

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 560**

51 Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2016** **PCT/US2016/060989**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2017** **WO17083304**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2016** **E 16798063 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019** **EP 3346995**

54 Título: **Composiciones terapéuticas para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

09.11.2015 US 201562253042 P

26.09.2016 US 201662399999 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.04.2020

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404 , US

72 Inventor/es:

HONG, LEI;

COLLMAN, BENJAMIN, MICAH y

KOZIARA, JOANNA, M.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 757 560 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones terapéuticas para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] Se proporcionan formulaciones farmacéuticas adecuadas para el tratamiento de infecciones virales tales como VIH, en particular formas de dosificación oral sólidas que incluyen el compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

10

ANTECEDENTES

[0002] El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), la infección es una enfermedad potencialmente mortal y sería de gran importancia pública para la salud, con aproximadamente 35 millones de personas infectadas en todo el mundo (Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (ONUSIDA). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic, 2013). Estándar de atención para el tratamiento de la infección por VIH-1 utiliza la terapia antirretroviral combinada (ART) para suprimir la replicación viral por debajo de los límites detectables, aumentar el recuento de células CD4 y detener la progresión de la enfermedad.

[0003] También existe la necesidad de medicamentos para atender a poblaciones con opciones de tratamiento limitadas (p. ej., niños, mujeres y ancianos). En ciertas situaciones, estas poblaciones pueden tener dificultades para mantener el tratamiento debido a la carga de la píldora (cantidad de píldoras que se deben tomar cada día, así como a diferentes combinaciones de píldoras) o al tamaño de las píldoras, una vez que se coformulan en una composición multidrogas. Por ejemplo, actualmente no hay una combinación de dosis fija registrada para una dosis diaria (es decir, QD) para niños muy pequeños (p. ej., menores de 12 años).

[0004] Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por el VIH. Las pautas de tratamiento publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que el logro de la supresión viral requiere el uso de terapias combinadas, es decir, varios medicamentos de al menos dos o más clases de medicamentos. Además, las decisiones sobre el tratamiento de pacientes infectados por el VIH son complicadas cuando el paciente requiere tratamiento para otras afecciones médicas (p. ej., metformina, rifampicina, antivirales contra el VHC, anticonceptivos hormonales, etc.). Debido a que el estándar de atención requiere el uso de múltiples medicamentos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras afecciones que el paciente puede estar experimentando, el potencial de interacción farmacológica es un criterio para la selección de un régimen farmacológico. Como tal, existe la necesidad de terapias antirretrovirales que tengan un potencial disminuido para las interacciones farmacológicas (p. ej., las que afectan a los transportadores (p. ej., OCT-2) o activan los receptores (p. ej., PXR).

[0005] El documento WO 2015/196116 se refiere a sodio (2R, 5S, 13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo) carbamoilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2, 5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepin-8-olato.

[0006] El documento WO 2015/196137 se refiere a formas cristalinas y cocrystalas de (2R, 5S, 13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, y formulaciones farmacéuticas, y usos terapéuticos de las mismas. El documento citado también se refiere a formas cristalinas de sodio (2R, 5S, 13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato Forma I.

[0007] WO 2014/100323 se refiere a compuestos para su uso en tratamiento de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

[0008] WO 2013/116720 se refiere al uso de la forma de hemifumarato de {9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]metoxi]propilo]adenina}(hemifumarato de tenofovir alafenamida) en combinación con cobicistat.

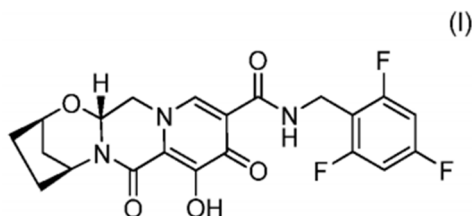
[0009] WO 2015/022351 se refiere a una combinación farmacéutica que comprende (a) dolutegravir, (b) emtricitabina y (c) tenofovir o un profármaco de la misma, en donde los compuestos están presentes en una relación en peso específica y/o en cantidades específicas, para usar como medicamento, en el tratamiento de una infección/enfermedad viral como una infección por VIH.

[0010] Thomson Reuters Drug News (2011) "Gilead and Tibotec finalize agreement on single-tablet HIV regimen" informaron un acuerdo de licencia entre Gilead Sciences y Tibotec Pharmaceuticals para el desarrollo y comercialización de un régimen de una sola tableta que combina Prezista (darunavir) con Emtriva (emtricitabina), GS-7340 y cobicistat.

RESUMEN

[0011] La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

[0012] Una realización de la invención proporciona un comprimido que comprende 50 mg del compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0013] En otra realización de la invención, se proporciona un comprimido de la invención para uso en el tratamiento terapéutico de una infección por VIH.

[0014] Todas las composiciones y formas de dosificación oral la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula I, (2R, 5S, 13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, que tiene la siguiente estructura: o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0015] En ciertas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I es un compuesto de Fórmula II, sodio (2R, 5S, 13aR)-7,9-dioxo-10-((2,4,6-trifluorobencilo)carbamoilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-8-olato, que tiene la siguiente estructura: [0016] los inventores han formulado con éxito una forma de dosificación oral que contiene el compuesto de Fórmula I, tenofovir alafenamida y emtricitabina. Esta forma de dosificación oral es adecuada para su uso en medicina, y en particular en el tratamiento de infecciones virales como el VIH.

[0017] En un aspecto, se proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 200 mg de emtricitabina. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende 50 mg del compuesto de Fórmula I como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 mg de tenofovir alafenamida como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende 52 mg del compuesto de Fórmula II, 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina.

[0018] En otro aspecto, una forma de dosificación oral sólida que comprende 75 mg del compuesto de Fórmula I como una farmacéuticamente sal aceptable del mismo, se proporciona 25 mg tenofovir alafenamida como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, se proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, se proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende 78 mg del compuesto de Fórmula II, 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina.

[0019] Los inventores han encontrado que es posible formular formas de dosificación orales sólidas que son farmacéuticamente aceptables (es decir, farmacológicamente eficaces y físicamente aceptables) mientras que la reducción del total cantidad de excipientes necesarios para lograr un perfil farmacocinético aceptable. Por consiguiente, en un aspecto se proporciona una forma de dosificación oral sólida, que comprende 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo., en donde la forma de dosificación tiene un peso total de menos de 850 mg (p. ej., menos de 800 mg o menos de 730 mg o menos de 700 mg).

[0020] En otro aspecto se proporciona una forma sólida de dosificación oral, que comprende 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 200 mg de emtricitabina o una sal sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la forma de dosificación tiene un peso total de menos de 850 mg (p. ej., menos de 800 mg o menos de 700 mg).

[0021] En otro aspecto, un comprimido recubierto que comprende 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable se proporciona de la misma.

[0022] En otro aspecto, un comprimido recubierto que comprende 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable se proporciona de la misma.

[0023] En otro aspecto, un comprimido que comprende 52 mg del compuesto de Fórmula II, 28 mg tenofovir alafenamida se proporciona hemifumarato, y 200 mg de emtricitabina.

[0024] En otro aspecto, un comprimido que comprende 78 mg del compuesto de Fórmula II, 28 mg tenofovir alafenamida se proporciona hemifumarato, y 200 mg de emtricitabina.

[0025] En otro aspecto, que comprende una tableta (a) 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) 25 mg tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) 200 mg de emtricitabina o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que (a) y (b) están segregados, y en el que la tableta tiene un peso total de menos de aproximadamente 1,5 g (p. ej., menos de aproximadamente 1 g). Típicamente, (a) y (b) están presentes dentro de capas separadas en una tableta multicapa.

[0026] En otro aspecto, que comprende una tableta (a) 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) 25 mg tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) 200 mg de emtricitabina o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que (a) y (b) están segregados, y en el que la tableta tiene un peso total de menos de aproximadamente 1,5 g (p. ej., menos de aproximadamente 1 g). Típicamente, (a) y (b) están presentes dentro de capas separadas en una tableta multicapa.

[0027] En otro aspecto, un comprimido que comprende 6,5 a 11,0% p/p del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, 3,0-4,5% p/p tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25- Se proporciona 30 % p/p de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde los porcentajes en peso denotan una proporción de la tableta completa. En algunas realizaciones, (a) el compuesto de Fórmula I está presente a partir del compuesto de Fórmula II y/o (b) la tenofovir alafenamida está presente como hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0028] En otro aspecto, un comprimido que comprende 9,5 a 11,5% p/p del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, 2,5 a 4,5% p/p tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona 26-33 % p/p de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde los porcentajes en peso denotan una proporción de la tableta completa. En algunas realizaciones, (a) el compuesto de Fórmula I está presente a partir del compuesto de Fórmula II y/o (b) la tenofovir alafenamida está presente como hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0029] Los inventores han encontrado que el uso de una combinación de dosis fija puede ayudar en la consecución de los parámetros farmacocinéticos apropiados y/o la estabilidad de la tableta adecuada. Además, el uso de una tableta multicapa como un tipo particular de combinación de dosis fija también puede proporcionar beneficios farmacocinéticos y/o de estabilidad. Por consiguiente, en otro aspecto, una tableta de combinación de dosis fija que comprende (a) el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es previsto. Además, se proporciona un comprimido multicapa que comprende (a) el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0030] En otro aspecto, se proporciona un kit que comprende (a) un comprimido que comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un desecante (p. ej., gel de sílice).

[0031] También se proporcionan métodos de producción de formas de dosificación orales sólidas tales como comprimidos, como se discute con más detalle a continuación.

[0032] Además, se proporcionan métodos para tratar a los pacientes, que también se discute en más detalle a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0033]

La Figura 1 muestra los resultados de los estudios realizados en las Formulaciones F1, F2 y F3 para evaluar la disolución de 78 mg de Compuesto de Fórmula II como agente único en comparación con una bicapa que usa fluido intestinal simulado en ayunas como medio de disolución.

La Figura 2 muestra los resultados de los estudios realizados en las Formulaciones F1 y F2 para evaluar la disolución de 78 mg del Compuesto de Fórmula II como agente único en comparación con una doble capa que usa fluido intestinal simulado alimentado como medio de disolución.

La Figura 3 muestra los resultados de los estudios realizados en las Formulaciones F1, F2, F4, F5 y F6 para evaluar la disolución de 78 mg del Compuesto de Fórmula II en tabletas que contienen varios excipientes.

La Figura 4 muestra los resultados de los estudios realizados en las Formulaciones F7 y F8 para evaluar la disolución de 52 mg del Compuesto de Fórmula II como agente único en comparación con una doble capa que usa fluido intestinal simulado en ayunas como medio de disolución.

La Figura 5 es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de una formulación de tableta que contiene el compuesto de Fórmula II.

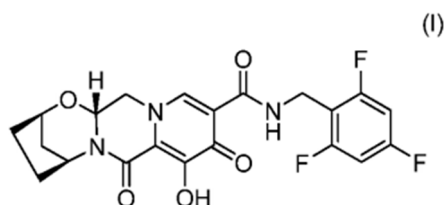
La Figura 6 es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de una formulación de tableta que contiene el compuesto de Fórmula II, emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0034] Típicamente, las formas de dosificación oral descritas aquí comprenden tres ingredientes farmacéuticos activos: el compuesto de fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), tenofovir alafenamida (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y emtricitabina (o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo).

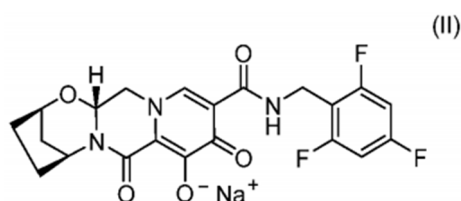
(2R,5S,13aR)-8-Hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida

[0035] (2R, 5S, 13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (Fórmula I), es un potente inhibidor de la integrasa del VIH con actividad *in vitro* contra el VIH-1 de tipo salvaje. Tiene la siguiente fórmula (ver WO2014/100323):



[0036] Su nombre IUPAC es (2R, 5S, 13aR)-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobencilo)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida. Su nombre CAS es 2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida, 2,3,4,5,7,9,13,13a-octahidro-8-hidroxi-7,9-dioxo-N-[(2,4,6-trifluorofenilo)metilo]-, (2R, 5S, 13aR). El compuesto de Fórmula I es un ácido débil con pKa de 8,6. La solubilidad acuosa del compuesto del ácido libre de Fórmula I depende del pH, y la solubilidad aumenta con el aumento del pH, con un máximo a pH 10,5. La estabilidad química del compuesto de Fórmula I también depende del pH, con una estabilidad máxima a pH 4. El compuesto de Fórmula I se considera un compuesto BCS Clase 2, con baja solubilidad y alta permeabilidad.

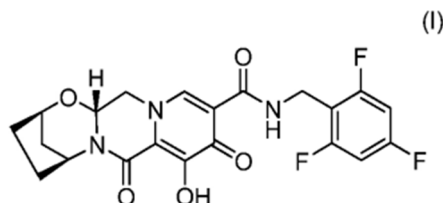
[0037] Las formas de dosificación orales sólidas dan a conocer en el presente documento incluyen el compuesto de Fórmula I, por lo general en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula I puede estar presente dentro de una forma de dosificación oral en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a la "Fórmula I" incluyen ambas formas. Típicamente, el compuesto de Fórmula I es en la forma de compuesto de Fórmula II, que tiene la fórmula a continuación:



[0038] En ciertas realizaciones específicas, sólida oral se proporcionan formas de dosificación que contienen 50 mg del compuesto de Fórmula I, *p. ej.*, como aproximadamente 52 mg del compuesto de Fórmula II.

