con respecto a esta cuestión en beagles y en otras especies animales, tales como ratones, para hacer tal declaración. Una vez más, cabe señalar que los inventores no podían predecir qué pruebas el Examinador esperaba encontrar en el Capítulo Descriptivo para considerar que contiene suficiente apoyo para las reclamaciones y el efecto técnico.

6. En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera específica, por lo que la presente invención reviste de nivel inventivo.

V. PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD DIVISIONAL

En virtud del Artículo 36 de la Decisión 486, mediante el cual se establece la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, se presenta en esta oportunidad una solicitud divisional, junto con un Capítulo Reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones.

Teniendo en cuenta que se cumplen con los requerimientos exigidos por el artículo mencionado, se solicita atentamente dar trámite a esta solicitud divisional puesto que la nueva solicitud divisional (i) se presenta durante el trámite de la solicitud parental de la referencia, (ii) la materia incluida en el Capítulo Reivindicatorio de la solicitud divisional no corresponde a aquella mantenida en la solicitud parental, por lo que ésta sí es efectivamente una división de la materia inicialmente reclamada, (iii) se presentan los documentos necesarios para formar sus expedientes y (iv) se presentan junto con el presente memorial comprobante de pago de las tasas correspondientes a la presentación de una nueva solicitud divisional.

VI. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. Adicionalmente, solicito se ordene dar trámite a la solicitud divisional para las nuevas Reivindicaciones 1 a 25 presentadas en el expediente de la nueva solicitud divisional.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 27 reivindicaciones;
2. Pago en línea de las tasas correspondientes a la presentación de una nueva solicitud divisional;
3. Pago en línea de examen de patentabilidad de la solicitud divisional;
4. Capítulo Descriptivo en el expediente de la nueva solicitud divisional;
5. Capítulo Reivindicatorio de la solicitud divisional conformado por 25 reivindicaciones en el expediente de la nueva solicitud divisional;
6. Pago en línea por 15 reivindicaciones adicionales de la solicitud divisional;
7. Pago en línea por modificaciones a las reivindicaciones de la solicitud divisional.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Una composición que comprende cenicriviroc o una sal de este y ácido fumárico, en donde la relación de peso del cenicriviroc o sal de este con respecto al ácido fumárico es de 7:10 a 10:7 en función del peso del cenicriviroc libre.
2. La composición de la Reivindicación 1, el cenicriviroc o sal de este es mesilato de cenicriviroc.
3. La composición de cualquiera de las Reivindicación 1, donde el ácido fumárico está presente en una cantidad de 15 % a 40 % en peso de la composición.
4. La composición de la Reivindicación 1, donde el cenicriviroc o sal de este está presente en una cantidad de 15 % a 40 % en peso de la composición en función del peso del cenicriviroc libre.
5. La composición de la Reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o más rellenos.
6. La composición de la Reivindicación 5, 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.
7. La composición de cualquiera de la Reivindicación 5, donde uno o más rellenos se encuentran en una cantidad de 25 % a 55 % en peso de la composición.
8. La composición de la Reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o más desintegrantes.
9. La composición de la Reivindicación 8, donde el uno o más desintegrantes se selecciona de polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada y glicolato de almidón sódico.
10. La composición de la Reivindicación 8, donde uno o más desintegrantes están presentes en una cantidad de 2 % a 10 % en peso de la composición.

11. La composición de la Reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o más lubricantes.
12. La composición de la Reivindicación 11, donde el uno o más lubricantes se seleccionan de estearina, estearato de magnesio y ácido esteárico.
13. La composición de la Reivindicación 11, donde uno o más lubricantes se encuentran en una cantidad de 0,25 % a 5 % en peso de la composición.
14. La composición de la Reivindicación 1, donde la composición es sustancialmente similar a

Componentes	Fórmula de la unidad (mg/unidad)			
	Ejemplo 2a	Ejemplo 2b	Ejemplo 2c	Ejemplo 2d
Mesilato de cenicriviroc	170.69 (equivalente a la base libre de cenicriviroc 150 mg)	170.69 (equivalente a la base libre de cenicriviroc 150 mg)	170.69 (equivalente a la base libre de cenicriviroc 150 mg)	170.69 (equivalente a la base libre de cenicriviroc 150 mg)
Ácido fumárico	160.00	160.00	160.00 (Agregada en la parte extragranular de la mezcla de polvo)	160.00
Celulosa microcristalina	252,68	272,18	272,18	272,18
Polivinilpirrolidona reticulada	-	-	-	19,50
Carboximetil celulosa sódica reticulada	58,50	39,00	39,00	19,50
Estearato de magnesio	8,13	8,13	8,13	8,13
Total	650,0	650,0	650,0	650,0

ó

Componente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	26.26	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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

.

