

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2019/0002245**

Solicitud de registro Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“COMBINACIÓN DE AGONISTAS DE FXR”

Solicitante: **NOVARTIS AG**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, me permito presentar dentro del término legal de los 31 meses siguientes a la prioridad reivindicada (teniendo en cuenta que la fecha límite de 14 de abril de 2019 era no hábil (domingo) y el día hábil siguiente corresponde a 15 de abril de 2019), el juego de figuras de la descripción de la solicitud de patente de la referencia.

Teniendo en cuenta lo anterior, se solicita que se admita y continúe con el trámite de la presente solicitud.

Anexos

- Documento de poder

- Pliego descriptivo incluyendo juego de figuras

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C. S. J.

Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono (PBX): 7560770

COLOMBIA

PODER

El (los) **NOVARTIS AG**

Domiciliados en **Lichtstrasse 35 Basilea (4056) SUIZA**

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial e intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas de certificación o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos o la desanotación del registro de licencias de uso sobre esos derechos y la constitución y registro de prenda o garantías sobre dichos derechos.
- b) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy **08 de abril de 2019** en **Buenos Aires, Argentina**

Firma: _____

por **Martín Bensadon**
Apoderado

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned **NOVARTIS AG**

Of **Lichtstrasse 35 Basilea (4056) Switzerland**

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia, to obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, services, collective, certification and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and emblems; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; or the withdrawal of the registration of license of use over such rights, the constitution and registration of pledges or security interests over these rights.
- b) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us.

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this

in

by

COMBINACIÓN DE AGONISTAS DE FXR

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende por lo menos un agonista de los receptores farnesoide X (FXR, por sus siglas en inglés) y otro agente terapéutico, en particular antagonista de CCR2/CCR5 tal como Cenicriviroc, opcionalmente en presencia de un portador farmacéuticamente aceptable, y composiciones farmacéuticas que los comprenden. Asimismo, la invención está dirigida al uso de tales combinaciones farmacéuticas para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos fibróticos o cirróticos, por ejemplo, enfermedades o trastornos hepáticos, así como composiciones, métodos, usos y regímenes que involucran a dichas combinaciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El Agonista de los Receptores Farnesoide X (FXR) es un receptor nuclear que es activado por los ácidos biliares, también conocido como Receptor de Ácidos Biliares (BAR, por sus siglas en inglés). FXR se expresa en los sitios principales del metabolismo de los ácidos biliares, tales como el hígado, el intestino y el riñón, donde media los efectos sobre las múltiples vías metabólicas de manera específica de tejido.

El modo de acción de FXR en el hígado y el intestino es bien conocido y está descrito, por ejemplo, en (Calkin y Tontonoz, (2012), Nature Reviews Molecular Cell Biology 13, 213–24). FXR es responsable de la modulación de la producción, conjugación y eliminación de los ácidos biliares a través de múltiples mecanismos en el hígado y el intestino. En la fisiología normal, FXR detecta los niveles incrementados de ácidos biliares y responde provocando la disminución de la síntesis de los ácidos biliares y la absorción de los ácidos biliares, a la vez que incrementa la modificación y secreción de los ácidos

biliares en el hígado. En el intestino, FXR detecta los niveles incrementados de ácidos biliares y disminuye la absorción de los ácidos biliares e incrementa la secreción de FGF15/19. El resultado final es una disminución de los niveles totales de ácidos biliares. En el hígado, el agonismo de FXR incrementa la expresión de genes involucrados en la circulación canalicular y basolateral de los ácidos biliares y las enzimas destoxificantes de los ácidos biliares, inhibiendo a la vez la absorción basolateral de los ácidos biliares por parte de los hepatocitos e inhibiendo la síntesis de los ácidos biliares.

Asimismo, los agonistas de FXR disminuyen la síntesis de triglicéridos en el hígado, lo que conduce a una reducción de la esteatosis, inhiben la activación de las células estrelladas hepáticas, con lo que se reduce la fibrosis hepática, y estimulan la expresión de FGF15/FGF19 (un regulador clave del metabolismo de los ácidos biliares), lo que conduce a un mejoramiento de la sensibilidad hepática a la insulina. Así, FXR actúa como un sensor del aumento de los ácidos biliares e inicia las respuestas homeostáticas para controlar los niveles de ácidos biliares, un mecanismo de retroalimentación que se cree que está dañado en la colestasis. El agonismo de FXR ha demostrado beneficios clínicos en sujetos con trastornos colestáticos (Nevens *et al.*, J. Hepatol. 60 (1 SUPPL. 1): 347A–348A (2014)), diarrea por malabsorción de los ácidos biliares (Walters *et al.*, Aliment Pharmacol. Ther. 41(1):54–64 (2014)) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH; Neuschwander–Tetri *et al* 2015).

Los ácidos biliares son producidos normalmente por el organismo. A dosis elevadas, pueden provocar variados efectos secundarios, dado que poseen propiedades detergentes (diarrea o daño celular). Por otra parte, también pueden provocar prurito.

El receptor de quimiocina C–C tipo 2 (CCR2) y CCR5 cumplen una función en el ingreso de virus, por ejemplo, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), en la célula, pero además son importantes para reclutar células inmunes a los sitios donde hay lesiones. La inhibición de esta actividad de los

receptores puede tener un efecto antiinflamatorio. Y la información reciente indica que estos receptores pueden tener también una participación en la promoción de la fibrosis hepática.

Cenicriviroc (también conocido como CVC) es (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-tetrahidrobenzo[b]azocina-5-carboxamida.

Cenicriviroc se une e inhibe la actividad de los receptores: receptor de quimiocina C-C tipo 2 (CCR2) y receptor de quimiocina C-C tipo 5 (CCR5).

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es la causa más común de enfermedad hepática crónica en el hemisferio occidental (Ratziu *et al* 2010). Las etapas principales de la NAFLD son: 1) hígado graso simple (esteatosis); 2) esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), una forma más grave de NAFLD; 3) fibrosis, en la que hay una inflamación persistente del hígado que da lugar a la generación de tejido cicatricial fibroso alrededor de las células y vasos sanguíneos del hígado; y 4) cirrosis, que es un daño permanente y puede desembocar en insuficiencia hepática y cáncer de hígado.

NASH incluye acumulación de grasa en el hígado, así como inflamación, lo que en el curso del tiempo puede devenir en aumento de la fibrosis, cirrosis y enfermedad hepática de etapa terminal. El trasplante de hígado es el único tratamiento para la cirrosis avanzada con insuficiencia hepática, y el trasplante se realiza cada vez más en personas con NASH.

Se calcula que la prevalencia mundial de NAFLD oscila entre 6,3% y 33%, con una media de 20%, de la población general. La prevalencia estimada de NASH es más baja, dentro de un intervalo de 3 a 5% (Younossi *et al.*, *Hepatology*, Vol. 64, N.º 1, 2016). NASH es un problema mundial cuya prevalencia ha ido en aumento en las últimas décadas. En el transcurso de los últimos diez años, NASH ha pasado de ser poco común a la segunda recomendación para el trasplante de hígado en los Estados Unidos. Se

considera que para el año 2020 habrá de ser la causa principal de trasplante (Wong *et al*, Gastro 2015). NASH está altamente asociada al síndrome metabólico y a la diabetes mellitus Tipo 2. NASH es una causa de fibrosis progresiva y de cirrosis. La cirrosis por NASH incrementa el riesgo de carcinoma hepatocelular y de cáncer hepatocelular. Por otra parte, la mortalidad cardiovascular es una causa importante de muerte en pacientes con NASH.

La colestasis crónica y la inflamación del hígado son los dos componentes patofisiológicos principales de las dos clases mayores de enfermedad, la cirrosis biliar primaria (PBC, por sus siglas en inglés) y la colangitis esclerosante primaria (PSC, por sus siglas en inglés), que dan lugar a la destrucción de los conductos biliares y, por último, a la cirrosis y la insuficiencia hepática. El trasplante de hígado parece ser el único procedimiento posible para salvar la vida.

El ácido ursodesoxicólico (UDCA, por sus siglas en inglés), también conocido como ursodiol, es el tratamiento principal para PBC. El UDCA es un ácido biliar secundario, es decir, es metabolizado a partir de un ácido biliar primario (producido por el hígado) por las bacterias intestinales, una vez que el ácido primario ha sido secretado al intestino. El UDCA no es un agonista de FXR.

El UDCA detiene la progresión en muchos pacientes, pero no responde en aproximadamente 30–40% de la población. Desde mayo de 2016, en los Estados Unidos se ha aprobado otra molécula para el tratamiento de PBC, cuando se combina con UDCA para la colangitis biliar primaria (PBC) en pacientes adultos con una respuesta inadecuada al UDCA, o como terapia simple en adultos con incapacidad para tolerar el UDCA. Esta nueva molécula es el ácido obeticólico (OCA, por sus siglas en inglés), un mimético de ácido biliar. El OCA es un agonista de FXR.

En la actualidad, no hay terapia aprobada para NASH.

Sigue habiendo una necesidad de contar con tratamientos y terapias eficaces para las afecciones hepáticas mediadas por FXR, en particular enfermedades hepáticas tales como NAFLD, NASH o PBC, y para enfermedades hepáticas de etapa avanzada.

El desarrollo de NASH involucra varios mecanismos: la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis), la inflamación del hígado, la distensión de los hepatocitos y la fibrosis. El Puntaje de Actividad de NAFLD (NAS, por sus siglas en inglés) fue desarrollado como una herramienta de medición de los cambios que tienen lugar en NAFLD durante los ensayos terapéuticos. El puntaje se calcula como la suma no ponderada de los puntajes para esteatosis (0–3), inflamación lobular (0–3) y distensión (0–2).