[0039] En ciertas realizaciones específicas, las formas de dosificación oral sólidas que contienen 75 mg del compuesto de Fórmula I, *p. ej.*, como de aproximadamente 78 mg del compuesto de Fórmula II, se proporcionan.

[0040] Como se usa en el presente documento, y en ausencia de una referencia específica a una sal aceptable particular, farmacéuticamente y/o solvato del compuesto de Fórmula I (*p. ej.*, Fórmula II), cualquier dosis, ya sea expresado en *p. ej.*, miligramos o como un % en peso, debe tomarse como referencia a la cantidad del compuesto de ácido libre de Fórmula I, es decir, la cantidad de:

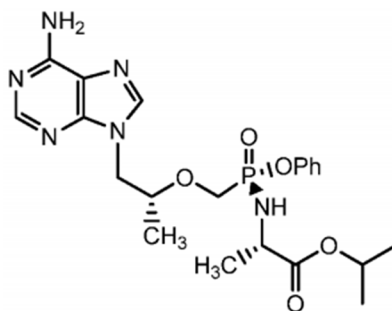


[0041] Por ejemplo, por lo tanto, una referencia a "50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo" significa una cantidad del compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona la misma cantidad del compuesto de Fórmula I que 50 mg del compuesto de ácido libre de Fórmula I.

[0042] Por ejemplo, por lo tanto, una referencia a "75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo" significa una cantidad del compuesto de Fórmula I o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona la misma cantidad del compuesto de Fórmula I como 75 mg del compuesto de ácido libre de Fórmula I.

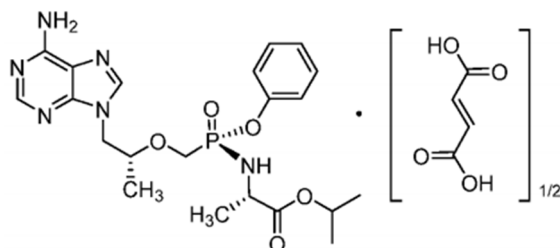
Tenofovir alafenamida

[0043] Tenofovir alafenamida (TAF) es un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleótidos que tiene la siguiente fórmula (véase el documento WO02/08241 A2):

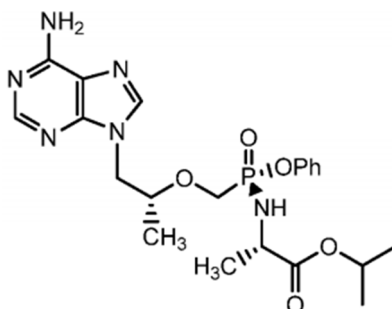


[0044] Su nombre IUPAC es (S)-isopropilo-2-(((S)-(((R)-1-(6-amino-9H-purina-9-ilo)propano-2-ilo)oxi)metilo)(fenoxi)fosforilo)amino)propanoato. También se conoce como {9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonilo)etilo]amino]fenoxifosfinilo]-metoxi]propilo]adenina}. Tenofovir alafenamida es una base débil, con un pKa de 3,9. Su solubilidad aumenta con la disminución del pH, con una solubilidad máxima de aproximadamente pH 3. Tenofovir alafenamida se considera un compuesto BCS Clase 3, con una solubilidad de alto equilibrio y una permeabilidad aparente más baja.

[0045] Las formas de dosificación orales sólidas aquí descritas incluyen tenofovir alafenamida, por lo general en forma de una sal farmacéuticamente sal aceptable. Tenofovir alafenamida puede estar presente dentro de una forma de dosificación oral en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a "tenofovir alafenamida" incluyen ambas formas. En particular, el tenofovir alafenamida puede asociarse con el fumarato, como monofumarato o hemifumarato. Típicamente, tenofovir alafenamida es en forma de tenofovir hemifumarato alafenamida que tiene la fórmula a continuación (véase el documento WO 2013/025788 A1):



[0046] Como se usa en el presente documento, y en ausencia de una referencia específica a una sal particular farmacéuticamente aceptable y/o solvato de tenofovir alafenamida, cualquier dosificación, ya sea expresada en, *p. ej.*, miligramos o como % en peso, debe tomarse como referencia a la cantidad de tenofovir alafenamida, es decir, la cantidad de:

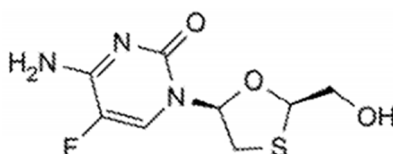


[0047] Por ejemplo, una referencia a "25 mg tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo" significa una cantidad de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable y/o solvato del mismo que proporciona la misma cantidad de tenofovir alafenamida como 25 mg de tenofovir alafenamida base libre.

[0048] La cantidad de tenofovir alafenamida en una forma de dosificación oral sólida proporcionada en este documento está generalmente entre 10 mg y 30 mg, por ejemplo dentro del intervalo de 20 mg a 30 mg, y más típicamente entre 24 mg y 28 mg. En ciertas realizaciones específicas, se proporcionan formas farmacéuticas orales sólidas que contienen 25 mg de tenofovir alafenamida, *p. ej.*, como aproximadamente 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

Emtricitabina

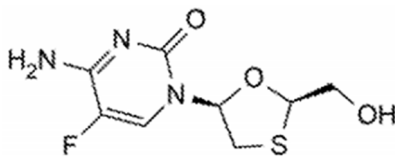
[0049] La emtricitabina (FTC) es un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósidos que tiene la fórmula siguiente:



[0050] Su nombre IUPAC es 4-amino-5-fluoro-1-[(2*R*, 5*S*)-2-(hidroximetilo)-1,3-oxatolano-5-ilo]-1,2-dihidropirimidina-2-ona. También se conoce como 5-fluoro-1-[(2*R*, 5*S*)-2-(hidroximetilo)-1,3-oxatolano-5-ilo]citosina. Actualmente está autorizado como parte de EMTRIVA® (emtricitabina 200 mg), TRUVADA® (emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg), ATRIPLA® (emtricitabina 200 mg, efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg) y STRIBILD® (emtricitabina 200 mg, cobicistat 150 mg, tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg, elvitegravir 150 mg) y COMPLERA®/EVIPLERA® (rilpivirina 25 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg). La emtricitabina es una base libre, que exhibe un pKa de 2,65. La solubilidad se mejora en condiciones ácidas. Se considera un compuesto BCS Clase 1, con alta solubilidad y alta permeabilidad.

[0052] Las formas de dosificación orales sólidas descritas en este documento incluyen emtricitabina, opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable. La emtricitabina puede estar presente dentro de una forma de dosificación oral en forma solvatada o no solvatada, y las referencias a "emtricitabina" incluyen ambas formas. Típicamente, la emtricitabina está presente como una base libre.

[0053] Como se usa en el presente documento, y en ausencia de una referencia específica a una sal particular farmacéuticamente aceptable y/o solvato de emtricitabina, cualquier dosis, ya sea expresado en *p. ej.*, miligramos o como un % en peso, se debe tomar como una referencia a la cantidad de emtricitabina, es decir, la cantidad de:



[0054] Por ejemplo, una referencia a "200 mg de emtricitabina o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma" significa una cantidad de emtricitabina o una sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma que proporciona la misma cantidad de emtricitabina como 200 mg de emtricitabina base libre.

[0055] La cantidad de emtricitabina en una forma de dosificación oral sólida proporcionada en este documento es generalmente entre 180 mg y 220 mg, por ejemplo entre 190 mg y 210 mg, y más típicamente entre 195 mg y 205 mg. En ciertas específicas formas de realización, formas de dosificación oral sólidas que contienen 200 mg de emtricitabina se proporcionan.

Formas sólidas orales de dosificación

[0056] Los inventores han formulado con éxito el compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida en una sola forma de dosificación estable que es farmacológicamente eficaz y físicamente aceptable. Las formas de dosificación oral sólidas descritas en el presente documento están destinadas al uso farmacéutico en sujetos humanos. Por consiguiente, deben tener un tamaño y peso apropiados para la administración humana oral (p. ej., deben tener un peso total de menos de aproximadamente 1,5 g, p. ej., menos de aproximadamente 1,0 g), además de ser terapéuticamente eficaces.

[0057] En ciertas realizaciones, las formulaciones de los tres ingredientes activos en una forma de dosificación oral sólida que tiene un peso total de menos de aproximadamente 1,0 g, por ejemplo menos de aproximadamente 800 mg, o incluso menos de aproximadamente 750 mg, o incluso menos de 700 mg. Esto es ventajoso dado que TRIUMEQ® (sulfato de abacavir equivalente a 600 mg de abacavir, dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina) tiene un peso total de más de aproximadamente 1000 mg, basado en el peso del activo ingredientes en cada tableta (debido a la cantidad de excipientes que se requieren para producir una tableta farmacéuticamente aceptable). La provisión de una forma de dosificación relativamente pequeña (en particular una tableta) representa una ventaja clínica porque puede esperarse que aumente la conveniencia del paciente y, por lo tanto, el cumplimiento en comparación con las formas de dosificación más grandes que son más gravosas para que los pacientes traguen. En realizaciones específicas, la forma de dosificación oral sólida descrita en el presente documento tiene un peso total de entre 700 y 750 mg. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral sólida descrita en el presente documento tiene un peso total de entre 700 y 725 mg, o aproximadamente 700 mg. En realizaciones específicas, la forma de dosificación oral sólida descrita en el presente documento tiene un peso total de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 750 mg, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 750 mg, entre aproximadamente 200 y aproximadamente 750 mg, o entre aproximadamente 250 y aproximadamente 750 mg. Las formas de dosificación descritas actualmente pueden comprender menos de 600 mg de excipientes, tales como menos de 500 mg de excipientes o menos de 450 mg de excipientes. Por ejemplo, las formas de dosificación oral sólidas descritas en el presente documento pueden comprender entre 300 y 600 mg de excipientes, o entre 350 mg y 500 mg de excipientes, o entre 400 mg y 500 mg de excipientes. Más típicamente, las formas de dosificación oral sólida descritas en el presente documento comprenden entre 425 mg y 450 mg de excipientes. En tales realizaciones, las formas de dosificación comprenden como ingredientes activos (a) 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación comprenden como ingredientes activos (a) 52 mg del compuesto de Fórmula II, (b) 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida y (c) 200 mg de emtricitabina. En algunas realizaciones, las formas de dosificación comprenden como ingredientes activos (a) 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación comprenden como ingredientes activos (a) 78 mg del compuesto de Fórmula II, (b) 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida y (c) 200 mg de emtricitabina.

[0058] Las formas de dosificación oral sólidas descritas en el presente documento típicamente estarán en forma de una tableta de combinación de dosis fija. Esto se debe a que los inventores han descubierto que el uso de tabletas combinadas de dosis fija puede ayudar a optimizar las propiedades farmacocinéticas de los ingredientes activos, particularmente la exposición total del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, medido por el área bajo la curva (AUC) y C_{max} . En realizaciones particulares, las formas de dosificación oral sólidas descritas en el presente documento están en forma de una tableta multicapa. En ciertas realizaciones, el uso de combinaciones de dosis fija, p. ej., tabletas multicapa, puede afectar el perfil de disolución de uno o más de los ingredientes activos dentro de la forma de dosificación y, por lo tanto, es probable que tenga un impacto en la farmacocinética *in vivo* de forma de dosificación. En particular, se ha observado que la disolución del compuesto de Fórmula I (p. ej., como Fórmula II) varía dependiendo de si la tableta está en una formulación de combinación de dosis

fija con tenofovir alafenamida y emtricitabina y/o si la tableta es una monocapa o tableta multicapa. También se ha observado que la presencia de ciertos excipientes en la formulación de tableta multicapa (o la ausencia de otros) afecta el perfil de disolución de uno o más de los ingredientes activos dentro de la forma de dosificación. La provisión de una tableta con parámetros farmacocinéticos particulares, p. ej., parámetros farmacocinéticos es una ventaja particular proporcionada por la presente descripción.

[0059] En una realización, que comprende un comprimido multicapa (a) el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se previsto. Típicamente, cada capa contiene al menos uno de (a), (b) y (c). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la tableta comprende una primera capa que comprende (a) el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda capa que comprende (b) tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y además comprende (c) emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En tales realizaciones, típicamente la primera capa está sustancialmente libre de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o la segunda capa está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la primera capa está sustancialmente libre de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la primera capa contiene menos del 1% en peso de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y la segunda capa está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la segunda capa contiene menos del 1% en peso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

[0060] Una realización particular proporciona un comprimido, en el que la primera capa comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., Fórmula II) y está sustancialmente libre de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la primera capa contiene menos del 1% en peso de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y la segunda capa comprende tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la segunda capa contiene menos del 1% en peso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En una realización particular, se proporciona una tableta, en la que la primera capa comprende 52 mg del compuesto de Fórmula II y está sustancialmente libre de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la primera capa contiene menos del 1% en peso de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y la segunda capa comprende 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina y está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la segunda capa contiene menos del 1% en peso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde la primera capa tiene un peso total de menos de aproximadamente 400 mg, tal como aproximadamente 325 mg, y la segunda capa tiene un peso total de menos de aproximadamente 450 mg, tal como aproximadamente 380 mg. En una realización, la capa que contiene tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no contiene lactosa y/o almidón. En una realización, la capa que contiene el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no contiene lactosa, crospovidona y/o estearilfumarato de sodio.