15. La composición de la Reivindicación 1, donde la composición tiene un contenido de agua de no más de 4 % en peso después de aproximadamente seis semanas de exposición a 40 °C a una humedad relativa de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.
16. La composición de la Reivindicación 1, donde la composición tiene un nivel de impurezas y degradante de no más de 2,5 % después de 12 semanas de exposición a 40 °C a una humedad relativa de 75 % cuando se encuentra envasada con un desecante en un recipiente.
17. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales, en donde el uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales se seleccionan entre lamivudina o efavirenz.
18. La composición de la Reivindicación 17 que comprende: cenicriviroc o una sal de este, ácido fumárico y lamivudina.
19. La composición de la Reivindicación 18, donde la lamivudina se encuentra en una cantidad de 25 % a 65 % en peso de la composición.

20. La composición de la Reivindicación 18, la composición es sustancialmente similar a

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	5.69	28.45 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 25 mg)
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

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	13.13	85.35 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 75 mg)
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

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	17.97	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	21.34	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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
Total	100.0	800.0

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cencriviroc	22.76	170.69 (Equivalente a una base libre de cencriviroc 150 mg)
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

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cencriviroc	22.76	170.69 (Equivalente a una base libre de cencriviroc 150 mg)
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

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Capa de CVC		
Mesilato de cenicriviroc	18.96	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
Ácido fumárico	17.78	160.00
Celulosa microcristalina	20.53	184.78
Carboximetil celulosa sódica reticulada	4.34	39.00
Estearato de magnesio	1.17	10.53
Capa de 3TC		
Lamivudina	33.33	300.00
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

- .
21. La composición de la Reivindicación 18, que comprende además efavirenz.
22. La composición de la Reivindicación 21, donde la relación de peso entre el cenicriviroc o sal de este, lamivudina y efavirenz es de 1:2:4 en función del peso del cenicriviroc libre.
23. La composición de la Reivindicación 21, donde la composición es sustancialmente similar a

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Capa de CVC/3TC		
Mesilato de cenicriviroc	10.34	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)

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
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
Hidroxipropil celulosa	2.30	38.00
Estearato de magnesio	0.52	8.50
Total	100.0	1650.0

ó

Ingrediente	Concentración (%) p/p)	Masa (mg) por tableta
Capa de CVC/3TC		
Mesilato de cenicriviroc	10.84	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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

Carboxilmetilcelulosa de sodio reticulada	3.81	60.00
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

24. Una formulación farmacéutica que comprende la composición de la Reivindicación 1.
25. Una tableta que tiene una composición de la Reivindicación 1, donde la composición es sustancialmente similar a

Componentes	Fórmula de la unidad (mg/unidad)			
	Ejemplo 2a	Ejemplo 2b	Ejemplo 2c	Ejemplo 2d
Mesilato de cenicriviroc	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
Ácido fumárico	160.00	160.00	160.00 (Agregada en la parte extragranular de la mezcla de polvo)	160.00
Celulosa microcristalina	252.68	272.18	272.18	272.18
Polivinilpirrolidona reticulada	-	-	-	19.50
Carboximetil celulosa sódica reticulada	58.50	39.00	39.00	19.50

Estearato de magnesio	8.13	8.13	8.13	8.13
Total	650.0	650.0	650.0	650.0

ó

Componente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	26.26	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	5.69	28.45 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 25 mg)
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

ó

Ingrediente	Concentración (%) p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	13.13	85.35 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 75 mg)
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

ó

Ingrediente	Concentración (%) p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	17.97	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	21.34	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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
Total	100.0	800.0

6

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	22.76	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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

6

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Mesilato de cenicriviroc	22.76	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Capa de CVC		
Mesilato de cenicriviroc	18.96	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
Ácido fumárico	17.78	160.00
Celulosa microcristalina	20.53	184.78
Carboximetil celulosa sódica reticulada	4.34	39.00
Estearato de magnesio	1.17	10.53
Capa de 3TC		
Lamivudina	33.33	300.00
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

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Capa de CVC/3TC		
Mesilato de cenicriviroc	10.34	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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
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
Hidroxipropil celulosa	2.30	38.00
Estearato de magnesio	0.52	8.50
Total	100.0	1650.0

ó

Ingrediente	Concentración (% p/p)	Masa (mg) por tableta
Capa de CVC/3TC		
Mesilato de cenicriviroc	10.84	170.69 (Equivalente a una base libre de cenicriviroc 150 mg)
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
Lauril sulfato sódico	3.82	60.20
Hidroxipropil celulosa	3.81	60.00
Estearato de magnesio	0.76	12.00
Total	2.22	35.00

26. Un método para preparar una composición de la Reivindicación 1, , 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.

27. El método de la Reivindicación 26, donde el cenicriviroc o sal de este es mesilato de cenicriviroc.