Para la prevención o el tratamiento de tales enfermedades o trastornos, un medicamento que generara un impacto en cada uno de estos diferentes aspectos resultaría particularmente eficaz.

En un ensayo clínico dirigido a evaluar la eficacia y seguridad de cenicriviroc para el tratamiento de NASH en adultos con fibrosis hepática, el tratamiento con CVC mostró una reducción de la fibrosis, pero no produjo un impacto relevante en el mejoramiento del NAS. Asimismo, el CVC puede inducir fatiga o diarrea en una pequeña parte de los pacientes (véase, “Tobira Therapeutics Announces Clinically and Statistically Significant Improvement in Liver Fibrosis from Phase 2b CENTAUR NASH Trial at One Year”, 25 de julio, 2016).

Probado en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, el ácido obeticolico mostró eficacia, en particular una mejora significativa del NAS, es decir, un fuerte impacto en la esteatosis, con efectos adicionales sobre la inflamación y distensión. Sin embargo, la administración de OCA a largo plazo despierta preocupación acerca de la seguridad, porque puede estar asociada con prurito, así como con colesterol LDL incrementado (véase, “Intercept Announces New FLINT Trial Data Showing OCA Treatment Increases Fibrosis

Resolution and Cirrhosis Prevention in High-Risk NASH Patients”, 23 de abril, 2015). Para evitar el riesgo de eventos cardiovasculares nocivos, puede ser necesaria la administración concomitante de estatinas en el tratamiento a largo plazo de pacientes con NASH.

Por lo tanto, se necesita proporcionar tratamientos para enfermedades o trastornos fibróticos o cirróticos, por ejemplo, enfermedades o trastornos hepáticos, que puedan dar respuesta a los diferentes aspectos de estas complejas afecciones, exhibiendo a la vez un perfil aceptable de seguridad y/o tolerabilidad. La combinación de dos o más moléculas con diferentes Mecanismos de Acción (MdA) podría proporcionar beneficios adicionales para mejorar la eficacia del tratamiento y las tasas de respuesta.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona combinaciones farmacéuticas que contienen, por separado o conjuntamente, un agonista de FXR y uno o varios agentes terapéuticos adicionales, para la administración simultánea, secuencial o separada. Además, se proporciona un medicamento que comprende tales combinaciones.

De acuerdo con la invención, el agonista de FXR es un agonista de FXR no esteroide y/o es un agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, es un agonista de FXR no derivado de ácido biliar.

En algunos aspectos de la invención, el agonista de FXR es ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il]metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (Compuesto A), ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico (Compuesto B), una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, éster y/o un conjugado de aminoácidos de aquel.

En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, CVC, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de aquel, por ejemplo, CVC, por ejemplo, cenicriviroc mesilato.

Además, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que contienen, por separado o en conjunto, (i) un agonista de FXR, por ejemplo, un agonista de FXR no esteroide, y (ii) un agente terapéutico adicional, por ejemplo, un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o solvato de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato, para la administración simultánea, secuencial o por separado.

Los componentes (i) y (ii) pueden ser administrados juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosis unitaria combinada o en dos formas de dosis unitarias separadas. La forma de dosis unitaria también puede ser una combinación fija.

En algunos aspectos, la combinación farmacéutica es una combinación fija, por ejemplo, una combinación fija que comprende (i) un agonista de FXR, por ejemplo, un agonista de FXR no esteroide, y (ii) un agente terapéutico adicional, por ejemplo, un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato).

En algunos aspectos, el agonista de FXR y el agente terapéutico adicional se proporcionan para el tratamiento de una enfermedad o trastorno fibrótico, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático crónico, por ejemplo, una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo integrado por colestasis, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a la nutrición parenteral, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis familiar progresiva (PFIC), enfermedad de hígado graso no

alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lesión de los conductos biliares inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (CFLD, por sus siglas en inglés), obstrucción de los conductos biliares, colelitiasis, fibrosis hepática, fibrosis renal, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia del recién nacido, prevención del kernícterus, enfermedad oclusiva venosa, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disfunción eréctil, fibrosis progresiva del hígado causada por cualquiera de las enfermedades anteriores o por hepatitis infecciosa, por ejemplo, NAFLD, NASH, fibrosis hepática, hepatoesteatosis o PBC.

En otros aspectos de la invención, el agonista de FXR y el agente terapéutico adicional se proporcionan para retardar, detener o reducir el desarrollo de una enfermedad o trastorno cirrótico, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático crónico, por ejemplo, NAFLD, NASH, fibrosis hepática y PBC.

En otro aspecto adicional, el agonista de FXR y el agente terapéutico adicional se proporcionan para la prevención o el retardo de la progresión de una enfermedad o trastorno hepático crónico hacia una etapa más avanzada o hacia una condición más grave de la misma, por ejemplo, para la prevención o el retardo de la progresión de una enfermedad o trastorno hepático crónico seleccionado del grupo integrado por NAFLD, NASH, fibrosis hepática y PBC.

En algunos aspectos, el agonista de FXR es ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (Compuesto A), un estereoisómero, un enantiómero, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, éster de aquel y/o un conjugado de aminoácidos de aquel.

En otros aspectos, el agonista de FXR es ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico

(Compuesto B), una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, éster de aquel y/o un conjugado de aminoácidos de aquel.

La invención se refiere, asimismo, a combinaciones farmacéuticas que comprenden (i) un agonista de FXR, por ejemplo, un agonista de FXR no esteroide (por ejemplo, el Compuesto A, como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este); o Compuesto B (como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este), y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este), opcionalmente en presencia de un portador farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que comprenden (i) un agonista de FXR no esteroide, por ejemplo, Compuesto A, Compuesto B, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, éster y/o un conjugado de aminoácidos de aquel, y (ii) cenicriviroc, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, y (iii) un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización de la invención, dicha combinación farmacéutica es una forma de dosis unitaria combinada.

En algunos aspectos, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que comprenden (i) un agonista de FXR no esteroide, y (ii) por lo menos un agente terapéutico adicional, por ejemplo, cenicriviroc, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, en una cantidad que es terapéuticamente efectiva en conjunto, para utilizar en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos fibróticos o cirróticos, por ejemplo, enfermedades o trastornos hepáticos, por ejemplo, NAFLD, NASH, fibrosis hepática o PBC.

Asimismo, la invención se refiere a tales combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, combinaciones fijas o libres, por ejemplo, dosis unitarias combinadas, para utilizar en el tratamiento, la prevención o el mejoramiento de una enfermedad o trastorno fibrótico o cirrótico, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático. En algunos aspectos, tales métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, el agonista de FXR y el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), cada uno en una cantidad que es terapéuticamente efectiva en conjunto.

Se proporciona el uso de un agonista de FXR no derivado de ácido biliar en combinación, por ejemplo, combinación fija o libre, con uno o varios agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un inhibidor de CCR2/5 por ejemplo, cenicriviroc (o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), para la elaboración de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno hepático, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático seleccionado del grupo integrado por NAFLD, NASH, esteatosis hepática, fibrosis hepática, cirrosis, PBC.

Además, se proporcionan combinaciones farmacéuticas para utilizar en la prevención, el retardo o el tratamiento de una enfermedad o trastorno hepático, en donde la combinación comprende (i) un agonista de FXR no derivado de ácido biliar (por ejemplo, Compuesto A, Compuesto B, como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este), y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato).

En algunos aspectos de la invención, se proporcionan combinaciones farmacéuticas para utilizar en la prevención, el retardo o el tratamiento de una enfermedad o trastorno hepático crónico, por ejemplo, seleccionado del grupo integrado por esteatosis, NASH, fibrosis y cirrosis, por ejemplo, esteatosis, NASH y/o fibrosis, en donde la combinación comprende (i) un agonista de FXR no derivado de ácido biliar (por ejemplo, Compuesto A, Compuesto B, como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este), y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato).

Asimismo se proporcionan combinaciones farmacéuticas que comprenden (i) un agonista de FXR no derivado de ácido biliar (por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B, como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este), y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), para utilizar en la prevención, el retardo o el tratamiento de NASH.

Asimismo, también se proporcionan combinaciones farmacéuticas que comprenden (i) un agonista de FXR no derivado de ácido biliar (por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B, como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este), y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable

de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), para utilizar en la prevención, el retardo o el tratamiento de la fibrosis hepática.

Además, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que comprenden (i) un agonista de FXR no derivado de ácido biliar (por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B, como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este), y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), para utilizar en la prevención, el retardo o el tratamiento de la esteatosis hepática.

Asimismo se proporcionan combinaciones farmacéuticas que comprenden (i) un agonista de FXR no derivado de ácido biliar (por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B, como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este), y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), para utilizar en la prevención, el retardo o el tratamiento de la distensión hepatocelular.

Además, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que comprenden (i) un agonista de FXR no derivado de ácido biliar (por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B, como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este), y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), para utilizar en la prevención, el retardo o el tratamiento de PBC.

Un aspecto adicional de la presente invención es un método para el tratamiento, el retardo o la prevención de una enfermedad o trastorno fibrótico, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático, por ejemplo, enfermedad o trastorno hepático crónico, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de combinación de (i) un agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B, tal como se ha definido anteriormente aquí, (por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este), y (ii) un agente terapéutico adicional, como se define en la presente descripción, por ejemplo, un CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este), y un portador farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que necesita dicho tratamiento. Una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los componentes de la combinación de la presente invención puede ser administrada de manera simultánea o secuencial y en cualquier orden.