[0061] Una realización particular proporciona un comprimido, en el que la primera capa comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., Fórmula II) y está sustancialmente libre de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la primera capa contiene menos del 1% en peso de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), y (b) la segunda capa comprende tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la segunda capa contiene menos del 1% en peso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En una realización particular, se proporciona una tableta, en la que (a) la primera capa comprende 52 mg del compuesto de Fórmula II y está sustancialmente libre de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., la primera capa contiene menos del 1% en peso de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y (b) la segunda capa comprende 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina y está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la segunda capa contiene menos del 1% en peso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en el que la primera capa tiene un peso total de menos de aproximadamente 400 mg, tal como aproximadamente 325 mg, y la segunda capa tiene un peso total de menos de aproximadamente 450 mg, tal como aproximadamente 380 mg. En una realización, la capa que contiene emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma no contiene lactosa y/o almidón. En una realización, la capa que contiene el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no contiene lactosa, crospovidona y/o estearilfumarato de sodio.

[0062] Una realización particular proporciona un comprimido, en el que la primera capa comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., Fórmula II) y está sustancialmente libre de tenofovir alafenamida y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la primera capa contiene menos del 1% en peso de tenofovir alafenamida y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), y (b) la segunda capa comprende tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y

emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la segunda capa contiene menos del 1% en peso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En una realización particular, se proporciona una tableta, en la que (a) la primera capa comprende 52 mg del compuesto de Fórmula II y está sustancialmente libre de tenofovir alafenamida y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (p. ej., la primera capa contiene menos de 1% en peso de tenofovir alafenamida y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), y (b) la segunda capa comprende 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina y está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la segunda capa contiene menos del 1% en peso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde la primera capa tiene un peso total de menos de aproximadamente 400 mg, tal como aproximadamente 325 mg, y la segunda capa tiene un peso total de menos de aproximadamente 450 mg, tal como aproximadamente 380 mg. En una realización, la capa que contiene tenofovir alafenamida y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma no contiene lactosa y/o almidón. En una realización, conteniendo la capa el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no contiene lactosa, crospovidona y/o estearilfumarato de sodio.

[0063] En una realización particular, se proporciona un comprimido, en el que (a) la primera capa comprende 78 mg del compuesto de la Fórmula II y está sustancialmente libre de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la primera capa contiene menos de 1% en peso de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y (b) la segunda capa comprende 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina y está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la segunda capa contiene menos del 1% en peso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde la primera capa tiene un peso total de menos de aproximadamente 400 mg, tal como aproximadamente 355 mg, y la segunda capa tiene un peso total de menos de aproximadamente 450 mg, tal como aproximadamente 380 mg. En una realización, la capa que contiene tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no contiene lactosa y/o almidón.

[0064] A menos que se especifique lo contrario, los términos "primera capa", "segunda capa", "tercera capa" y así sucesivamente no especifican un orden particular u orientación de formulaciones de tableta multicapa descritas en el presente documento. Por el contrario, estos términos se utilizan para distinguir las secciones de la composición entre sí y para especificar las características o componentes de cada sección o compartimento. A modo de ejemplo, en una realización, se proporciona una tableta en la que una primera capa comprende 52 mg del compuesto de Fórmula II y está sustancialmente libre de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la primera capa contiene menos del 1% en peso de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y (b) la segunda capa comprende 28 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina y está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., la segunda capa la capa contiene menos del 1% en peso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en donde la primera capa tiene un peso total de menos de aproximadamente 400 mg, tal como aproximadamente 325 mg, y la segunda capa tiene un total peso de menos de aproximadamente 450 mg, tal como aproximadamente 380 mg. La primera capa se puede sintetizar primero o se puede sintetizar en segundo lugar. La primera capa puede estar en la parte inferior o en la parte superior o en un lado. El término "primera capa" no limita el orden y la orientación.

[0065] Los comprimidos descritos en este documento son típicamente comprimidos de liberación inmediata. En una realización, se proporciona una tableta que libera al menos el 50% del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en aproximadamente 20 minutos, medido usando el aparato USP II, en 333 ml de fluido intestinal simulado en ayunas, pH 6,5, a 37°C y velocidad de paleta de 100 rpm. En ciertas realizaciones, las tabletas descritas en este documento liberan al menos el 60% del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en 20 minutos, medido usando el aparato USP II, en 333 ml de fluido intestinal simulado en ayunas 50 mM, a 37°C y velocidad de paleta de 100 rpm. En algunas realizaciones, se proporciona una tableta que libera al menos el 70% del compuesto de Fórmula I en 60 minutos, medido usando el Aparato USP II, en 333 ml de fluido intestinal simulado en ayunas a 37°C y una velocidad de paleta de 100 rpm.

[0066] Las tabletas descritas en el presente documento generalmente tendrán una dureza dentro del intervalo de 14-20 kP y, en ciertas realizaciones específicas, tendrán una dureza de 17 kP. La dureza se puede evaluar convenientemente al conducir un yunque para comprimir una tableta a una velocidad de carga constante hasta que se fracture, operando de acuerdo con USP <1217> (utilizando, p. ej., un medidor de dureza TBH 220, ERWEKA GmbH, Heusenstamm Alemania).

[0067] Las tabletas descritas en el presente documento generalmente tendrán una friabilidad de <1% en peso. La friabilidad se puede evaluar de acuerdo con USP <1216>.

[0068] El núcleo de un comprimido proporcionado en el presente documento pueden tener una dureza de entre 14-20 kP y una friabilidad de <1% en peso.

[0069] Las tabletas típicamente incluirán uno o más excipientes. Los excipientes deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos. Los expertos en la técnica de formulación de tabletas conocen bien ejemplos de excipientes adecuados y pueden encontrarse, *p. ej.*, en Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6ª edición 2009. Como se usa en el presente documento, el término "excipientes" pretende referirse, entre otros, a agentes basificantes, solubilizantes, deslizantes, rellenos, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, conservantes, agentes tensioactivos y/o agentes dispersantes. El término también incluye agentes tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes conservantes y agentes de recubrimiento. Dichos componentes generalmente estarán presentes mezclados dentro de la tableta.

[0070] Los ejemplos de solubilizantes incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos iónicos (incluyendo tanto iónicos y tensioactivos no iónicos) tales como laurilsulfato de sodio, de cetiltrimetilamonio bromuro, polisorbatos (como el polisorbato 20 u 80), poloxámeros (como el poloxámero 188 o 207) y macrogols. En una realización particular, una tableta que comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluye un polisorbato, en particular el polisorbato 20. En ciertas realizaciones específicas, la cantidad de polisorbato 20 en una tableta descrita en el presente documento es inferior a aproximadamente 5 mg, tal como menos de aproximadamente 1 mg o aproximadamente 0,5 mg.

[0071] Los ejemplos de lubricantes, deslizantes y ayudas de flujo incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, palmitostearato de glicerilo, behenato de glicerilo, estearilo fumarato de sodio, dióxido de silicio coloidal y talco. La cantidad de lubricante en una tableta está generalmente entre aproximadamente 0,5-5% en peso. En ciertas realizaciones, la cantidad de lubricante en una tableta es aproximadamente 1,5% en peso. En ciertas realizaciones específicas, las tabletas descritas en el presente documento incluyen estearato de magnesio. En ciertas otras realizaciones, las tabletas descritas en el presente documento no incluyen fumarato de estearilo de sodio. En ciertas realizaciones, la tableta incluye menos de aproximadamente 10 mg de estearato de magnesio, o menos de aproximadamente 7,5 mg de estearato de magnesio. En ciertas realizaciones, la tableta incluye menos de aproximadamente 9 mg de estearato de magnesio, o menos de aproximadamente 8,75 mg de estearato de magnesio. En ciertas realizaciones, la tableta incluye aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg de estearato de magnesio, o aproximadamente 6 mg a aproximadamente 9 mg de estearato de magnesio, o aproximadamente 7 mg a aproximadamente 9 mg de estearato de magnesio, o aproximadamente 8 mg a aproximadamente 9 mg de estearato de magnesio, o aproximadamente 8,1 mg, aproximadamente 8,2 mg, aproximadamente 8,3 mg, aproximadamente 8,4 mg, aproximadamente 8,5 mg, aproximadamente 8,6 mg, aproximadamente 8,7 mg, aproximadamente 8,8 mg o aproximadamente 8,9 mg de estearato de magnesio.

[0072] Los ejemplos de desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, almidones, celulosas, PVP reticulado (crospovidona), almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio, *etc.* En ciertas realizaciones, las tabletas descritas en el presente documento incluyen croscarmelosa de sodio. En ciertas otras realizaciones, las tabletas descritas en el presente documento no incluyen crospovidona. En ciertas realizaciones, la tableta incluye menos de aproximadamente 50 mg de croscarmelosa de sodio, o menos de aproximadamente 25 mg de croscarmelosa de sodio. En ciertas realizaciones, la tableta incluye aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg de croscarmelosa de sodio, o aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg de croscarmelosa de sodio, o aproximadamente 45 mg a aproximadamente 55 mg de croscarmelosa de sodio, o aproximadamente 45 mg, aproximadamente 46 mg, aproximadamente 47 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 49 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 51 mg, aproximadamente 52 mg o aproximadamente 53 mg, o aproximadamente 54 mg, o aproximadamente 55 mg de croscarmelosa sódica.

[0073] Los ejemplos de cargas (también conocidas como agentes de carga o diluyentes) incluyen, pero no se limitan a, almidones, maltodextrinas, polioles (como la lactosa) y celulosas. En ciertas realizaciones, las tabletas proporcionadas en el presente documento pueden ser microcristalina celulosa. En ciertas otras realizaciones, las tabletas proporcionadas en el presente documento no contienen lactosa. En ciertas realizaciones, las tabletas proporcionadas en el presente documento incluyen menos de aproximadamente 300 mg de microcristalina celulosa, en particular menos de aproximadamente 250 mg de microcristalina celulosa, y/o menos de aproximadamente 225 mg de microcristalina celulosa. En ciertas realizaciones, las tabletas proporcionadas en el presente documento incluyen menos de aproximadamente 500 mg de microcristalina celulosa, o menos de aproximadamente 450 mg de microcristalina celulosa, o menos de aproximadamente 400 mg de microcristalina celulosa, o menos de aproximadamente 375 mg de microcristalina celulosa. En ciertas realizaciones, las tabletas proporcionadas en el presente documento incluyen aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg de microcristalina celulosa, o aproximadamente 300 mg a aproximadamente 450 mg de microcristalina celulosa, o aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg de microcristalina celulosa, o aproximadamente 325 mg a aproximadamente 375 mg de microcristalina celulosa, o aproximadamente 350 mg a aproximadamente 370 mg de microcristalina celulosa. En ciertas realizaciones, las tabletas proporcionadas en el presente documento incluyen aproximadamente 300 mg, o aproximadamente 310 mg, o aproximadamente 320 mg, o aproximadamente 330 mg, o aproximadamente 340 mg, o aproximadamente 350 mg, o aproximadamente 360 mg, o aproximadamente 370 mg, o aproximadamente 380 mg, o aproximadamente 390 mg, o aproximadamente 400 mg de microcristalina celulosa.

[0074] Los ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, PVP reticulado, HPMC, sacarosa, almidones, *etc.*

[0075] En ciertas realizaciones, los comprimidos proporcionados en este documento están no recubiertos. En ciertas otras realizaciones, las tabletas proporcionadas en el presente documento están recubiertas (en cuyo caso incluyen un recubrimiento). Aunque se pueden usar tabletas no recubiertas, es más habitual en el entorno clínico proporcionar una tableta recubierta, en cuyo caso se puede usar un recubrimiento no entérico convencional. Los recubrimientos de película son conocidos en la técnica y pueden estar compuestos de materiales poliméricos hidrófilos, pero no se limitan a materiales de polisacáridos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), alcohol poli(vinílico)-co-etilenglicol y otros polímeros solubles en agua. Aunque en ciertas realizaciones el material soluble en agua incluido en el recubrimiento de película de las realizaciones descritas en el presente documento incluye un único material polimérico, en ciertas otras realizaciones se forma usando una mezcla de más de un polímero. En ciertas realizaciones, el revestimiento es amarillo o marrón. Los recubrimientos adecuados incluyen, pero no se limitan a, recubrimientos de película polimérica tales como los que comprenden alcohol polivinílico, p. ej., 'Opadry® II' (que incluye PVA parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, macrogol 3350 (PEG) y talco, con colorantes opcionales como hierro óxido (p. ej., óxido de hierro rojo u óxido de hierro negro) o carmín índigo u óxido de hierro amarillo o amarillo FD&C # 6). La cantidad de recubrimiento está generalmente entre aproximadamente el 2-4% del peso del núcleo, y en ciertas realizaciones específicas, aproximadamente el 3%. A menos que se indique específicamente lo contrario, cuando la forma de dosificación está recubierta, debe entenderse que una referencia al % en peso de la tableta significa la de la tableta total, es decir, que incluye el recubrimiento.

Farmacocinética

[0076] En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento dan como resultado un aumento de la exposición sistémica (AUC_{inf} , C_{max}) para el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones particulares, las formulaciones de tabletas multicapa descritas en el presente documento dan como resultado una exposición sistémica aumentada para el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en comparación con una tableta de agente único formulación del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la formulación de tableta multicapa da como resultado un aumento de al menos aproximadamente 20% en la exposición sistémica del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en comparación con una formulación de tableta de un solo agente del compuesto de Fórmula I o una sustancia farmacéuticamente sal aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, el aumento de la exposición sistémica es al menos aproximadamente el 25% o al menos aproximadamente el 30%. En algunas realizaciones, el aumento de la exposición sistémica es de aproximadamente el 30%.

C_{max}

[0077] C_{max} es la concentración plasmática/sérica máxima observada del fármaco.

[0078] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionar una C_{max} en plasma del compuesto de Fórmula I en pacientes en ayunas de aproximadamente 5300 a aproximadamente 8900 ng/ml, p. ej., aproximadamente 7100 ng/ml.

[0079] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente sal aceptable los mismos proporcionan una C_{max} en plasma de emtricitabina en pacientes en ayunas de aproximadamente 1700 a aproximadamente 2800 ng/ml, p. ej., aproximadamente 2300 ng/ml.

[0080] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente sal aceptable los mismos proporcionan una C_{max} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes en ayunas de aproximadamente 190 a aproximadamente 320 ng/ml, p. ej., aproximadamente 250 ng/ml.

[0081] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente sal aceptable los mismos proporcionan una C_{max} en plasma del Compuesto de Fórmula I de aproximadamente 4200 ng/ml a aproximadamente 8000 ng/ml, independientemente de si el sujeto fue alimentado o en ayunas.

[0082] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionar una $C_{\max}$ en plasma del compuesto de Fórmula I en pacientes en ayunas de aproximadamente 4200 ng/ml a aproximadamente 6500 ng/ml, o de aproximadamente 4700 ng/ml a aproximadamente 5300 ng/ml, o de aproximadamente 4700 ng/ml a aproximadamente 5800 ng/ml, o desde aproximadamente 5000 ng/ml hasta aproximadamente 5500 ng/ml.

[0083] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionar una $C_{\max}$ en plasma del compuesto de Fórmula I en pacientes alimentados de aproximadamente 4500 ng/ml a aproximadamente 8000 ng/ml, o de aproximadamente 4800 ng/ml a aproximadamente 7900 ng/ml, o de aproximadamente 5300 ng/ml a aproximadamente 6900 ng/ml, o desde aproximadamente 5600 ng/ml hasta aproximadamente 6600 ng/ml.

[0084] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos proporcionan una $C_{\max}$ en plasma de emtricitabina de aproximadamente 1770 ng/ml a aproximadamente 2800 ng/ml, independientemente de si el sujeto fue alimentado o en ayunas.

[0085] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionan un plasma $C_{\max}$ de emtricitabina en pacientes en ayunas de aproximadamente 1770 ng/ml a aproximadamente 2800 ng/ml, o de aproximadamente 2000 ng/ml a aproximadamente 2600 ng/ml, o de aproximadamente 2000 ng/ml a aproximadamente 2500 ng/ml, o de aproximadamente 2100 ng/ml a aproximadamente 2400 ng/ml.

[0086] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionar una $C_{\max}$ en plasma máxima de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 1000 ng/ml a aproximadamente 3000 ng/ml, o de aproximadamente 1500 ng/ml a aproximadamente 2000 ng/ml de aproximadamente 1700 ng/ml a aproximadamente 2200 ng/ml L, o de aproximadamente 1800 ng/ml a aproximadamente 2100 ng/ml.

[0087] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionan una $C_{\max}$ en plasma de tenofovir alafenamida de aproximadamente 185 ng/ml a aproximadamente 315 ng/ml, independientemente de si el sujeto fue alimentado o en ayunas.

[0088] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionan un plasma $C_{\max}$ de tenofovir alafenamida en pacientes en ayunas de aproximadamente 185 ng/ml a aproximadamente 315 ng/ml, o de aproximadamente 200 ng/ml, hasta aproximadamente 300 ng/ml, o desde aproximadamente 210 ng/ml hasta aproximadamente 290 ng/ml, o desde aproximadamente 220 ng/ml hasta aproximadamente 275 ng/ml, o desde aproximadamente 230 ng/ml hasta aproximadamente 265 ng/ml, o de aproximadamente 240 ng/ml a aproximadamente 260 ng/ml.

[0089] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionan una $C_{\max}$ en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 150 ng/ml a aproximadamente 350 ng/ml, o de aproximadamente 185 ng/ml a aproximadamente 300 ng/ml de aproximadamente 210 ng/ml a aproximadamente 280 ng/ml L, o de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 265 ng/ml.

AUC_{inf}

[0090] AUC_{inf} es el área bajo la concentración de plasma/suero versus curva de tiempo extrapolada a tiempo infinito, calculada como AUC_{0-último} + (C_{último}/λ_z).

[0091] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que

contiene 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionan un AUC_{inf} de plasma del compuesto de Fórmula I en pacientes alimentados de aproximadamente 117000 a aproximadamente 196000 h • ng/ml, *p. ej.*, aproximadamente 157000 h•ng/ml.

[0092] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionan un plasma AUC_{inf} de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 8700 a aproximadamente 14500h•ng/ml, *p. ej.*, aproximadamente 2300h•ng/mL.

[0093] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionan un AUC_{inf} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 150 y 260 h•ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 210 h•ng/ml.

[0094] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos proporcionan un AUC_{inf} de plasma del Compuesto de Fórmula I de aproximadamente 84450 h•ng/ml a aproximadamente 141000 h•ng/ml, independientemente de si el sujeto fue alimentado o en ayunas.

[0095] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos proporcionan un AUC_{inf} en plasma del compuesto de Fórmula I en pacientes en ayunas de aproximadamente 84450 h•ng/ml a aproximadamente 141000 h•ng/ml, o de aproximadamente 90000 h•ng/ml a aproximadamente 135000 h•ng/ml, o de aproximadamente 95000 h•ng/ml a aproximadamente 130000 h•ng/ml, o de aproximadamente 100000 h•ng/ml a aproximadamente 125000 h•ng/ml, o de aproximadamente 110000 h•ng/ml a aproximadamente 120000 h•ng/ml.

[0096] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionar un AUC_{inf} de plasma del compuesto de Fórmula I en pacientes alimentados de aproximadamente 100000 h•ng/ml a aproximadamente 200000 ng/ml, o de aproximadamente 112000 h•ng/ml a aproximadamente 175000 ng/ml, o de aproximadamente 126000 h•ng/ml a aproximadamente 155000 ng/ml, o de aproximadamente 133000 h•ng/ml a aproximadamente 147000 ng/ml.

[0097] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos proporcionan un AUC_{inf} de plasma de emtricitabina de aproximadamente 8100 h•ng/ml a aproximadamente 13600 h•ng/ml, independientemente de si el sujeto fue alimentado o en ayunas.

[0098] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionan un AUC_{inf} de plasma de emtricitabina en pacientes en ayunas de aproximadamente 8100 h•ng/ml a aproximadamente 13600 h•ng/ml, o de aproximadamente 8700 h•ng/ml a aproximadamente 13000 h•ng/ml, o de aproximadamente 92000 h•ng/ml a aproximadamente 12500 h•ng/ml, o de aproximadamente 9700 h•ng/ml a aproximadamente 12000 h•ng/ml, o de aproximadamente 10000 h•ng/ml a aproximadamente 11400 h•ng/ml.

[0099] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionan un AUC_{inf} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 7500 h•ng/ml a aproximadamente 15000 ng/ml, o de aproximadamente 8300 h•ng/ml hasta aproximadamente 14000 ng/ml, o desde aproximadamente 9500 h•ng/ml hasta aproximadamente 12000 ng/ml, o desde aproximadamente 9900 h•ng/ml hasta aproximadamente 11600 ng/ml.

[0100] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene

50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos proporcionan un AUC_{inf} en plasma de tenofovir alafenamida de aproximadamente 200 h•ng/ml a aproximadamente 500 h•ng/ml, independientemente de si el sujeto fue alimentado o en ayunas.

[0101] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionan un AUC_{inf} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes en ayunas de aproximadamente 200 h•ng/ml a aproximadamente 265 h•ng/ml, o de aproximadamente 200 h•ng/ml a aproximadamente 300 h•ng/ml, o de aproximadamente 210 h•ng/ml a aproximadamente 290 h•ng/ml, o de aproximadamente 220 h•ng/ml a aproximadamente 270 h•ng/ml, o de aproximadamente 230 h•ng/ml a aproximadamente 265 h•ng/ml.

[0102] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionar un AUC_{inf} de plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 200 h•ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, o de aproximadamente 230 h•ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml, o de aproximadamente 260 h•ng/ml a aproximadamente 350 ng/ml, o de aproximadamente 275 h•ng/ml a aproximadamente 370 ng/ml.

AUC_{último}

[0103] AUC_{último} es el área bajo la concentración de plasma/suero versus curva de tiempo desde el tiempo cero hasta la última concentración cuantificable.

[0104] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos proporcionan un AUC_{último} en plasma del compuesto de Fórmula I en pacientes alimentados de aproximadamente 114000 a aproximadamente 190000 h•ng/ml, p. ej., aproximadamente 152000 h•ng/ml.

[0105] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos proporcionan un AUC_{último} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 8600 a aproximadamente 14000 h•ng/ml, p. ej., aproximadamente 11000 h•ng/ml.

[0106] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 75 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos proporcionan un AUC_{último} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 150 y 260 h•ng/ml, p. ej., aproximadamente 210 h•ng/ml.

[0107] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende un comprimido que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos proporcionan un AUC_{último} en plasma del compuesto de Fórmula I de aproximadamente 81700 h•ng/ml a aproximadamente 140000 h•ng/ml, independientemente de si el sujeto fue alimentado o en ayunas.

[0108] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionan un AUC_{último} en plasma del compuesto de Fórmula I en pacientes en ayunas de aproximadamente 81700 h•ng/ml a aproximadamente 140000 h•ng/ml, de aproximadamente 87000 h•ng/ml a aproximadamente 131000 h•ng/ml, de aproximadamente 92000 h•ng/ml a aproximadamente 130000 h•ng/ml, de aproximadamente 98100 h•ng/ml a aproximadamente 120000 h•ng/ml, de aproximadamente 104000 h•ng/ml a aproximadamente 115000 h•ng/ml.

[0109] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionar un AUC_{último} en plasma del compuesto de Fórmula I en pacientes alimentados de aproximadamente 100000 h•ng/ml a aproximadamente 200000 ng/ml, o de aproximadamente 108000 h•ng/ml a

aproximadamente 170000 ng/ml, o de aproximadamente 122000 h•ng/ml a aproximadamente 150000 ng/ml, o de aproximadamente 128000 h•ng/ml a aproximadamente 142000 ng/ml.

[0110] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionan un AUC_{último} de plasma de emtricitabina de aproximadamente 7500 h•ng/ml a aproximadamente 15000 h•ng/ml, independientemente de si el sujeto fuera alimentado o en ayunas.

[0111] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos proporcionan un AUC_{último} en plasma de la emtricitabina en pacientes en ayunas de aproximadamente 8000 h•ng/ml a aproximadamente 13400 h•ng/ml, de aproximadamente 8500 h•ng/ml a aproximadamente 12800 h•ng/ml, de aproximadamente 9000 h•ng/ml a aproximadamente 12300 h•ng/ml, de aproximadamente 9500 h•ng/ml a aproximadamente 11000 h•ng/ml, de aproximadamente 10000 h•ng/ml a aproximadamente 11200 h•ng/ml.

[0112] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionan un AUC_{último} en plasma de emtricitabina en pacientes alimentados de aproximadamente 7500 h•ng/ml a aproximadamente 15000 ng/ml, o de aproximadamente 8000 h•ng/ml a aproximadamente 14000 ng/ml, o de aproximadamente 9000 h•ng/ml a aproximadamente 12000 ng/ml, o de aproximadamente 9700 h•ng/ml a aproximadamente 11300 ng/ml.

[0113] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionan un AUC_{último} de plasma de tenofovir alafenamida de aproximadamente 165 h•ng/ml a aproximadamente 400 h•ng/ml, independientemente de si el sujeto se alimentó o ayunó.

[0114] En ciertas realizaciones específicas, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionan un AUC_{último} en plasma del tenofovir alafenamida en pacientes en ayunas de aproximadamente 165 h•ng/ml a aproximadamente 390 h•ng/ml, de aproximadamente 186 h•ng/ml a aproximadamente 227 h•ng/ml, de aproximadamente 196 h•ng/ml a aproximadamente 217 h•ng/ml.

[0115] En realizaciones particulares, una composición farmacéutica que comprende una tableta que contiene 50 mg del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionan un AUC_{último} en plasma de tenofovir alafenamida en pacientes alimentados de aproximadamente 200 h•ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml, o de aproximadamente 230 h•ng/ml a aproximadamente 390 ng/ml, o de aproximadamente 260 h•ng/ml a aproximadamente 345 ng/ml, o de aproximadamente 275 h•ng/ml a aproximadamente 330 ng/ml.

C_{último}

[0116] C_{último} es la última concentración de plasma/suero cuantificable observada del fármaco.

[0117] C_{max}, C_{último}, AUC_{inf} y AUC_{último} son parámetros farmacocinéticos estándar que se pueden estimar manualmente o usando un software de modelado bien conocido en la técnica, como el paquete Pharsight WinNonlin que usa un modelo no compartimental. La base general para el cálculo de estas cantidades es bien conocida (p. ej., ver Rowland y Tozer (2010) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications ISBN 978-0781750097, o Jambhekar & Breen (2012) Basic Pharmacokinetics ISBN 978-0853699804). Típicamente, los parámetros se evaluarán como el promedio (p. ej., media geométrica o aritmética) dentro de un grupo de al menos 12 (y normalmente entre 24 y 36) adultos humanos sanos. Los parámetros deben medirse de acuerdo con las normas y prácticas que serían aceptables para una agencia reguladora farmacéutica como la FDA, EMA, MHLW o WHO. Los valores pueden estar basados en mediciones tomadas en intervalos apropiados siguientes el momento de la ingestión de la tableta, por ejemplo cada hora, o en intervalos de muestreo cada vez más escaso, tal como 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 20, y 24 horas después de la ingestión. Se pueden evaluar después de una dosis única de medicamento o en estado estacionario, pero generalmente se evaluarán después de una dosis única.