En otras formas de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este). En algunas formas de realización, los nuevos regímenes de dosificación se proporcionan para utilizar en la prevención, el retardo o el tratamiento de una enfermedad o trastorno fibrótico o cirrótico, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático crónico, por ejemplo, seleccionado del grupo integrado por NAFLD, NASH, fibrosis hepática, cirrosis y PBC, por ejemplo, NASH, fibrosis hepática o PBC. En algunas formas de realización, los nuevos regímenes de dosificación se proporcionan para la prevención, el retardo o el tratamiento de la fibrosis renal.

Además, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que contienen, por separado o conjuntamente, (i) Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este); y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este), por ejemplo, para la administración simultánea o secuencial, en donde la proporción ($\mu\text{g}/\text{mg}$ (microgramo/miligramo)) de Compuesto A a inhibidor de CCR2/5 es de aproximadamente 3:100 a aproximadamente 100:100; por ejemplo, de aproximadamente 5:100 a aproximadamente 40:100; por ejemplo, aproximadamente 3:100, por ejemplo, aproximadamente 60:100. En particular, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que contienen, por separado o conjuntamente, (i) Compuesto A en forma libre o sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este y cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí), por ejemplo, cenicriviroc mesilato, en particular que contiene Compuesto A, en donde la proporción ($\mu\text{g}/\text{mg}$ (microgramo/miligramo)) de Compuesto A a cenicriviroc es de aproximadamente 3:100 a aproximadamente 100:100; por ejemplo, de aproximadamente 5:100 a aproximadamente 40:100; por ejemplo, aproximadamente 3:100, por ejemplo, aproximadamente 60:100.

En otras formas de realización, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que contienen, por separado o conjuntamente, (i) Compuesto B, como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este), para la administración simultánea o secuencial, en donde la proporción (mg/mg) de Compuesto B a inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí), es aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente

10:1, por ejemplo, aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 8:1, por ejemplo, aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 5:1; aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 3:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1. En particular, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que contienen, por separado o conjuntamente, (i) Compuesto A, como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato, en particular que contiene Compuesto A, en donde la proporción ($\mu\text{g}/\text{mg}$ (microgramo/miligramo)) de Compuesto A a cenicriviroc es de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 10:1, por ejemplo, aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 8:1, por ejemplo, aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 5:1; aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 3:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1.

En la presente memoria se describen varias formas de realización (enumeradas) de la invención. Se observará que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar formas de realización adicionales de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1.1 a 1.3 describen un estudio de eficacia *in vivo* de cenicriviroc en combinación con Compuesto A (enlistado como NVP-CH-4) y

Compuesto B (enlistado como NVP-CH-5) en el modelo STAM de esteatohepatitis no alcohólica durante un tiempo de tratamiento de 6–9 y 9–12 semanas. La Figura 1.1 se refiere a los resultados en el Puntaje de Actividad de NAFLD; la Figura 1.2, al Puntaje de Infiltración Celular Inflamatoria y la Figura 1.3, al Puntaje de Distensión de Hepatocitos.

La Figura 2 describe un estudio de eficacia *in vivo* de ceniciviroc en combinación con Compuesto A (enlistado como NVP-CH-4) y Compuesto B (enlistado como NVP-CH-5) en el modelo STAM de esteatohepatitis no alcohólica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

A los efectos de interpretar esta memoria descriptiva, serán de aplicación las siguientes definiciones y, toda vez que corresponda, los términos usados en el número singular también habrán de incluir el plural y viceversa.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término “aproximadamente” en relación con un valor numérico x significa $\pm 10\%$, excepto que el contexto dicte otra cosa.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término “conjugado de aminoácidos” se refiere a conjugados de Compuesto A o Compuesto B con cualquier aminoácido adecuado. Preferiblemente, tales conjugados de aminoácidos adecuados de Compuesto A o Compuesto B tendrán la ventaja adicional de una integridad mejorada en los fluidos biliares o intestinales. Los aminoácidos adecuados incluyen, sin ser limitaciones, glicina, taurina y acil glucurónido. Por ende, la presente invención abarca los conjugados de glicina, taurina y acil glucurónido de Compuesto A o Compuesto B.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término “agonista de FXR” se refiere a un agente que se une directamente a la actividad de FXR y la regula hacia arriba.

De acuerdo con su uso en este contexto, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición de ácidos o de adición de bases de un compuesto de la invención. “Sales” incluye en particular “sales farmacéuticas aceptables”.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material no tóxico que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica de los ingredientes activos.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término “conjugado de aminoácidos” se refiere a conjugados de los compuestos, por ejemplo, de Compuesto A o Compuesto B, con cualquier aminoácido adecuado. Preferiblemente, dichos conjugados de aminoácidos adecuados de Compuesto A o Compuesto B tendrán la ventaja adicional de una integridad aumentada en los fluidos biliares o intestinales. Los aminoácidos adecuados incluyen, sin ser limitaciones, glicina, taurina y acil glucurónido. Por ende, la presente invención abarca los conjugados de glicina, taurina y acil glucurónido de Compuesto A o Compuesto B.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término “profármaco” se refiere a compuesto que es convertido *in vivo* a los compuestos de la presente invención. Un profármaco es activo o inactivo. Es modificado químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y lo similar, en un compuesto de esta invención luego de la administración del profármaco a un sujeto. La adecuabilidad y las técnicas involucradas en la elaboración y el uso de los profármacos son bien conocidas por las personas capacitadas en la técnica. Los profármacos adecuados son en general derivados de ésteres farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con su uso en este contexto, los términos “paciente” o “sujeto” se refieren a un humano.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término “tratar”, “que trata(n)” o “tratamiento” de una enfermedad o trastorno se refiere, en una forma de realización, al mejoramiento de la enfermedad o trastorno (es decir, el

retardo o la detención o la reducción del desarrollo de la enfermedad o de por lo menos uno de los síntomas clínicos o rasgos patológicos de aquella). En otra forma de realización, "tratar", "que trata(n)" o "tratamiento" se refieren al alivio o la mejoría de por lo menos un parámetro físico o rasgos patológicos de la enfermedad, por ejemplo, que incluyen aquellos que pueden no ser discernibles por parte del sujeto. En otra forma de realización adicional, "tratar", "que trata(n)" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, sea físicamente (por ejemplo, estabilización de por lo menos un síntoma discernible o no discernible), sea fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o bien ambas cosas. En otra forma de realización adicional, "tratar", "que trata(n)" o "tratamiento" se refiere a la prevención o el retardo del inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno, o de por lo menos un síntoma o rasgo patológico asociado a la misma. En otra forma de realización adicional, "tratar", "que trata(n)" o "tratamiento" se refiere a la prevención o el retardo de la progresión de la enfermedad hacia una etapa más avanzada o una condición más grave, tal como, por ejemplo, cirrosis hepática; o a la prevención o el retardo de la necesidad del trasplante de hígado.

Por ejemplo, el tratamiento de NASH puede referirse al mejoramiento, alivio o modulación de por lo menos uno de los síntomas o rasgos patológicos asociados con NASH; por ejemplo, esteatosis hepática, distensión hepatocelular, inflamación hepática y fibrosis; por ejemplo, puede referirse al retardo de la progresión, la reducción o detención de por lo menos uno de los síntomas o rasgos patológicos asociados con NASH, por ejemplo, esteatosis hepática, distensión hepatocelular, inflamación hepática y fibrosis. Asimismo, puede referirse a la prevención o el retardo de la cirrosis hepática o de la necesidad del trasplante de hígado.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto de la

invención, por ejemplo, agonista de FXR, por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B (tal como se han definido anteriormente aquí), que es suficiente para alcanzar el efecto planteado. En consecuencia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de FXR, por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B (tal como se han definido anteriormente aquí), que se usa para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno hepático tal como se ha definido anteriormente aquí, es una cantidad suficiente para el tratamiento o la prevención de dicha enfermedad o trastorno.

Por “régimen terapéutico” se quiere indicar el patrón de tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, el patrón de dosificación usado durante el tratamiento de la enfermedad o trastorno.

De acuerdo con su uso en este contexto, un sujeto “necesita” un tratamiento si dicho sujeto habrá de obtener un beneficio biológico, médico o de calidad de vida a partir de tal tratamiento.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término “enfermedad o trastorno hepático” abarca una, una pluralidad o la totalidad de: enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lesión de los conductos biliares inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (CFLD), obstrucción de los conductos biliares, colelitiasis y fibrosis hepática.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término NAFLD puede abarcar las diferentes etapas de la enfermedad: esteatosis hepática, NASH, fibrosis y cirrosis.

De acuerdo con su uso en este contexto, el término NASH puede abarcar esteatosis, distensión hepatocelular e inflamación lobular.

Como se define en la presente descripción, “combinación” se refiere a una combinación fija en una forma de dosis unitaria (por ejemplo, cápsula, comprimido o sachet), combinación libre (es decir, no fija) o un kit de partes

para la administración combinada donde un agonista de FXR de la presente invención y uno o varios “socios de combinación” (es decir, el agente terapéutico adicional, tal como por ejemplo, cenicriviroc o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, también denominado “coagente”) pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado a intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los socios de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico.

Los términos “coadministración” o “administración combinada” o similares, como se utilizan en la presente descripción, pretenden abarcar la administración del agente terapéutico adicional a un sujeto individual que lo necesita (por ejemplo, un paciente), y el agente terapéutico adicional pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que el agonista de FXR y el agente terapéutico adicional no son administrados necesariamente por la misma vía de administración y/o al mismo tiempo. Cada uno de los componentes de la combinación de la presente invención puede ser administrado simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden. La coadministración comprende la administración simultánea, secuencial, sobrelapada, a intervalos, continua, y cualquier combinación de estas.