[0118] Es bien conocido en las técnicas de biodisponibilidad y bioequivalencia cómo determinar si una tableta particular cumple con los requisitos reglamentarios para una biodisponibilidad equivalente y bioequivalencia farmacocinética, p. ej., ver: Niazi (2014) Handbook of Bioequivalence Testing, 2ª Edición, ISBN 978-1482226379;

Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations FDA March 2003; and Guideline On The Investigation Of Bioequivalence, EMEA 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **. Para garantizar el poder estadístico, se realizará un estudio para medir los valores de C_{max} , $AUC_{último}$ y AUC_{inf} en múltiples sujetos, *p. ej.*, en un grupo de al menos 12 (y normalmente entre 24 y 36) adultos humanos sanos.

[0119] Debido a que determinar los valores de C_{max} , $AUC_{último}$ y AUC_{inf} es necesariamente destructivo, estos parámetros no se determinarán directamente para la forma de dosificación (en particular la tableta) en cuestión, sino para una forma de dosificación realizada por el mismo proceso de fabricación con los mismos componentes. Por lo tanto, se puede preparar un lote de una forma de dosificación (*p. ej.*, tabletas) mediante un proceso particular, y el intervalo de confianza del 90% de C_{max} , $AUC_{último}$ y AUC_{inf} se evaluará en una muestra de esas tabletas. Si estos valores cumplen el requisito del 80-125% mencionado anteriormente, las tabletas hechas por el proceso de fabricación en cuestión son tabletas de la presente invención.

[0120] Un comprimido de combinación de dosis fija está provisto que comprende (a) el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (*p. ej.* Fórmula II), (b) tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0121] En una realización, se proporciona una tableta multicapa, que comprende (a) el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (*p. ej.*, Fórmula II), (b) tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0122] En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende (a) una primera capa que comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) una segunda capa que contiene tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) comprende además emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0123] En una realización de la tableta multicapa descrita en el presente documento, (a) la primera capa está sustancialmente libre de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o (b) la segunda capa está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0124] En una realización de la tableta multicapa descrita en el presente documento, (a) la primera capa está sustancialmente libre de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y/o (b) la segunda capa está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0125] En una realización de la tableta multicapa descrita en el presente documento, (a) la primera capa está sustancialmente libre de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o (b) la segunda capa es sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0126] En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende (a) una primera capa que comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) una segunda capa que contiene emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) comprende además tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0127] En una realización de la tableta multicapa descrita en este documento, (a) la primera capa está sustancialmente libre de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y/o (b) la segunda capa está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0128] En una realización de la tableta multicapa descrita en el presente documento, (a) la primera capa comprende el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y está sustancialmente libre de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) la segunda capa comprende tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y está sustancialmente libre del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0129] En una realización de la tableta multicapa descrita en el presente documento, la primera capa está sustancialmente libre de emtricitabina.

[0130] En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende 50 ± 6 mg del compuesto de Fórmula I. En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende 200 ± 20 mg de emtricitabina. En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende 25 ± 3 mg de tenofovir alafenamida.

[0131] En una realización, el comprimido multicapa descrito en este documento comprende 75 ± 6 mg del compuesto de Fórmula I. En una realización, el comprimido de múltiples capas descritas en este documento comprende 200 ± 20

mg de emtricitabina. En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende 25 ± 3 mg de tenofovir alafenamida.

5 **[0132]** En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende 52 ± 6 mg del compuesto de Fórmula II. En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende 200 ± 20 mg de emtricitabina. En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende 28 ± 3 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

10 **[0133]** En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende 78 ± 6 mg del compuesto de Fórmula II. En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende 200 ± 20 mg de emtricitabina. En una realización, la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende 28 ± 3 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

15 **[0134]** En una realización, una primera capa de la tableta multicapa descrita en el presente documento comprende uno o más excipientes, por ejemplo uno o más diluyentes, desintegrantes, aglutinantes o lubricantes.

20 **[0135]** En una realización, una primera capa de la tableta multicapa comprende croscarmelosa de sodio. En una realización, una primera capa de la tableta multicapa comprende croscarmelosa de sodio, microcristalina celulosa y estearato de magnesio.

25 **[0136]** En una realización se proporciona un comprimido en donde menos de aproximadamente 25 por ciento en peso de una primera capa es el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporciona una tableta en la que menos del 20 por ciento en peso de una primera capa es el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporciona una tableta en la que menos del 16 por ciento en peso de una primera capa es el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporciona una tableta en la que aproximadamente 5 a aproximadamente 20 por ciento en peso, o aproximadamente 10 a aproximadamente 18 por ciento en peso, o aproximadamente 14 a aproximadamente 18 por ciento en peso de una primera capa es el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporciona una tableta en la que aproximadamente el 16 por ciento en peso de una primera capa es el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 **[0137]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en el que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 290 mg.

[0138] En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 300 mg.

40 **[0139]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 310 mg.

[0140] En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 320 mg.

45 **[0141]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 330 mg.

[0142] En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 340 mg.

50 **[0143]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 350 mg.

[0144] En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 360 mg.

55 **[0145]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en la que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 290 mg y es inferior a aproximadamente 360 mg.

60 **[0146]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 300 mg y es inferior a aproximadamente 350 mg.

[0147] En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $52 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 310 mg y es inferior a aproximadamente 330 mg.

5 **[0148]** En una realización, la primera capa de la tableta multicapa tiene un peso total de 323 ± 75 mg, o 323 ± 25 mg, o 323 ± 10 mg, o 323 mg.

[0149] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa comprende

10

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de Fórmula I o una sal del mismo	40-60
Microcristalina celulosa	200-400
Croscarmelosa sódica	1-40
Estearato de magnesio	1-10

15

[0150] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa comprende:

20

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de Fórmula II o una sal del mismo	30-60
Microcristalina celulosa	200-400
Croscarmelosa sódica	1-40
Estearato de magnesio	2-8

25

[0151] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa comprende:

30

Ingrediente	Masa (mg)
el compuesto de fórmula II	50 ± 6
Microcristalina celulosa	250 ± 20
Croscarmelosa sódica	20 ± 5
Estearato de magnesio	$5 \pm 1,5$

35

[0152] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa consiste en:

40

Ingrediente	Masa (mg)
el compuesto de fórmula II	$52 \pm 5,6$
Microcristalina celulosa	246 ± 10
Croscarmelosa sódica	$19 \pm 2,5$
Estearato de magnesio	$5 \pm 0,75$

45

[0153] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa consiste en:

50

Ingrediente	Masa (mg)
el compuesto de fórmula II	$52 \pm 2,8$
Microcristalina celulosa	246 ± 5
Croscarmelosa sódica	$19 \pm 1,75$
Estearato de magnesio	$5 \pm 0,5$

55

[0154] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa consiste en:

60

Ingrediente	Masa (mg)
el compuesto de fórmula II	52,5
Microcristalina celulosa	246,3
Croscarmelosa sódica	19,4
Estearato de magnesio	4,9

65

[0155] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intergranular</i>	
el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	52,5 ± 1,6
Microcristalina celulosa	214 ± 7,3
Croscarmelosa sódica	19 ± 0,6
Estearato de magnesio	2,4 ± 0,5
<i>Extragranular</i>	
Microcristalina celulosa	32 ± 1
Estearato de magnesio	2,4 ± 0,5
<i>Peso total de la capa</i>	323

[0156] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intergranular</i>	
el compuesto de fórmula II	52,5 ± 1,6
Microcristalina celulosa	214 ± 7,3
Croscarmelosa sódica	19 ± 0,6
Estearato de magnesio	2,4 ± 0,5
<i>Extragranular</i>	
Microcristalina celulosa	32 ± 1
Estearato de magnesio	2,4 ± 0,5
<i>Peso total de la capa</i>	323

[0157] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intergranular</i>	
el compuesto de fórmula II	52,5 ± 1,6
Microcristalina celulosa	214 ± 6,4
Croscarmelosa sódica	19,4 ± 0,6
Estearato de magnesio	2,45 ± 0,5
<i>Extragranular</i>	
Microcristalina celulosa	32,3 ± 1
Estearato de magnesio	2,45 ± 0,5
<i>Peso total de la capa</i>	323

[0158] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intergranular</i>	
el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	52,5 ± 1,6
Microcristalina celulosa	214 ± 6,4
Croscarmelosa sódica	19,4 ± 0,6
Estearato de magnesio	2,43 ± 0,5
<i>Extragranular</i>	
Microcristalina celulosa	32,3 ± 1
Estearato de magnesio	2,43 ± 0,5
<i>Peso total de la capa</i>	323

[0159] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intergranular</i>	
el compuesto de fórmula II	52,5 ± 1,6
Microcristalina celulosa	214 ± 6,4
Croscarmelosa sódica	19,4 ± 0,6
Estearato de magnesio	2,43 ± 0,5
<i>Extragranular</i>	
Microcristalina celulosa	32,3 ± 1
Estearato de magnesio	2,43 ± 0,5
Peso total de la capa	323

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- [0160]** En una realización se proporciona un comprimido que menos de aproximadamente 30 por ciento en peso de la primera capa es el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, se proporciona una tableta en la que menos del 25 por ciento en peso de la primera capa es el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporciona una tableta en la que menos del 22 por ciento en peso de la primera capa es el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporciona una tableta en la que aproximadamente del 15 al 27 por ciento en peso, o del 17 al 25 por ciento en peso, o del 19 al 23 por ciento en peso de la primera capa es el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporciona una tableta en la que aproximadamente el 21 por ciento en peso de la primera capa es el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [0161]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 320 mg.
- [0162]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 330 mg.
- [0163]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 340 mg.
- [0164]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 350 mg.
- [0165]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 360 mg.
- [0166]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 370 mg.
- [0167]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 380 mg.
- [0168]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 390 mg.
- [0169]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en donde el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 320 mg y es inferior a aproximadamente 390 mg.
- [0170]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en la que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 330 mg y es inferior a aproximadamente 380 mg.
- [0171]** En una realización, se proporciona una tableta en la que la primera capa comprende $78 \pm 2,8$ mg del compuesto de Fórmula II y en la que el peso total de la primera capa es al menos aproximadamente 350 mg y es inferior a aproximadamente 360 mg.
- [0172]** En una realización, la primera capa de la tableta multicapa tiene un peso total de 353 ± 75 mg, o 353 ± 25 mg, o 353 ± 10 mg, o 353 mg.

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de Fórmula I o una sal del mismo	40-85
Microcristalina celulosa	200-400
Croscarmelosa sódica	1-40
Estearato de magnesio	1-10

[0173] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa comprende:

[0174] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa comprende:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	30-90
Microcristalina celulosa	200-400
Croscarmelosa sódica	1-40
Estearato de magnesio	2-8

[0175] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa comprende:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	80 ± 6
Microcristalina celulosa	250 ± 20
Croscarmelosa sódica	20 ± 5
Estearato de magnesio	5 ± 1,5

[0176] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	78 ± 5,6
Microcristalina celulosa	250 ± 10
Croscarmelosa sódica	20 ± 2,5
Estearato de magnesio	5 ± 0,75

[0177] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
el compuesto de fórmula II	78 ± 2,8
Microcristalina celulosa	247 ± 5
Croscarmelosa sódica	21 ± 1,75
Estearato de magnesio	5 ± 0,5

[0178] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
el compuesto de fórmula II	78,7
Microcristalina celulosa	247,8
Croscarmelosa sódica	21,2
Estearato de magnesio	5,3

[0179] En una realización, la primera capa de la tableta multicapa consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intergranular</i>	
el compuesto de fórmula II	78,7
Microcristalina celulosa	212,5
Croscarmelosa sódica	21,2
Estearato de magnesio	2,65
<i>Extragranular</i>	
Microcristalina celulosa	35,3
Estearato de magnesio	2,65
Peso total de la capa	353

[0180] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa no comprende lactosa. En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa no comprende almidón. En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa no comprende lactosa ni almidón.

[0181] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa comprende uno o más excipientes, p. ej., uno o más diluyentes, desintegrantes, aglutinantes o lubricantes.

[0182] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa comprende microcristalina celulosa y croscarmelosa sódica.

[0183] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa comprende microcristalina celulosa, croscarmelosa estearato de sodio y magnesio.

[0184] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa comprende 20-40 mg de croscarmelosa de sodio. En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa comprende 105-125 mg de microcristalina celulosa. En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa comprende 1-8 mg de estearato de magnesio.

[0185] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa no comprende lactosa. En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa no comprende almidón. En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa no comprende lactosa ni almidón.

[0186] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa tiene un peso total de menos de 600 mg, o menos de 500 mg, o menos de 400 mg, o menos de 380 mg. En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa tiene un peso total de 377 mg $\pm$ 50 mg o 377 mg $\pm$ 25 mg, o 377 mg $\pm$ 5 mg, o 377 mg.

[0187] En una realización, más del 50% en peso de la segunda capa del comprimido multicapa es emtricitabina o una sal del mismo y tenofovir alafenamida o una sal del mismo. En una realización, más del 55% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es emtricitabina o una sal del mismo y tenofovir alafenamida o una sal del mismo. En una realización, más del 60% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es emtricitabina o una sal del mismo y tenofovir alafenamida o una sal del mismo. En una realización, aproximadamente 55% a aproximadamente 65% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es emtricitabina o una sal de la misma y tenofovir alafenamida o una sal de la misma. En una realización, más del 60% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una realización, aproximadamente 55% a aproximadamente 65% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0188] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa contiene menos de 250 mg de excipientes, p. ej., menos de 200 mg o menos de 150 mg.

[0189] En una realización, al menos el 50% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es emtricitabina. En una realización, al menos el 53% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es emtricitabina. En una realización, aproximadamente 45% a aproximadamente 65% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es emtricitabina. En una realización, aproximadamente 50% a aproximadamente 60% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es emtricitabina. En una realización, aproximadamente 51% a aproximadamente 53% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es emtricitabina.

[0190] En una realización, al menos 4% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una realización, al menos el 6% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una realización, al menos el 7% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una realización, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una realización, aproximadamente del 6% a aproximadamente el 9% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una realización, aproximadamente del 7% a aproximadamente el 8% en

peso de la segunda capa de la tableta multicapa es hemifumarato de tenofovir alafenamida. En una realización, aproximadamente el 7% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es hemifumarato de tenofovir alafenamida.

[0191] En una realización, menos del 20% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es croscarmelosa sódica. En una realización, menos del 10% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es croscarmelosa de sodio. En una realización, aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es croscarmelosa de sodio. En ciertas realizaciones, el uso de aproximadamente 5 a 7% (p. ej., aproximadamente 6%) de croscarmelosa sódica en peso de la segunda capa puede proporcionar una disolución mejorada del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en relación con otros desintegrantes, p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona) En ciertas realizaciones, el uso de aproximadamente 5 a 10% de croscarmelosa sódica en peso de la segunda capa puede proporcionar una disolución mejorada del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en relación con otros desintegrantes, p. ej., polivinilpirrolidona (crospovidona).

[0192] En una realización, menos de 50% en peso de la segunda capa del comprimido multicapa es microcristalina celulosa. En una realización, menos del 40% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es microcristalina celulosa. En una realización, menos del 31% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es microcristalina celulosa.

[0193] En una realización, menos del 5% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es estearato de magnesio. En una realización, menos del 3% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es estearato de magnesio. En una realización, menos del 2% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es estearato de magnesio. En una realización, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso de la segunda capa de la tableta multicapa es estearato de magnesio. En ciertas realizaciones, el uso de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% (p. ej., aproximadamente 1,5%) de estearato de magnesio en peso de la segunda capa puede proporcionar una disolución mejorada del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en relación con otros lubricantes p. ej., estearilo fumarato de sodio.

[0194] En una realización, el peso total de la segunda capa es inferior al 150% del peso total de la primera capa. En una realización, el peso total de la segunda capa es inferior al 125% del peso total de la primera capa. En una realización, el peso total de la segunda capa es inferior al 116% del peso total de la primera capa. En una realización, el peso total de la segunda capa es inferior al 106% del peso total de la primera capa.

[0195] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa comprende:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina o una sal del mismo	150-250
Tenofovir alafenamida o una sal del mismo	20-35
Microcristalina celulosa	90-130
Croscarmelosa sódica	20-35
Estearato de magnesio	1-7

[0196] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa comprende:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	170-230
Tenofovir alafenamida hemifumarato	22-32
Microcristalina celulosa	100-120
Croscarmelosa sódica	20-35
Estearato de magnesio	1-7

[0197] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 ± 20
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 ± 3
Microcristalina celulosa	113 ± 9
Croscarmelosa sódica	30 ± 3
Estearato de magnesio	5,6 ± 1,1

[0198] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 ± 10
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 ± 1,4
Microcristalina celulosa	113 ± 4
Croscarmelosa sódica	30 ± 1,4
Estearato de magnesio	5,6 ± 0,5

[0199] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28,1
Microcristalina celulosa	113,2
Croscarmelosa sódica	30,2
Estearato de magnesio	5,7

[0200] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intergranular</i>	
Emtricitabina	200,00
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28,1
Microcristalina celulosa	113,2
Croscarmelosa sódica	30,2
Estearato de magnesio	2,85
<i>Extragranular</i>	
Estearato de magnesio	2,85
<i>Peso total de la capa</i>	377

[0201] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 ± 20
Tenofovir alafenamida	25 ± 3
Microcristalina celulosa	115 ± 9
Croscarmelosa sódica	30 ± 3
Estearato de magnesio	3,8 ± 1,1

[0202] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 ± 20
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 ± 3
Microcristalina celulosa	115 ± 9
Croscarmelosa sódica	30 ± 3
Estearato de magnesio	3,8 ± 1,1

[0203] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 ± 10
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 ± 1,4
Microcristalina celulosa	115 ± 4
Croscarmelosa sódica	30 ± 1,4
Estearato de magnesio	3,8 ± 0,5

[0204] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28,1
Microcristalina celulosa	115
Croscarmelosa sódica	30,2
Estearato de magnesio	3,8

[0205] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intergranular</i>	
Emtricitabina	200
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28
Microcristalina celulosa	115
Croscarmelosa sódica	30,2
Estearato de magnesio	1,9
<i>Extragranular</i>	
Estearato de magnesio	1,9
<i>Peso total de la capa</i>	<i>377</i>

[0206] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28
Microcristalina celulosa	113,2
Croscarmelosa sódica	30,2
Estearato de magnesio	5,7

[0207] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28
Microcristalina celulosa	115
Croscarmelosa sódica	30,2
Estearato de magnesio	3,8

[0208] En una realización, la segunda capa de la tableta multicapa incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intergranular</i>	
Emtricitabina	200
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28
Microcristalina celulosa	113,2
Croscarmelosa sódica	30,2
Estearato de magnesio	2,85
<i>Extragranular</i>	
Estearato de magnesio	2,85
<i>Peso total de la capa</i>	<i>377</i>

[0209] En una realización de las formulaciones de tabletas multicapa descritas en el presente documento, la primera capa está en contacto con la segunda capa.

[0210] En una realización, la primera capa se produce primero, seguida de la segunda capa. Es decir, en una realización, la primera capa se prepara y se presiona en una primera capa, seguida de la segunda capa que se prepara y se presiona con la primera capa en una tableta multicapa. En una realización, la segunda capa se produce primero,

seguida de la primera capa. Es decir, en una realización, la segunda capa se prepara y se presiona en una segunda capa, seguida de la primera capa que se prepara y se presiona con la segunda capa en una tableta multicapa.

5 **[0211]** Como se usa en el presente documento, cuando se describen las tabletas multicapa descritas en el presente documento, los términos "primera capa" y "segunda capa" no pretenden indicar el método por el cual se producen las tabletas, en particular el orden en que se obtienen las capas.

10 **[0212]** En ciertas realizaciones, la tableta multicapa comprende además capas adicionales. En ciertas realizaciones, la capa o capas adicionales están situadas entre la primera y la segunda capa. En ciertas realizaciones, la capa o capas adicionales están ubicadas a ambos lados de la primera y/o segunda capa, de modo que son una capa exterior de la mesa y/o están dispuestas entre la primera y/o segunda capa y una capa de revestimiento. En algunas realizaciones, la capa o capas adicionales encapsulan las capas primera y segunda.

15 **[0213]** En una realización, la tableta multicapa comprende además una tercera capa que está entre y que separa la primera capa y la segunda capa. En una realización, la tercera capa de la tableta multicapa comprende monohidrato de lactosa, o microcristalina celulosa, o una mezcla de los mismos.

20 **[0214]** En una realización, la tableta multicapa comprende además un recubrimiento de película. En una realización, la tableta multicapa comprende además de aproximadamente 14 mg a aproximadamente 28 mg de un recubrimiento de película. En una realización, la tableta multicapa comprende además de aproximadamente 19 mg a aproximadamente 23 mg de un recubrimiento de película. En una realización, la tableta multicapa comprende además aproximadamente 21 mg de un recubrimiento de película. En una realización, el recubrimiento de película comprende alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro negro. En una realización, el recubrimiento de película consiste en 21 ± 7 mg de Opadry II Brown 85F165072. En una realización, el recubrimiento de película consiste en 21 ± 7 mg de Opadry II Yellow 85F92259.

30 **[0215]** En una realización, la tableta multicapa incluye además un recubrimiento de película. En una realización, la tableta multicapa comprende además de aproximadamente 1,9% a aproximadamente 3,9% p/p de un recubrimiento de película. En una realización, la tableta multicapa comprende además de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 3,5% p/p de un recubrimiento de película. En una realización, la tableta multicapa comprende además aproximadamente el 3% de un recubrimiento de película. En una realización, el recubrimiento de película incluye alcohol polivinílico, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro. En una realización, el recubrimiento de película incluye 36% - 40% de alcohol polivinílico, 18% - 22% de polietilenglicol, 13% - 16% de talco, 20% - 24% de dióxido de titanio, 2% - 3% de óxido de hierro rojo y 0,5% - 0,7% de óxido de hierro negro.

40 **[0216]** En una realización, se proporciona una tableta que comprende aproximadamente 6,4-8,5% p/p del compuesto de Fórmula II, aproximadamente 25-32% p/p mg de emtricitabina, aproximadamente 3,5-4,5% p/p mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, aproximadamente 46-57% p/p mg de microcristalina celulosa, aproximadamente 5,9-8,5% p/p mg de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1,0-2,0% p/p mg de estearato de magnesio.

45 **[0217]** En una realización, se proporciona una tableta que comprende 52 ± 6 mg del compuesto de Fórmula II, 200 ± 20 mg de emtricitabina, 28 ± 3 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, 360 ± 30 mg de microcristalina celulosa, 50 ± 8 mg de croscarmelosa de sodio, y $10,5 \pm 3$ mg de estearato de magnesio y en el que el peso total de la tableta es al menos aproximadamente 685 mg.

50 **[0218]** En una realización, se proporciona una tableta que comprende 52 ± 6 mg del compuesto de Fórmula II, 200 ± 10 mg de emtricitabina, $28 \pm 1,5$ mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, 360 ± 15 mg de microcristalina celulosa, 50 ± 4 mg de Croscarmelosa de sodio, y $10,5 \pm 1,5$ mg de estearato de magnesio y en el que el peso total de la tableta es al menos aproximadamente 685 mg y es inferior a aproximadamente 715 mg.

55 **[0219]** En una realización, se proporciona una tableta que comprende 52 ± 6 mg del compuesto de Fórmula II, 200 ± 20 mg de emtricitabina, 28 ± 3 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, 360 ± 30 mg de microcristalina celulosa, 50 ± 8 mg de croscarmelosa sódica, y $8,6 \pm 3$ mg de estearato de magnesio y en el que el peso total de la tableta es al menos aproximadamente 685 mg.

60 **[0220]** En una realización, se proporciona una tableta que comprende 52 ± 6 mg del compuesto de Fórmula II, 200 ± 10 mg de emtricitabina, $28 \pm 1,5$ mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, 360 ± 15 mg de microcristalina celulosa, 50 ± 4 mg de croscarmelosa sódica, y $8,6 \pm 1,5$ mg de estearato de magnesio y en el que el peso total de la tableta es al menos aproximadamente 685 mg y es inferior a aproximadamente 715 mg.

65 **[0221]** En una realización, la tableta tiene un peso total de 700 ± 75 mg, o 700 ± 25 mg, o 700 ± 10 mg, o 700 mg. En una realización, la tableta no está revestida y tiene un peso total de aproximadamente 700 ± 75 mg, o aproximadamente 700 ± 25 mg, o aproximadamente 700 ± 10 mg, o aproximadamente 700 mg. En una realización, la tableta tiene un peso total de aproximadamente 720 ± 75 mg, o aproximadamente 720 ± 25 mg, o aproximadamente 720 ± 10 mg, o aproximadamente 720 mg, o aproximadamente 721 mg, o aproximadamente 722 mg, o

aproximadamente 723 mg, o aproximadamente 724 mg, o aproximadamente 725 mg, o aproximadamente 726 mg, o aproximadamente 727 mg, o aproximadamente 728 mg, o aproximadamente 729 mg, o aproximadamente 730 mg.

[0222] En una realización, se proporciona una tableta que comprende 80 ± 6 mg del compuesto de Fórmula II, 200 ± 20 mg de emtricitabina, 28 ± 3 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, 360 ± 30 mg de microcristalina celulosa, 50 ± 8 mg de croscarmelosa sódica, y 11 ± 3 mg de estearato de magnesio y en el que el peso total de la tableta es de al menos aproximadamente 715 mg.

[0223] En una realización, se proporciona una tableta que comprende $78 \pm 2,3$ mg del compuesto de Fórmula II, 200 ± 10 mg de emtricitabina, $28 \pm 1,5$ mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida, 361 ± 15 mg de microcristalina celulosa, 51 ± 4 mg de croscarmelosa sódica, y $11 \pm 1,5$ mg de estearato de magnesio y en el que el peso total de la tableta es de al menos aproximadamente 715 mg y es inferior a aproximadamente 745 mg.

[0224] En una realización, la tableta tiene un peso total de 730 ± 75 mg, o 730 ± 25 mg, o 730 ± 10 mg, o 730 mg. En una realización, la tableta tiene un peso total de aproximadamente 750 ± 75 mg, o aproximadamente 750 ± 25 mg, o aproximadamente 750 ± 10 mg, o aproximadamente 750 mg, o aproximadamente 751 mg, o aproximadamente 752 mg, o aproximadamente 753 mg, o aproximadamente 754 mg, o aproximadamente 755 mg.