El término “combinación farmacéutica” de acuerdo con su uso en este contexto significa una composición farmacéutica que resulta de la combinación (por ejemplo, el mezclado) de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como libres de los ingredientes activos.

El término “combinación fija” significa que los ingredientes activos, es decir, i) un agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B (en forma libre o, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable o un conjugado de aminoácidos de los mismos) y ii) el agente terapéutico adicional, por ejemplo, cenicriviroc (como se define en la presente descripción, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), se administran

ambos a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosis individual.

El término "combinación libre" significa que los ingredientes activos, como se definen en la presente descripción, son administrados, ambos, a un paciente en forma de entidades separadas, sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente, sin límites de tiempo específicos y en cualquier orden, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el organismo del paciente.

Por "administración simultánea" se quiere decir que el agonista de FXR y el agente terapéutico adicional, por ejemplo, cenicriviroc (como se define en la presente descripción, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), son administrados el mismo día. Los dos ingredientes activos pueden ser administrados al mismo tiempo (para combinaciones fijas o libres) o de a uno por vez (para las combinaciones libres).

De acuerdo con la invención, "administración secuencial" puede referirse a que, durante un periodo de dos o más días de coadministración continua, solamente uno del agonista de FXR y el agente terapéutico adicional, por ejemplo, cenicriviroc (como se define en la presente descripción, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), es administrado en un día determinado.

Por "administración sobrelapada" se quiere decir que, durante un periodo de dos o más días de coadministración continua, hay por lo menos un día de administración simultánea y por lo menos un día en que se administra solamente uno del agonista de FXR y el agente terapéutico adicional, por ejemplo, cenicriviroc (como se define en la presente descripción, por ejemplo, cenicriviroc mesilato).

Por "administración a intervalos" se quiere decir un periodo de coadministración con por lo menos un día libre, es decir, con por lo menos un día en que no se administra ni el agonista de FXR ni el agente terapéutico

adicional, por ejemplo, cenicriviroc (como se define en la presente descripción, por ejemplo, cenicriviroc mesilato).

Por "administración continua" se quiere decir un periodo de coadministración sin día(s) libre(s). La administración continua puede ser simultánea, secuencial o sobrelapada, como se describió anteriormente.

Agonistas de FXR

De acuerdo con la invención, el agonista de FXR puede ser seleccionado del grupo integrado por Compuesto A (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, que incluye estereoisómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, éster y conjugado de aminoácidos de este), Compuesto B (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, que incluye sal farmacéuticamente aceptable, solvato profármaco, éster y conjugado de aminoácidos de este), GS-9676, GS-9674 (ambos, agonistas de FXR no derivados de ácidos biliares de Gilead, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos), PX102/104.

En una forma de realización de la invención, el agonista de FXR puede ser un agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, un agonista de FXR no esteroide. Por ejemplo, puede ser seleccionado del grupo integrado por Compuesto A (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este), Compuesto B (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, sal de meglumina), GS-9676, y una mezcla de estos.

El Compuesto A se refiere a ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico. El Compuesto A puede estar en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable o un conjugado de aminoácidos de este; por ejemplo, conjugado de glicina, conjugado de taurina o conjugado de acil glucurónido. El Compuesto A puede abarcar, asimismo, un

estereoisómero, un enantiómero de este. El Compuesto A también puede administrarse como un profármaco, un éster, en forma de un polimorfo, solvato y/o hidrato.

El Compuesto B es ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico. El Compuesto B puede estar en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, éster y/o un conjugado de aminoácidos de este.

El Compuesto B puede ser sal de meglumina del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico. En una forma de realización, el Compuesto B es sal de meglumina del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico Forma A o Forma B. En otra forma de realización, el Compuesto B es monohidrato de meglumina del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico. En otra forma de realización adicional, el Compuesto B es monohidrato de meglumina del ácido 4-((N-bencil-8-cloro-1-metil-1,4-dihidrocromeno[4,3-c]pirazol-3-carboxamido)metil)benzoico Forma H_A o Forma H_B.

Cualquier fórmula proporcionada en la presente descripción también pretende representar las formas no marcadas, así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos.

Socios de combinación

De acuerdo con la invención, el socio de combinación de la invención puede ser un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato).

Otro inhibidor de CC2/5 puede ser (S)-1-[(1S,2R,4R)-4-isopropil(metil)amino)-2-propilciclohexil]-3-(6-(trifluorometil)quinazolin-4-

ilamino)pirrolidin-2-ona, por ejemplo, como se describe en el documento WO2011/046916.

Otro inhibidor de CC2/5 puede ser BMS-813160.

Modos de administración

La composición farmacéutica de la invención puede ser formulada para que sea compatible con su vía de administración pretendida (por ejemplo, las composiciones orales incluyen en general un diluyente inerte o un portador comestible). Otros ejemplos no limitativos de vías de administración incluyen administración parenteral (por ejemplo, intravenosa), intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), transmucosal y rectal. Las composiciones farmacéuticas compatibles con cada vía pretendida son bien conocidas en la técnica.

Enfermedades

Tal como se ha definido anteriormente aquí, la enfermedad o trastorno fibrótico o cirrótico puede ser una enfermedad o trastorno hepático, por ejemplo, como se definirá más adelante en la presente descripción, o fibrosis renal.

Tal como se ha definido anteriormente aquí, las enfermedades o trastornos hepáticos pueden ser colestasis, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a la nutrición parenteral, cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC), colestasis familiar progresiva (PFIC), enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), lesión de los conductos biliares inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (CFLD), obstrucción de los conductos biliares, colelitiasis, fibrosis hepática, fibrosis renal, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia del recién nacido, prevención del kernícterus, enfermedad oclusiva venosa, hipertensión portal, síndrome

metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disfunción eréctil, fibrosis progresiva del hígado causada por cualquiera de las enfermedades anteriores o por hepatitis infecciosa.

Las enfermedades o trastornos hepáticos también pueden referirse a trasplante de hígado.

En una forma de realización de la invención, la combinación farmacéutica (como se define en la presente descripción) es para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno fibrótico, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático, por ejemplo, una enfermedad hepática crónica, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático seleccionado del grupo integrado por PBC, NAFLD, NASH, lesión de los conductos biliares inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (CFLD), obstrucción de los conductos biliares, colelitiasis, fibrosis hepática. En una forma de realización de la invención, la combinación farmacéutica (como se define en la presente descripción) es para el tratamiento o la prevención de fibrosis, por ejemplo, fibrosis renal o fibrosis hepática.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, las enfermedades o trastornos hepáticos se refieren a NAFLD, por ejemplo, cualquiera de las etapas de NAFLD, por ejemplo, cualquiera de esteatosis, NASH, fibrosis y cirrosis.

En una forma de realización de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica de la invención para el mejoramiento de la fibrosis hepática sin que se agrave la esteatohepatitis.

En otra forma de realización de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica de la invención para obtener una resolución completa de la esteatohepatitis sin que se agrave, por ejemplo, que mejore, la fibrosis hepática.

En otra forma de realización de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica de la invención para la prevención o el tratamiento de la esteatohepatitis y la fibrosis hepática.

En otra forma de realización adicional de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica de la invención para reducir por lo menos una de las características del puntaje NAS, es decir, una de esteatosis hepática, inflamación hepática y distensión hepatocelular; por ejemplo, por lo menos dos características del puntaje NAS, por ejemplo, esteatosis hepática e inflamación hepática, o esteatosis hepática y distensión hepatocelular, o distensión hepatocelular e inflamación hepática.

En una forma de realización adicional de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica de la invención para reducir por lo menos una o dos de las características del puntaje NAS y fibrosis hepática, por ejemplo, para reducir inflamación hepática y fibrosis hepática, o esteatosis hepática y fibrosis hepática o distensión hepatocelular y fibrosis hepática.

Aun en otra forma de realización adicional de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica para el tratamiento o la prevención de fibrosis de etapa 3 a fibrosis de etapa 1, por ejemplo, fibrosis de etapa 3 y/o etapa 2 y/o etapa 1.

Pacientes

De acuerdo con la invención, los pacientes que reciben la combinación de la invención pueden estar afectados o en riesgo de una enfermedad o trastorno fibrótico, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático, por ejemplo, tal como se ha definido anteriormente aquí.

En algunas formas de realización de la invención, el paciente es obeso o tiene sobrepeso.

En otras formas de realización de la invención, el paciente puede ser un paciente diabético, por ejemplo, puede tener diabetes tipo 2. El paciente puede tener elevada presión sanguínea y/o alto nivel de colesterol en sangre.

Regímenes de dosificación

Dependiendo de la condición general del paciente, la enfermedad o trastorno diana y la etapa de tal enfermedad o trastorno, puede variar el régimen de dosificación, es decir, las dosis y/o la frecuencia de administración de cada componente de la combinación farmacéutica.

La frecuencia de dosificación del agonista de FXR de la invención y el agente terapéutico adicional, por ejemplo, en forma de una combinación de dosis fija, puede ser de una vez por día, dos veces por día, tres veces por día, cuatro veces por día, cinco veces por día, seis veces por día, o cada dos días, cada tres días o una vez por semana, por ejemplo, una vez por día.