[0225] En una realización, se proporciona una tableta que comprende:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	52 ± 6
Emtricitabina	200 ± 20
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 ± 3
Microcristalina celulosa	360 ± 30
Croscarmelosa sódica	50 ± 8
Estearato de magnesio	$10,5 \pm 3$

[0226] En una realización, se proporciona una tableta que comprende:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	$52,5 \pm 3$
Emtricitabina	200 ± 10
Tenofovir alafenamida hemifumarato	$28,1 \pm 1,5$
Microcristalina celulosa	360 ± 15
Croscarmelosa sódica	50 ± 4
Estearato de magnesio	$10,5 \pm 1,5$

[0227] En una realización, se proporciona una tableta que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	50 ± 5
Emtricitabina	200 ± 20
Tenofovir alafenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables	25 ± 3
Microcristalina celulosa	360 ± 30
Croscarmelosa sódica	50 ± 8
Estearato de magnesio	$8,6 \pm 3$

[0228] En una realización, se proporciona una tableta que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	$50 \pm 2,5$
Emtricitabina	200 ± 10
Tenofovir alafenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables	$25 \pm 1,5$
Microcristalina celulosa	360 ± 15
Croscarmelosa sódica	50 ± 4
Estearato de magnesio	$8,6 \pm 1,5$

[0229] En una realización, se proporciona una tableta que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	52 ± 6
Emtricitabina	200 ± 20
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 ± 3
Microcristalina celulosa	360 ± 30
Croscarmelosa sódica	50 ± 8
Estearato de magnesio	$8,6 \pm 3$

[0230] En una realización, se proporciona una tableta que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	52 ± 6
Emtricitabina	200 ± 20
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 ± 3
Microcristalina celulosa	360 ± 30
Croscarmelosa sódica	50 ± 8
Estearato de magnesio	$8,6 \pm 3$

[0231] En una realización, se proporciona una tableta que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	$52,5 \pm 3$
Emtricitabina	200 ± 10
Tenofovir alafenamida hemifumarato	$28,1 \pm 1,5$
Microcristalina celulosa	360 ± 15
Croscarmelosa sódica	50 ± 4
Estearato de magnesio	$8,6 \pm 1,5$

[0232] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	50 ± 6
Microcristalina celulosa	250 ± 20
Croscarmelosa sódica	20 ± 5
Estearato de magnesio	$5 \pm 1,5$

y una segunda capa que consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 ± 20
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 ± 3
Microcristalina celulosa	113 ± 9
Croscarmelosa sódica	30 ± 3
Estearato de magnesio	5,6 ± 1,1

[0233] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	50 ± 6
Microcristalina celulosa	250 ± 20
Croscarmelosa sódica	20 ± 5
Estearato de magnesio	5 ± 1,5

y una segunda capa que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 ± 20
Tenofovir alafenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables	25 ± 3
Microcristalina celulosa	113 ± 9
Croscarmelosa sódica	30 ± 3
Estearato de magnesio	4 ± 1,1

[0234] En una realización, una tableta es provisto que comprende una primera capa que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	50 ± 6
Microcristalina celulosa	250 ± 20
Croscarmelosa sódica	20 ± 5
Estearato de magnesio	5 ± 1,5

y una segunda capa que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 ± 20
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 ± 3
Microcristalina celulosa	113 ± 9
Croscarmelosa sódica	30 ± 3
Estearato de magnesio	4 ± 1,1

[0235] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	50 ± 6
Microcristalina celulosa	250 ± 20
Croscarmelosa sódica	20 ± 5
Estearato de magnesio	5 ± 1,5

y una segunda capa que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 $\pm$ 20
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 $\pm$ 3
Microcristalina celulosa	113 $\pm$ 9
Croscarmelosa sódica	30 $\pm$ 3
Estearato de magnesio	4 $\pm$ 1,1

[0236] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	52 $\pm$ 2,8
Microcristalina celulosa	246 $\pm$ 5
Croscarmelosa sódica	19 $\pm$ 1,75
Estearato de magnesio	5 $\pm$ 0,5

y una segunda capa que consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 $\pm$ 10
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 $\pm$ 1,4
Microcristalina celulosa	113 $\pm$ 4
Croscarmelosa sódica	30 $\pm$ 1,4
Estearato de magnesio	5,6 $\pm$ 0,5

[0237] En una realización, un se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	50 $\pm$ 3
Microcristalina celulosa	246 $\pm$ 5
Croscarmelosa sódica	19 $\pm$ 1,75
Estearato de magnesio	5 $\pm$ 0,5

y una segunda capa que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 $\pm$ 10
Tenofovir alafenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma	25 $\pm$ 3
Microcristalina celulosa	113 $\pm$ 4
Croscarmelosa sódica	30 $\pm$ 1,4
Estearato de magnesio	4 $\pm$ 0,5

[0238] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	52 $\pm$ 2,8
Microcristalina celulosa	246 $\pm$ 5
Croscarmelosa sódica	19 $\pm$ 1,75
Estearato de magnesio	5 $\pm$ 0,5

y una segunda capa que incluye:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 $\pm$ 10
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 $\pm$ 1,4
Microcristalina celulosa	113 $\pm$ 4
Croscarmelosa sódica	30 $\pm$ 1,4
Estearato de magnesio	4 $\pm$ 0,5

[0239] En una realización, se proporciona una tableta que comprende:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	80 $\pm$ 6
Emtricitabina	200 $\pm$ 20
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 $\pm$ 3
Microcristalina celulosa	360 $\pm$ 30
Croscarmelosa sódica	50 $\pm$ 8
Estearato de magnesio	11 $\pm$ 3

[0240] En una realización, se proporciona una tableta que comprende:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	78,6 $\pm$ 2,3
Emtricitabina	200 $\pm$ 10
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28,1 $\pm$ 1,5
Microcristalina celulosa	361 $\pm$ 15
Croscarmelosa sódica	51 $\pm$ 4
Estearato de magnesio	11 $\pm$ 1,5

[0241] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	80 $\pm$ 6
Microcristalina celulosa	250 $\pm$ 20
Croscarmelosa sódica	20 $\pm$ 5
Estearato de magnesio	5 $\pm$ 1,5

y una segunda capa que consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 $\pm$ 20
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 $\pm$ 3
Microcristalina celulosa	113 $\pm$ 9
Croscarmelosa sódica	30 $\pm$ 3
Estearato de magnesio	5,6 $\pm$ 1,1

[0242] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
El compuesto de fórmula II	78 $\pm$ 2,8
Microcristalina celulosa	247 $\pm$ 5
Croscarmelosa sódica	21 $\pm$ 1,75
Estearato de magnesio	5 $\pm$ 0,5

y una segunda capa que consiste en:

Ingrediente	Masa (mg)
Emtricitabina	200 ± 10
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28 ± 1,4
Microcristalina celulosa	113 ± 4
Croscarmelosa sódica	30 ± 1,4
Estearato de magnesio	5,6 ± 0,5

[0243] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	5-10
Microcristalina celulosa	26-44
Croscarmelosa sódica	2-4
Estearato de magnesio	0,5-0,9

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
Emtricitabina	21-36
Tenofovir alafenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables	3-5
Microcristalina celulosa	12-20
Croscarmelosa sódica	3-6
Estearato de magnesio	0,3-0,7

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0244] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
El compuesto de fórmula II	5-10
Microcristalina celulosa	26-44
Croscarmelosa sódica	2-4
Estearato de magnesio	0,5-0,9

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
Emtricitabina	21-36
Tenofovir alafenamida hemifumarato	3-5
Microcristalina celulosa	12-20
Croscarmelosa sódica	3-6
Estearato de magnesio	0,3-0,7

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0245] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	6-9
Microcristalina celulosa	30-40
Croscarmelosa sódica	2,4-3,2
Estearato de magnesio	0,6-0,8

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
Emtricitabina	24-33
Tenofovir alafenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables	3,4-4,6
Microcristalina celulosa	14-19
Croscarmelosa sódica	3,6-4,9
Estearato de magnesio	0,6-0,8

y
opcionalmente un recubrimiento de película.

[0246] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
El compuesto de fórmula II	6-9
Microcristalina celulosa	30-40
Croscarmelosa sódica	2,4-3,2
Estearato de magnesio	0,6-0,8

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
Emtricitabina	24-33
Tenofovir alafenamida hemifumarato	3,4-4,6
Microcristalina celulosa	14-19
Croscarmelosa sódica	3,6-4,9
Estearato de magnesio	0,6-0,8

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0247] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
El compuesto de fórmula II	7-8
Microcristalina celulosa	32-37
Croscarmelosa sódica	2,7-2,9
Estearato de magnesio	0,6-0,8

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
Emtricitabina	26-30
Tenofovir alafenamida hemifumarato	3,7-4,6
Microcristalina celulosa	15-17
Croscarmelosa sódica	4,0-4,5
Estearato de magnesio	0,5-0,6

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0248] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
El compuesto de fórmula II	7-8
Microcristalina celulosa	33-36
Croscarmelosa sódica	2,7-2,8
Estearato de magnesio	0,7-0,8

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
Emtricitabina	27-29
Tenofovir alafenamida hemifumarato	3,8-4,2
Microcristalina celulosa	16-17
Croscarmelosa sódica	4,1-4,4
Estearato de magnesio	0,5-0,8

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0249] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
El compuesto de fórmula II	7,5
Microcristalina celulosa	35,2
Croscarmelosa sódica	2,8
Estearato de magnesio	0,7

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
Emtricitabina	28,6
Tenofovir alafenamida hemifumarato	4,0
Microcristalina celulosa	16,4
Croscarmelosa sódica	4,3
Estearato de magnesio	0,5

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0250] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
El compuesto de fórmula II	7,5
Microcristalina celulosa	35,2
Croscarmelosa sódica	2,8
Estearato de magnesio	0,7

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en tableta)
Emtricitabina	28,6
Tenofovir alafenamida hemifumarato	4,0
Microcristalina celulosa	16,2
Croscarmelosa sódica	4,3
Estearato de magnesio	0,8

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0251] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	11-19
Microcristalina celulosa	51-86
Croscarmelosa sódica	4-7
Estearato de magnesio	0,5-0,9
Extragranular	
Microcristalina celulosa	7-12
Estearato de magnesio	0,5-0,9

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
Emtricitabina	39-67
Tenofovir alafenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables	5-10
Microcristalina celulosa	22-38
Croscarmelosa sódica	6-10
Estearato de magnesio	0,3-0,7
Intergranular	
Estearato de magnesio	0,3-0,7

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0252] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
El compuesto de fórmula II	11-19
Microcristalina celulosa	51-86
Croscarmelosa sódica	4-7
Estearato de magnesio	0,5-0,9
Extragranular	
Microcristalina celulosa	7-12
Estearato de magnesio	0,5-0,9

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
Emtricitabina	39-67
Tenofovir alafenamida hemifumarato	5-10
Microcristalina celulosa	22-38
Croscarmelosa sódica	6-10
Estearato de magnesio	0,3-0,7

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0253] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	13-17
Microcristalina celulosa	58-79
Croscarmelosa sódica	4,6-6,3
Estearato de magnesio	0,6-0,8
Extragranular	
Microcristalina celulosa	5-11
Estearato de magnesio	0,6-0,8

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
Emtricitabina	45-61
Tenofovir alafenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables	6-9
Microcristalina celulosa	25-35
Croscarmelosa sódica	6,5-9,2
Estearato de magnesio	0,4-0,5
Intergranular	
Estearato de magnesio	0,4-0,5

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0254] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
El compuesto de fórmula II	13-17
Microcristalina celulosa	58-79
Croscarmelosa sódica	4,6-6,3
Estearato de magnesio	0,6-0,8
Extragranular	
Microcristalina celulosa	5-11
Estearato de magnesio	0,6-0,8

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
Emtricitabina	45-61
Tenofovir alafenamida hemifumarato	6-9
Microcristalina celulosa	25-35
Croscarmelosa sódica	6,5-9,2
Estearato de magnesio	0,4-0,5
Intergranular	
Estearato de magnesio	0,4-0,5

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0255] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
El compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	14-16
Microcristalina celulosa	66-73
Croscarmelosa sódica	5,2-5,8
Estearato de magnesio	0,65-0,75
Extragranular	
Microcristalina celulosa	8-10
Estearato de magnesio	0,65-0,75

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
Emtricitabina	50-56
Tenofovir alafenamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables	7-8
Microcristalina celulosa	28-32
Croscarmelosa sódica	7,5-8,5
Estearato de magnesio	0,45-0,55
Intergranular	
Estearato de magnesio	0,45-0,55

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0256] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
El compuesto de fórmula II	14-16
Microcristalina celulosa	66-73
Croscarmelosa sódica	5,2-5,8
Estearato de magnesio	0,65-0,75
Extragranular	
Microcristalina celulosa	8-10
Estearato de magnesio	0,65-0,75

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
Emtricitabina	50-56
Tenofovir alafenamida hemifumarato	7-8
Microcristalina celulosa	28-32
Croscarmelosa sódica	7,5-8,5
Estearato de magnesio	0,45-0,55
Intergranular	
Estearato de magnesio	0,45-0,55

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0257] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
El compuesto de fórmula II	15
Microcristalina celulosa	69
Croscarmelosa sódica	5,5
Estearato de magnesio	0,7
Extragranular	
Microcristalina celulosa	9
Estearato de magnesio	0,7