De acuerdo con la invención, el agonista de FXR y el agente terapéutico adicional pueden no ser administrados siguiendo el mismo régimen, es decir, pueden no ser administrados a la misma frecuencia y/o duración y/o dosificación, por ejemplo, a la misma frecuencia y/o dosificación. Este puede ser el caso, por ejemplo, de las combinaciones libres. A manera de ejemplo, el agonista de FXR puede ser administrado una vez por día y el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato) dos veces por día, o al revés.

En una forma de realización, por ejemplo, en el caso de la administración simultánea, el agonista de FXR es administrado de una a cuatro veces por día, y el agente terapéutico adicional, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este) es administrado de una a cuatro veces por día.

En una forma de realización de la invención, la coadministración se lleva a cabo durante por lo menos una semana, por lo menos un mes, por lo menos 6 semanas, por lo menos tres meses, por lo menos 6 meses, por lo menos un año. Por ejemplo, la combinación farmacéutica de la invención es administrada

de por vida al paciente. La frecuencia de administración y/o las dosis del agonista de FXR y del agente terapéutico adicional puede variar durante todo el plazo que dure la administración.

Durante el tratamiento, puede haber uno o varios periodos de tiempo, por ejemplo días, durante los que ni el agonista de FXR de la invención, ni el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster, por ejemplo, cenicriviroc mesilato) son administrados al paciente (es decir, periodos, por ejemplo días, carentes de tratamiento de combinación), o durante los que solamente un fármaco, sea el agonista de FXR, sea el agente terapéutico adicional, es administrado al paciente.

En el caso de una coadministración secuencial, el agonista de FXR puede ser administrado antes que el agente terapéutico adicional, o al revés. El intervalo de tiempo entre la administración del agonista de FXR y el agente terapéutico adicional puede oscilar de unos pocos minutos a unos pocos días, por ejemplo, unos pocos minutos, por ejemplo, unas pocas horas, por ejemplo, 1 día a 1 semana.

La frecuencia de dosificación dependerá, entre otras cosas, de la fase del régimen de tratamiento.

De acuerdo con la invención, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este), es administrado a una dosis de aproximadamente 3 μg a aproximadamente 100 μg , por ejemplo, aproximadamente 5 μg a aproximadamente 100 μg , por ejemplo, aproximadamente 10 μg a aproximadamente 100 μg , por ejemplo, aproximadamente 20 μg a 100 μg por suministro oral, por ejemplo, aproximadamente 30 μg a aproximadamente 90 μg , por ejemplo, aproximadamente 40 μg a aproximadamente 60 μg . Estas

dosis pueden ser para la administración oral. Estas dosis pueden ser para la administración diaria, o para una administración de dos veces por día o una administración de cada dos días, por ejemplo, para la administración oral diaria, para la administración oral dos veces por día o para la administración oral cada dos días.

En algunos aspectos, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este) que es administrado con un agente terapéutico adicional, por ejemplo, cenicriviroc (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco y/o éster de este, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), es administrado a una dosis de aproximadamente 10 µg, aproximadamente 25 µg, aproximadamente 30 µg, aproximadamente 60 µg o aproximadamente 90 µg. Estas dosis pueden ser para administrar una vez por día o dos veces por día, por ejemplo, para la administración de una vez por día. Estas dosis se adaptan particularmente a la administración oral del agonista de FXR, por ejemplo, el Compuesto A (en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este).

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis en un intervalo de aproximadamente 20 µg – aproximadamente 60 µg por suministro oral, por ejemplo, aproximadamente 30 µg – aproximadamente 60 µg por suministro oral. Estas dosis pueden ser para la administración diaria (dosis diarias), o la administración dos veces por día o la administración cada dos días, por ejemplo, para la administración una vez por día.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente

descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis de aproximadamente 10 µg a 60 µg por suministro oral, por ejemplo, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 40 µg por suministro oral, por ejemplo, aproximadamente 20 µg a aproximadamente 40 µg por suministro oral. Estas dosis pueden ser para la administración diaria (dosis diarias), o la administración dos veces por día o la administración cada dos días, por ejemplo, para la administración diaria.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis en un intervalo de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 60 µg por suministro oral, por ejemplo, aproximadamente 5 µg a aproximadamente 40 µg por suministro oral. Estas dosis pueden ser para la administración diaria (dosis diarias), o la administración dos veces por día o la administración cada dos días, por ejemplo, para la administración diaria.

En otras formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis en un intervalo de aproximadamente 3 µg a aproximadamente 40 µg por suministro oral, por ejemplo, aproximadamente 3 µg a aproximadamente 30 µg por suministro oral. Estas dosis pueden ser para la administración diaria (dosis diarias), o la administración dos veces por día o la administración cada dos días, por ejemplo, para la administración diaria.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis de aproximadamente 3 µg por suministro oral, aproximadamente 4 µg por suministro oral, aproximadamente 5 µg por suministro oral, aproximadamente 10 µg por suministro oral, aproximadamente

20 µg por suministro oral, aproximadamente 25 µg por suministro oral, aproximadamente 30 µg por suministro oral, aproximadamente 40 µg por suministro oral, aproximadamente 60 µg por suministro oral, o aproximadamente 90 µg por suministro oral. Estas dosis pueden ser para la administración oral.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis en un intervalo de aproximadamente 3 µg/día a aproximadamente 100 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 5 µg/día a aproximadamente 100 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 10 µg/día a aproximadamente 100 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 20 µg/día a 100 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 30 µg/día a aproximadamente 90 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 40 µg/día a aproximadamente 60 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 10 µg/día a 60 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 10 µg/día a aproximadamente 40 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 20 µg/día a 40 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 20 µg/día a aproximadamente 60 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 30 µg/día a aproximadamente 60 µg /día, por ejemplo, aproximadamente 5 µg/día a 60 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 5 µg/día a 40 µg/día, por ejemplo, aproximadamente 3 µg/día a aproximadamente 40 µg/día, aproximadamente 3 µg/día a aproximadamente 30 µg/día.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis de aproximadamente 3 µg/día, aproximadamente 4 µg/día, aproximadamente 5 µg/día, aproximadamente 10 µg/día, aproximadamente 25 µg/día, aproximadamente 30 µg/día,

aproximadamente 60 µg/día o aproximadamente 90 µg/día. Estos regímenes pueden ser suministrados por vía oral.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis de aproximadamente 3 µg dos veces por día, aproximadamente 4 µg dos veces por día, aproximadamente 5 µg dos veces por día, aproximadamente 10 µg dos veces por día, aproximadamente 25 µg dos veces por día, aproximadamente 30 µg dos veces por día. Estos regímenes pueden ser suministrados por vía oral.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis de aproximadamente 5 µg cada dos días, aproximadamente 10 µg cada dos días, aproximadamente 40 µg cada dos días, aproximadamente 60 µg cada dos días. Estos regímenes pueden ser suministrados por vía oral.

Tales dosis y regímenes se adaptan particularmente para el Compuesto A en forma libre.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR, por ejemplo, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este), ha de ser administrado a una dosis diaria de aproximadamente 3 µg o aproximadamente 5 µg.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR, por ejemplo, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este), ha de ser administrado a una dosis diaria de aproximadamente 10 µg.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR, por ejemplo, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este), ha de ser administrado a una dosis diaria de aproximadamente 20 µg o 25 µg.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR, por ejemplo, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este), ha de ser administrado a una dosis diaria de aproximadamente 30 µg.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR, por ejemplo, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este), ha de ser administrado a una dosis diaria de aproximadamente 40 µg.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR, por ejemplo, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este), ha de ser administrado a una dosis diaria de aproximadamente 60 µg.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR, por ejemplo, un agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este), es administrado de manera de proporcionar una $C_{\text{máx}}$ del agonista de FXR de por lo menos aproximadamente 0,2 ng/ml, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,0 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,0 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 ng/ml.

Alternativamente, la dosis administrada puede ser expresada en unidades de $\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$, en donde el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) de un paciente puede calcularse en m^2 mediante el uso de diversas fórmulas disponibles basadas en la altura y el peso del paciente. La conversión de una unidad a otra es directa, dados la altura y el peso del paciente.

De acuerdo con la invención, el Compuesto B (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis de aproximadamente 50 mg, por ejemplo, aproximadamente 60 mg, por ejemplo, aproximadamente 80 mg, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, por ejemplo, aproximadamente 120 mg, por ejemplo, aproximadamente 140 mg, por ejemplo, aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 180 mg, por ejemplo, aproximadamente 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 220 mg, por ejemplo, aproximadamente 250 mg. Estas dosis pueden ser para la administración oral de Compuesto B. Estas dosis pueden ser para la administración diaria de Compuesto B, una administración de dos veces por día o una administración de cada dos días, por ejemplo, para la administración oral diaria.

En algunos aspectos, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto B (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis en un intervalo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 250 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, por ejemplo, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, por ejemplo, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg; por ejemplo, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg; por ejemplo, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg a

aproximadamente 200 mg. Estas dosis pueden ser para la administración oral de Compuesto B. Estas dosis pueden ser para la administración diaria de Compuesto B, la administración de dos veces por día o la administración cada dos días, por ejemplo, para la administración oral diaria. Estas dosis pueden ser particularmente para la sal de meglumina de Compuesto B.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto B como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis de aproximadamente 50 mg por suministro oral, aproximadamente 60 mg por suministro oral, aproximadamente 80 mg por suministro oral, aproximadamente 100 mg por suministro oral, aproximadamente 120 mg por suministro oral, aproximadamente 140 mg por suministro oral, aproximadamente 150 mg por suministro oral, aproximadamente 180 mg por suministro oral, aproximadamente 200 mg por suministro oral, aproximadamente 220 mg por suministro oral, aproximadamente 250 mg por suministro oral. Estas dosis pueden adaptarse particularmente a pacientes de peso de aproximadamente 50 kg a aproximadamente 120 kg, por ejemplo, de aproximadamente 70 kg a aproximadamente 100 kg. Estas dosis pueden ser particularmente para la sal de meglumina de Compuesto B.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto B como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis en un intervalo de aproximadamente 50 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 60 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 80 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 100 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 120 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 140 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 150 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 180 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 200 mg/día, por

ejemplo, aproximadamente 220 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 250 µg/día. Estos regímenes pueden ser por suministro oral. Estas dosis pueden ser particularmente para la sal de meglumina de Compuesto B.

En algunas formas de realización, el agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, el Compuesto B como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este) es administrado a una dosis de aproximadamente 50 mg dos veces por día, aproximadamente 60 mg dos veces por día, aproximadamente 80 mg dos veces por día, aproximadamente 100 mg dos veces por día, aproximadamente 140 mg dos veces por día, aproximadamente 150 mg dos veces por día, aproximadamente 180 mg dos veces por día, aproximadamente 200 mg dos veces por día, aproximadamente 220 mg dos veces por día, aproximadamente 250 mg dos veces por día. Estos regímenes pueden ser administrados oralmente. Estas dosis pueden ser particularmente para la sal de meglumina de Compuesto B.

De acuerdo con la invención, el inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato) es administrado a una dosis de aproximadamente 50 mg, por ejemplo, aproximadamente 60 mg, por ejemplo, aproximadamente 80 mg, por ejemplo, aproximadamente 100 mg, por ejemplo, aproximadamente 120 mg, por ejemplo, aproximadamente 140 mg, por ejemplo, aproximadamente 150 mg, por ejemplo, aproximadamente 180 mg, por ejemplo, aproximadamente 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 220 mg, por ejemplo, aproximadamente 250 mg. Estas dosis pueden ser para la administración oral de inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato). Estas dosis pueden ser para la administración diaria de inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo,

cenicriviroc mesilato), la administración de dos veces por día o la administración cada dos días, por ejemplo, para la administración oral diaria.

En algunos aspectos, el inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato) es administrado a una dosis en un intervalo de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 250 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, por ejemplo, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, por ejemplo, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg; por ejemplo, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg; por ejemplo, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg, por ejemplo, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. Estas dosis pueden ser para la administración oral de inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato). Estas dosis pueden ser para la administración diaria de inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), la administración de dos veces por día o la administración cada dos días, por ejemplo, para la administración oral diaria.

En algunas formas de realización, el inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), es administrado a una dosis de aproximadamente 50 mg por suministro oral, aproximadamente 60 mg por suministro oral, aproximadamente 80 mg por suministro oral, aproximadamente 100 mg por suministro oral, aproximadamente 120 mg por suministro oral, aproximadamente 140 mg por suministro oral, aproximadamente 150 mg por suministro oral, aproximadamente 180 mg por suministro oral, aproximadamente 200 mg por suministro oral, aproximadamente 220 mg por suministro oral, aproximadamente 250 mg por suministro oral. Estas dosis

pueden adaptarse particularmente a pacientes de entre 50 y 120 kg de peso, por ejemplo, 70 y 100 kg.

En algunas formas de realización, el inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), es administrado a una dosis en un intervalo de aproximadamente 50 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 60 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 80 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 100 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 120 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 140 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 150 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 180 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 200 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 220 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 250 mg/día. Estos regímenes pueden ser administrados oralmente. Estos regímenes pueden adaptarse particularmente a pacientes de entre 50 y 120 kg de peso, por ejemplo, 70 y 100 kg.

En algunas formas de realización de la invención, el inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), es administrado a una dosis de aproximadamente 50 mg dos veces por día, aproximadamente 60 mg dos veces por día, aproximadamente 80 mg dos veces por día, aproximadamente 100 mg dos veces por día, aproximadamente 140 mg dos veces por día, aproximadamente 150 mg dos veces por día, aproximadamente 180 mg dos veces por día, aproximadamente 200 mg dos veces por día, aproximadamente 220 mg dos veces por día, aproximadamente 250 mg dos veces por día. Estos regímenes pueden ser administrados oralmente.

En una forma de realización de la invención, la combinación farmacéutica, por ejemplo, combinación fija o libre, comprende i) aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg de Compuesto B (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, sal de meglumina)

y ii) aproximadamente 100 a aproximadamente 250 mg de cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato). Por ejemplo, la combinación farmacéutica, por ejemplo, combinación fija o libre, comprende i) aproximadamente 100 mg de Compuesto B (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este) y ii) aproximadamente 150 mg de cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato).

Además, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que contienen, por separado o conjuntamente, (i) Compuesto A como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este); y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este), para la administración simultánea o secuencial, en donde la proporción ($\mu\text{g}/\text{mg}$ (microgramo/miligramo)) de Compuesto A a inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc tal como se ha definido anteriormente aquí, es de aproximadamente 3:100 a aproximadamente 100:100; por ejemplo, de aproximadamente 10:100 a aproximadamente 100:100; por ejemplo, de aproximadamente 20:100 a aproximadamente 60:100; por ejemplo, de aproximadamente 10:100 a aproximadamente 40:100; por ejemplo, de aproximadamente 5:100 a aproximadamente 60:100; por ejemplo, de aproximadamente 5:100 a aproximadamente 40:100. Por ejemplo, la proporción ($\mu\text{g}/\text{mg}$ (microgramo/miligramo)) de Compuesto A a inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato, es aproximadamente 3:100, aproximadamente 5:100, aproximadamente 10:100, por ejemplo, aproximadamente 40:100, por ejemplo, aproximadamente 60:100. Estas proporciones se adaptan particularmente a combinaciones farmacéuticas que

comprenden Compuesto A y cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato).

En otras formas de realización, se proporcionan combinaciones farmacéuticas que contienen, por separado o conjuntamente, (i) Compuesto B como se define en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, sal de meglumina); y (ii) un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), para la administración simultánea o secuencial, en donde la proporción (mg/mg) de Compuesto B a inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí), es aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 10:1, por ejemplo, aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 8:1, por ejemplo, aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 5:1; aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 3:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1, por ejemplo, aproximadamente 1:1. Estas proporciones se adaptan particularmente a combinaciones farmacéuticas que comprenden Compuesto B (en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, sal de meglumina) y cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato).

En formas de realización específicas de la invención, el agonista de FXR, por ejemplo, un agonista de FXR no derivado de ácido biliar, por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B como se definen en la presente descripción (por ejemplo, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo, sal de meglumina de Compuesto B) que es administrado con un agente terapéutico adicional, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), es administrado durante un periodo de 3 meses a de por vida, por ejemplo, 6 meses a de por vida, por

ejemplo, 1 año a de por vida, por ejemplo, durante un periodo de 3 meses a 1 año, por ejemplo, 6 meses a de por vida, por ejemplo, durante un periodo de 3 meses, 6 meses o 1 año o de por vida.

Kits para el tratamiento de una enfermedad o trastorno fibrótico, por ejemplo, una enfermedad o trastorno hepático

Por consiguiente, se proporcionan kits farmacéuticos que comprenden: a) un agonista de FXR, por ejemplo, agonistas de FXR no derivados de ácidos biliares, por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este; b) un agente terapéutico adicional, por ejemplo, un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato); y c) medios para administrar el agonista de FXR (por ejemplo, Compuesto A o B como se define en la presente descripción) y el agente terapéutico adicional (por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato), a un sujeto afectado por una enfermedad o trastorno hepático; y opcionalmente d) instrucciones para el uso.

En una forma de realización de la invención, se proporciona un paquete de combinación que comprende a) por lo menos una dosis individual de un agonista de FXR, por ejemplo, agonistas de FXR no derivados de ácidos biliares, por ejemplo, Compuesto A o Compuesto B como se define en la presente descripción, por ejemplo, en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de este; y b) por lo menos una dosis individual de un agente terapéutico adicional tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, un inhibidor de CCR2/5, por ejemplo, cenicriviroc (tal como se ha definido anteriormente aquí, por ejemplo, cenicriviroc mesilato). El paquete de combinación puede comprender, además, instrucciones para el uso.

EJEMPLOS

Se entiende que los ejemplos y las formas de realización que se describen en la presente tienen mero propósito ilustrativo y que, a la luz de aquellos, las personas capacitadas en la técnica pergeñarán diversas modificaciones o cambios y estos deberán considerarse incluidos dentro del espíritu y alcance de esta solicitud y del alcance de las reivindicaciones anexas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en el presente documento se incorporan al mismo por referencia para todo fin.

Ejemplo: Estudio de eficacia *in vivo* de cenicriviroc en combinación con Compuesto A (“NVP-CH-4”) y Compuesto B (“NVP-CH-5”) en el Modelo STAM de esteatohepatitis no alcohólica (Periodo de tratamiento: 6 a 9 semanas o 9 a 12 semanas).

El estudio implica ratones C57BL/6 con preñez de 14 días. NASH se estableció a través de una inyección subcutánea única de 200 µg de estreptozotocina (Sigma, EE. UU.) después del nacimiento y de alimentación con una dieta alta en grasas (HFD, 57% kcal de grasas, CLEA Japan, Japón) *ad libitum* después de las 4 semanas de edad (día 28 ± 2). Distribución aleatoria de ratones con NASH en seis grupos de 12 ratones de 6 semanas de edad (día 42 ± 2) y seis grupos de 12 ratones de 9 semanas de edad (día 63 ± 2), el día previo al inicio del tratamiento, respectivamente. Los animales con NASH recibieron dosis desde las 6 a 9 semanas de edad (Estudio 1), o desde las 9 a 12 semanas de edad (Estudio 2) con uno de: vehículo, cenicriviroc, Compuesto A (“NVP-CH-4”), Compuesto B (“NVP-CH-5”), cenicriviroc + Compuesto A o cenicriviroc + Compuesto B. Se incluyó un grupo de control con vehículo de 12 ratones sin enfermedad, tanto en el Estudio 1 como en el Estudio 2. Estos animales fueron alimentados con una dieta normal (CE-2; CLEA Japan) *ad libitum*.

Se recolectaron muestras farmacocinéticas (PK) y se almacenaron a ≤ -60°C. Los animales fueron dosificados de acuerdo con el esquema de dosificación que se presentará a continuación. Cada animal fue sacrificado 5

horas después de la última dosis matutina, el último día del tratamiento de estudio (la dosis nocturna de cenicriviroc o vehículo fue administrada ese día, debido al sacrificio).

Dosificación:

- Se preparó cenicriviroc en 0,5% (p/v) de metilcelulosa con 1% de Tween® 80 en agua estéril para inyección (USP).
- El Compuesto A y el Compuesto B se prepararon en 0,5% (p/v) de solución acuosa de metilcelulosa (400 cPs) que contenía 0,5% (v/v) de polisorbato 80, NF, en agua de ósmosis inversa.
- En general, la monoterapia con cenicriviroc fue administrada dos veces por día, con 12 horas de separación (AM y PM). Para los grupos con monoterapia de Compuesto A o Compuesto B, el fármaco fue administrado una vez por día a la mañana con vehículo solo a la noche (12 horas después de la dosis matutina).

Esquema de dosificación:

<i>Grupo</i>	<i>Dosificación: Inicio–Final</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Dosis matutina (AM)</i>	<i>Dosis vespertina (PM)</i>	<i>Volumen de dosis AM/PM (ml/kg)</i>
ESTUDIO 1					
1	Semana 6–9	Sin enfermedad–vehículo	Vehículo AM ¹	Vehículo PM ²	2,5+2,5 AM 5 PM
2	Semana 6–9	STAM–vehículo	Vehículo AM ¹	Vehículo PM ²	2,5+2,5 AM 5 PM
3	Semana 6–9	Cenicriviroc	50 mg/kg	50 mg/kg	5/5
4	Semana 6–9	Compuesto A	0,1 mg/kg	Vehículo PM ²	5/5
5	Semana 6–9	Compuesto B	10 mg/kg	Vehículo PM ²	5/5
6	Semana 6–9	Cenicriviroc + Compuesto A	50 mg/kg + 0,1 mg/kg	50 mg/kg Cenicriviroc	2,5+2,5 AM 5 PM

7	Semana 6–9	Cenicriviroc + Compuesto B	50 mg/kg + 10 mg/kg	50 mg/kg Cenicriviroc	2,5+2,5 AM 5 PM
ESTUDIO 2					
8	Semana 9–12	Sin enfermedad– vehículo	Vehículo AM ¹	Vehículo PM ²	2,5+2,5 AM 5 PM
9	Semana 9–12	STAM– vehículo	Vehículo AM ¹	Vehículo PM ²	2,5+2,5 AM 5 PM
10	Semana 9–12	Cenicriviroc	50 mg/kg	50 mg/kg	5/5
11	Semana 9–12	Compuesto A	0,1 mg/kg	Vehículo PM ²	5/5
12	Semana 9–12	Compuesto B	10 mg/kg	Vehículo PM ²	5/5
13	Semana 9–12	Cenicriviroc + Compuesto A	50 mg/kg + 0,1 mg/kg	50 mg/kg Cenicriviroc	2,5+2,5 AM 5 PM
14	Semana 9–12	Cenicriviroc + Compuesto B	50 mg/kg + 10 mg/kg	50 mg/kg Cenicriviroc	2,5+2,5 AM 5 PM

¹ Vehículo AM = vehículo de bajo pH, seguido de vehículo de pH neutro (2,5 ml/kg de cada uno para un volumen total de 5 ml/kg); ² Vehículo PM = vehículo de bajo pH solamente (5 ml/kg de volumen).

Mediciones:

- Los siguientes parámetros fueron medidos o monitoreados todos los días: peso corporal individual, supervivencia, signos clínicos y comportamiento de los ratones.
- Mediciones farmacocinéticas: Se recolectaron muestras PK de 4 animales por punto de tiempo por compuesto. Las muestras PK fueron para Compuesto A y Compuesto B en las horas 1 y 24 del Día 6 (n=4 por punto de tiempo), tanto para los grupos de monoterapia como de combinación. Las muestras PK fueron tomadas para Ceniviroc el Día 10 a las horas 2 y 12 (n=4 por punto de tiempo), tanto para los grupos de monoterapia como

de combinación. Solamente se recolectó una muestra PK por animal usando los primeros 8 animales por grupo, según el siguiente esquema:

DÍA 6 (Estudio 1 y 2)	Cenicriviroc	Compuesto A	Compuesto B	Cenicriviroc + Compuesto A	Cenicriviroc + Compuesto B
1 hora	0	n=4; 50 µl sangre entera	n=4; 50 µl sangre entera	n=4; 50 µl sangre entera Compuesto A solamente	n=4; 50 µl sangre entera Compuesto B solamente
24 horas	0	n=4; 50 µl sangre entera	n=4; 50 µl sangre entera	n=4; 50 µl sangre entera Compuesto A solamente	n=4; 50 µl sangre entera Compuesto B solamente
DÍA 10 (Estudio 1 y 2)	Cenicriviroc (grupos 3 y 10)	Compuesto A (grupos 4 y 11)	Compuesto B (grupos 5 y 12)	Cenicriviroc + Compuesto A (grupos 6 y 13)	Cenicriviroc + Compuesto B (grupos 7 y 14)
2 horas	n=4; 50 µl sangre entera	0	0	n=4; 50 µl sangre entera Cenicriviroc	n=4; 50 µl sangre entera Cenicriviroc
12 horas	n=4; 50 µl sangre entera	0	0	n=4; 50 µl sangre entera Cenicriviroc	n=4; 50 µl sangre entera Cenicriviroc

Mediciones del final del tratamiento: Los ratones fueron sacrificados a las 9 semanas de edad (estudio 1) o a las 12 semanas de edad (estudio 2). Los 8 animales con NASH que no recibieron ningún tratamiento ni vehículo fueron sacrificados a la semana 9 como “referencia de base” para las comparaciones de cualquier evento de regresión de la fibrosis que se observara en los animales tratados.

Se recolectaron las siguientes muestras: plasma, hígado (las muestras de hígado fresco para el análisis de la expresión génica se recolectaron a las 5

horas de la última dosis matutina (AM) de cada animal), heces. Se registró el peso del órgano.

Se llevaron a cabo los siguientes ensayos bioquímicos: Glucosa sanguínea sin ayuno en sangre entera por Life Check (Eidia, Japón); ALT sérico por FUJI DRI-CHEM (Fujifilm, Japón); triglicérido sérico; cuantificación de MCP-1, RANTES (CCL5) y MIP-1 α /MIP-1 en suero a través de un kit comercial de ensayo ELISA; triglicérido hepático a través de un kit ETEST de triglicéridos (Wako, Japón); cuantificación de hidroxiprolina hepática mediante el método de hidrólisis; análisis histológicos de secciones hepáticas; tinción con HE y cálculo del Puntaje de Actividad de NAFLD; tinción con rojo sirio y cálculo del área de fibrosis (con y sin sustracción de espacio perivascular); tinción con rojo petróleo y cálculo del área de acumulación de grasa; tinción con inmunohistoquímica F4/80 y cálculo del área de inflamación; tinción con inmunohistoquímica alfa-SMA y cálculo del área positiva a α -SMA Ensayos de expresión génica usando ARN total del hígado.

Se realizaron análisis de RT-PCR en tiempo real para: MCP-1, MIP-1 α / β , RANTES, Emr1, CD68, TGF- β 1, CCR2/5, TIMP-1, Cola1A1, TNF, IL-10, MMP-9, α -SMA y CX3CR1/CX3CL1, SHP (pequeño socio heterodimérico), BSEP (bomba de exportación de sales biliares), Cyp8b1.

Las pruebas estadísticas se llevaron a cabo por ANOVA unidireccional, seguido de la prueba de Dunnett y la prueba de Mann-Whitney, según correspondiera, para las comparaciones de múltiples grupos. Los valores $P < 0,05$ se consideran estadísticamente significativos.

Resultados:

Como se describe en la Figura 1.1:

Estudio 1: Los grupos de monoterapia con CVC, de monoterapia con Compuesto A, de monoterapia con Compuesto B, de CVC + Compuesto A y de CVC + Compuesto B mostraron reducciones significativas en el NAS, en comparación con el grupo de STAM-Vehículo. El grupo de CVC + Compuesto

A mostró una reducción significativa en el NAS, en comparación con ambos grupos, el de monoterapia con CVC y el de monoterapia con Compuesto A, lo que demuestra un efecto sinérgico de la combinación de tratamientos.

Estudio 2: Los grupos de monoterapia con Compuesto A, de monoterapia con Compuesto B, de CVC + Compuesto A y de CVC + Compuesto B mostraron reducciones significativas en el NAS, en comparación con el grupo de STAM–Vehículo.

Como se describe en la Figura 1.2:

Estudio 1: Los grupos de monoterapia con Compuesto B, de CVC + Compuesto A y de CVC + Compuesto B mostraron reducciones significativas en el puntaje de infiltración de células inflamatorias, en comparación con el grupo de STAM–Vehículo. El grupo de CVC + Compuesto A mostró una reducción significativa en el NAS, en comparación con ambos grupos, el de monoterapia con CVC y el de monoterapia con Compuesto A, lo que demuestra un efecto sinérgico de la combinación de tratamientos.

Estudio 2: Todos los tratamientos de monoterapia y el grupo de CVC + Compuesto B mostraron una clara tendencia en la reducción del puntaje de infiltración de células inflamatorias. El grupo de CVC + Compuesto B mostró una reducción estadísticamente significativa, lo que demuestra un efecto sinérgico de la combinación de tratamientos.

Como se describe en la Figura 1.3:

Estudio 1: Todos los grupos con monoterapia exhibieron una tendencia a la reducción del puntaje de distensión. El grupo de CVC + Compuesto A mostró una reducción significativa en el NAS, en comparación con ambos grupos, el de monoterapia con CVC y el de monoterapia con Compuesto A, lo que demuestra un efecto sinérgico de la combinación de tratamientos.

Estudio 2: Todos los grupos con monoterapia, a excepción de los grupos con Compuesto B y todos los grupos con combinación mostraron una reducción significativa del puntaje de distensión.

Como se describe en la Figura 2:

Estudio 1: Todos los grupos con monoterapia y todos los grupos con combinación mostraron una tendencia a la reducción del área de fibrosis.

Estudio 2: Todos los grupos con monoterapia y todos los grupos con combinación mostraron una tendencia a la reducción del área de fibrosis. El grupo de CVC + Compuesto B mostró una disminución significativa del área de fibrosis, en comparación con el grupo de STAM–Vehículo, y una clara tendencia a reducir más el área de fibrosis, en comparación con la monoterapia con CVC y la monoterapia con Compuesto B, lo que demuestra un efecto sinérgico de la combinación.

Figura 1.1: Puntaje de Actividad de NAFLD

Estudio 1 y Estudio 2

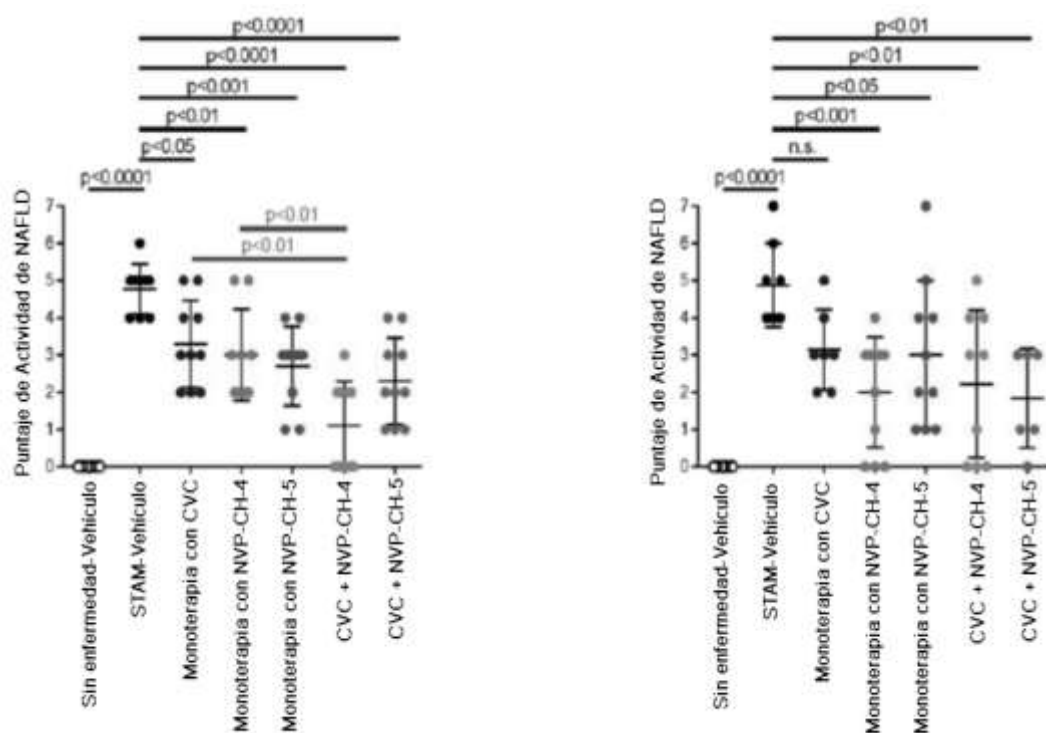


Figura 1.2: Puntaje de Infiltración de Células Inflamatorias

Estudio 1 y Estudio 2

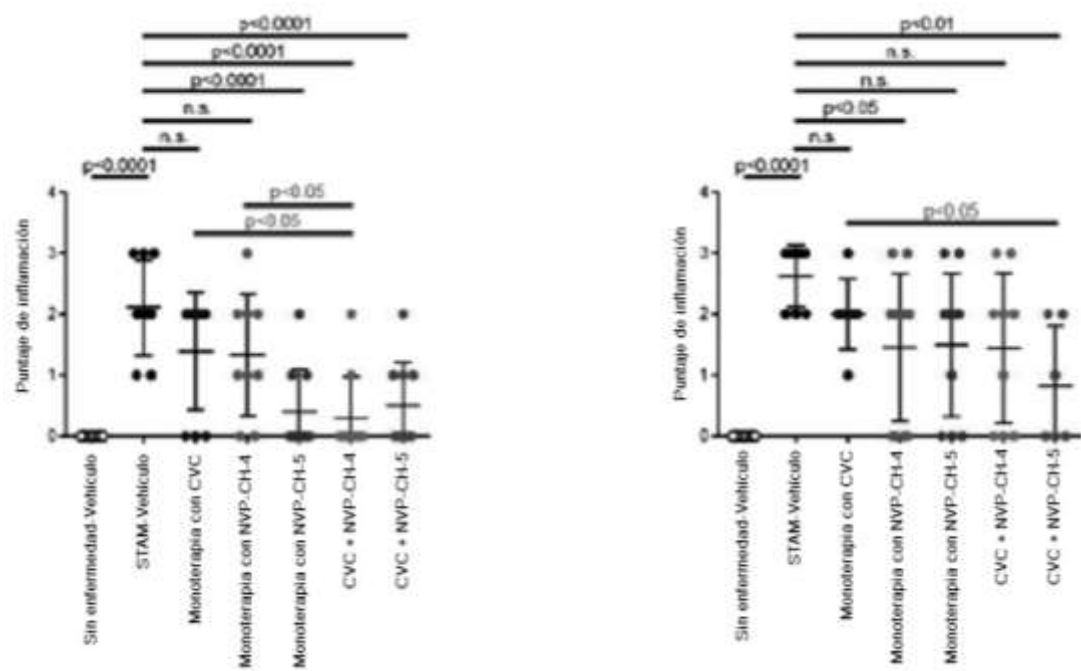


Figura 1.3: Puntaje de Distensión de Hepatocitos

Estudio 1 y Estudio 2

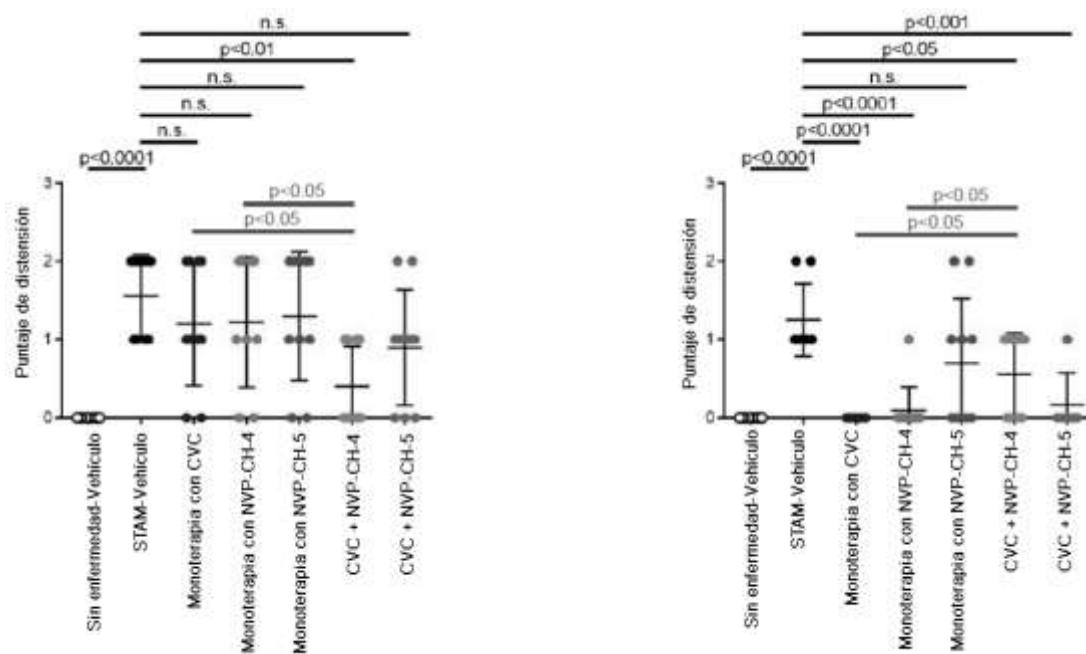


Figura 2: Área de Fibrosis (con sustracción de espacio perivascular)

Estudio 1 y Estudio 2