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
Emtricitabina	53
Tenofovir alafenamida hemifumarato	7,5
Microcristalina celulosa	30
Croscarmelosa sódica	8
Intergranular	
Estearato de magnesio	0,5
Intergranular	
Estearato de magnesio	0,5

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0258] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
El compuesto de fórmula II	15
Microcristalina celulosa	69
Croscarmelosa sódica	5,5
Estearato de magnesio	0,7
Extragranular	
Microcristalina celulosa	9 9
Estearato de magnesio	0,7

y una segunda capa que incluye:

	% p/p (en capa)
Intergranular	
Emtricitabina	53
Tenofovir alafenamida hemifumarato	7,5
Microcristalina celulosa	30
Croscarmelosa sódica	8
Estearato de magnesio	0,7
Intergranular	
Estearato de magnesio	0,7

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0259] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intragranular		
El compuesto de fórmula II	52,5	16,24
Microcristalina celulosa	149,9-246,3	46,41-76,26
Croscarmelosa sódica	19,4	8,00
Estearato de magnesio	1,98-2,45	0,6-1,0
Microcristalina celulosa	0-97,0	0-30
Estearato de magnesio	1,98-2,45	0,6-1,0

y una segunda capa que incluye:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intergranular		
Emtricitabina	200,00	53,05
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28,1	7,45
Microcristalina celulosa	113,2	30
Croscarmelosa sódica	30,2	8,00
Estearato de magnesio	1,93-2,85	0,50-0,75
Extragranular		
Estearato de magnesio	1,93-2,85	0,50-0,75

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0260] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que consiste en:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intergranular		
El compuesto de fórmula II	52,5	16,24
Microcristalina celulosa	149,9-246,3	46,41-76,26
Croscarmelosa sódica	19,4	8,00
Estearato de magnesio	1,98-2,45	0,6-1,0
Extragranular		
Microcristalina celulosa	0-97,0	0-30
Estearato de magnesio	1,98-2,45	0,6-1,0

y una segunda capa que consiste en:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intergranular		
Emtricitabina	200,00	53,05
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28,1	7,45
Microcristalina celulosa	113,2	30
Croscarmelosa sódica	30,2	8,00
Estearato de magnesio	1,93-2,85	0,50-0,75
Extragranular		
Estearato de magnesio	1,93-2,85	0,50-0,75

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0261] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que consiste en:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intergranular		
El compuesto de fórmula II	78,7	22,3
Microcristalina celulosa	212,5	60,2
Croscarmelosa sódica	21,2	6,00
Estearato de magnesio	2,65	0,75
Extragranular		
Microcristalina celulosa	35,30	10,0
Estearato de magnesio	2,65	0,75

y una segunda capa que consiste en:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intergranular		
Emtricitabina	200,00	53,05
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28,0	7,4
Microcristalina celulosa	113,2	30
Croscarmelosa sódica	30,2	8,00
Estearato de magnesio	2,83	0,75
Extragranular		
Estearato de magnesio	2,83	0,75

y opcionalmente un recubrimiento de película.

[0262] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que consiste en:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intergranular		
El compuesto de fórmula II	52,5	16,25
Microcristalina celulosa	0-246,3	0-76,25
Croscarmelosa sódica	19,4	8,00
Estearato de magnesio	1,98-2,45	0,6-1,0
Extragranular		
Microcristalina celulosa	0-97,0	0-30
Estearato de magnesio	2,45	0,6-1,0

y una segunda capa que consiste en:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intergranular		
Emtricitabina	200,00	53,05
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28,1	7,45
Microcristalina celulosa	113,2	30
Croscarmelosa sódica	30,2	8,00
Estearato de magnesio	2,85	0,75
Extragranular		
Estearato de magnesio	2,85	0,75

y un recubrimiento de película que consiste en 21 mg de Opadry II Brown 85F165072 (una combinación de alcohol polivinílico, polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro).

[0263] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intergranular		
El compuesto de fórmula II	52,5	13-21
Microcristalina celulosa	0-246	0-59
Croscarmelosa sódica	19	5-25
Estearato de magnesio	2,0-2,5	0,5-3,2
Extragranular		
Microcristalina celulosa	0-97	0-30
Estearato de magnesio	2,0-2,5	0,5-3,2

y una segunda capa que incluye:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intergranular		
Emtricitabina	200	35
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28	4,9
Microcristalina celulosa	113	20
Croscarmelosa sódica	30	5,2
Estearato de magnesio	2,9	0,5
Extragranular		
Estearato de magnesio	2,9	0,5

y un recubrimiento de película que consiste en 21 mg de Opadry II Brown 85F165072 (una combinación de alcohol polivinílico, polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro).

[0264] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	Masa (mg)	% p/p (en tableta)
El compuesto de fórmula II	47-58	6,75-8,25
Microcristalina celulosa	222-271	32-59
Croscarmelosa sódica	17-21	2,5-3,1
Estearato de magnesio	4,4-5,4	0,6-0,8

y una segunda capa que incluye:

	Masa (mg)	% p/p (en tableta)
Emtricitabina	180-220	26-31
Tenofovir alafenamida hemifumarato	25-31	3,6-4,4
Microcristalina celulosa	104-127	15-18
Croscarmelosa sódica	27-33	2,6-4,7
Estearato de magnesio	3,4-6,0	0,4-1,0

y opcionalmente un recubrimiento de película (p. ej., Opadry II Brown 85F165072 (una combinación de alcohol polivinílico, polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro).

[0265] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que incluye:

	Masa (mg)	% p/p (en tableta)
El compuesto de fórmula II	52,5	7,5
Microcristalina celulosa	246	35
Croscarmelosa sódica	19	2,8
Estearato de magnesio	5	0,7

y una segunda capa que incluye:

	Masa (mg)	% p/p (en tableta)
Emtricitabina	200	29
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28	4
Microcristalina celulosa	115	16
Croscarmelosa sódica	30	4,3
Estearato de magnesio	4	0,5

y opcionalmente un recubrimiento de película (p. ej., Opadry II Brown 85F165072 (a combinación de alcohol polivinílico, polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro).

[0266] En una realización, se proporciona una tableta que comprende una primera capa que consiste en:

	Masa (mg)	% p/p (en capa)
Intergranular		
El compuesto de fórmula II	78,6	22,3
Microcristalina celulosa	212,5	60,2
Croscarmelosa sódica	21,2	6,00
Estearato de magnesio	2,65	0,75
Extragranular		
Microcristalina celulosa	35,3	10,0
Estearato de magnesio	2,65	0,75

y una segunda capa que consiste en: y un recubrimiento de película que consiste en 21,9 mg de Opadry II Yellow 85F92259 (una combinación de alcohol polivinílico, polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio y amarillo de hierro).

[0267] En una realización, se proporciona una composición que incluye aproximadamente 75 mg de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de Fórmula II), aproximadamente 25 mg de tenofovir alafenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y alrededor de 200 mg de emtricitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la AUC_{última} media de cada componente después de una sola dosis administrada a un ser humano es de aproximadamente 81700 h-ng/ml a aproximadamente 140000 h-ng/ml del compuesto de Fórmula I, de aproximadamente 7500 h-ng/ml a aproximadamente 15000 h-ng/ml de emtricitabina, y de aproximadamente 165 h-ng/ml a aproximadamente 400 h-ng/ml de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, la composición se administra al ser humano en estado de ayuno. En ciertas realizaciones, la composición es una tableta. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta bicapa. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta de doble capa, con el Compuesto de Fórmula I en una capa y emtricitabina y tenofovir alafenamida en la otra capa.

[0268] En una realización, se proporciona una composición que incluye un compuesto de 50 mg de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de Fórmula II), 25 mg de tenofovir alafenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 200 mg de emtricitabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que la AUC_{última} media de cada componente después de una dosis única es de aproximadamente 87000 h-ng/ml a aproximadamente 131000 h-ng/ml del compuesto de Fórmula I, de aproximadamente 8500 h-ng/ml a aproximadamente 12800 h-ng/ml de emtricitabina, y de aproximadamente 186 h-ng/ml a aproximadamente 227 h-ng/ml de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, la composición se administra al ser humano en estado de ayuno. En ciertas realizaciones, la composición es una tableta. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta bicapa. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta de doble capa, con el Compuesto de Fórmula I en una capa y emtricitabina y tenofovir alafenamida en la otra capa. En ciertas realizaciones, el sujeto está en ayunas. En otras realizaciones, el sujeto es alimentado.

[0269] En una realización, se proporciona una composición que incluye un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de Fórmula II), tenofovir alafenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y emtricitabina, o un fármaco farmacéuticamente sal aceptable del mismo, en la que el AUC_{inf} medio de cada componente después de una dosis única administrada a un humano es de aproximadamente 84450 h-ng/ml a aproximadamente 141000 h-ng/ml del compuesto de Fórmula I, de aproximadamente 8100 h-ng/ml a aproximadamente 136000 h-ng/ml de emtricitabina, y de aproximadamente 200 h-ng/ml a aproximadamente 500 h-ng/ml de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, la composición se administra al ser humano en estado de ayuno. En ciertas realizaciones, la composición es una tableta. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta bicapa. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta de doble capa, con el Compuesto de Fórmula I en una capa y emtricitabina y tenofovir alafenamida en la otra capa. En ciertas realizaciones, el sujeto está en ayunas. En otras realizaciones, el sujeto es alimentado.

[0270] En una realización, se proporciona una composición que incluye un compuesto de Fórmula I (p. ej., un compuesto de Fórmula II), tenofovir alafenamida y emtricitabina, en donde la C_{max} media de cada componente

después de una dosis única es de aproximadamente 90.000 h-ng/mL a aproximadamente 135.000 h-ng/mL del compuesto de Fórmula I, de aproximadamente 8700 h-ng/mL a aproximadamente 13.000 h-ng/mL de emtricitabina, y de aproximadamente 200 h-ng/mL a aproximadamente 300 h-ng/mL de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, la composición se administra al ser humano en estado de ayuno. En ciertas realizaciones, la composición es una tableta. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta bicapa. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta de doble capa, con el Compuesto de Fórmula I en una capa y emtricitabina y tenofovir alafenamida en la otra capa. En ciertas realizaciones, el sujeto está en ayunas. En otras realizaciones, el sujeto es alimentado.

[0271] En una realización, se proporciona una composición que incluye un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de Fórmula II), tenofovir alafenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y emtricitabina, o un fármaco farmacéuticamente sal aceptable del mismo, en donde la C_{max} media de cada componente después de una dosis única administrada a un humano es de aproximadamente 4200 ng/ml a aproximadamente 8000 mg/ml del compuesto de Fórmula I, de aproximadamente 1770 ng/ml a aproximadamente 2800 ng/ml de emtricitabina y de aproximadamente 185 ng/ml a aproximadamente 315 ng/ml de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, la composición se administra al ser humano en estado de ayuno. En ciertas realizaciones, la composición es una tableta. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta bicapa. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta de doble capa, con el Compuesto de Fórmula I en una capa y emtricitabina y tenofovir alafenamida en la otra capa. En ciertas realizaciones, el sujeto está en ayunas. En otras realizaciones, el sujeto es alimentado.

[0272] En una realización, se proporciona una composición que incluye un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de Fórmula II), tenofovir alafenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y emtricitabina, o un fármaco farmacéuticamente sal aceptable del mismo, en donde la C_{max} media de cada componente después de una dosis única es de aproximadamente 4700 ng/ml a aproximadamente 5300 ng/ml del compuesto de Fórmula I, de aproximadamente 2000 ng/ml a aproximadamente 2600 ng/ml de emtricitabina, y de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 300 ng/ml de tenofovir alafenamida. En ciertas realizaciones, la composición se administra al ser humano en estado de ayuno. En ciertas realizaciones, la composición es una tableta. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta bicapa. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta de doble capa, con el Compuesto de Fórmula I en una capa y emtricitabina y tenofovir alafenamida en la otra capa. En ciertas realizaciones, el sujeto está en ayunas. En otras realizaciones, el sujeto es alimentado.

[0273] En una realización, se proporciona una composición que incluye un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (p. ej., un compuesto de Fórmula II), tenofovir alafenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y emtricitabina, o un fármaco farmacéuticamente sal aceptable del mismo, en la que el $AUC_{último}$ medio, AUC_{inf} y/o C_{max} de cada componente después de una dosis única administrada a un humano en el estado alimentado es 80-125%, 80-120%, 85-115%, 90 -110%, o 95-105% del $AUC_{último}$ medio, AUC_{inf} y/o C_{max} de cada componente después de una dosis única administrada a un humano en ayunas. En ciertas realizaciones, la composición es una tableta. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta bicapa. En ciertas realizaciones, la tableta es una tableta de doble capa, con el Compuesto de Fórmula I en una capa y emtricitabina y tenofovir alafenamida en la otra capa. En ciertas realizaciones, el sujeto está en ayunas. En otras realizaciones, el sujeto es alimentado.

[0274] En ciertas realizaciones, el perfil farmacocinético de las composiciones descritas en el presente documento está dentro de intervalos aceptables, independientemente de si el sujeto ha comido antes de tomar el medicamento. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden tomarse independientemente del consumo de alimentos por parte del sujeto. En ciertas realizaciones, la ingesta de alimentos es una comida baja en grasas, moderada o alta en grasas.

[0275] En una realización, se proporciona una composición que comprende 50 mg de Compuesto de Fórmula I, 25 mg de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina, en la que el $AUC_{último}$ medio de una dosis única después de la administración a pacientes alimentados está dentro de aproximadamente 100% a aproximadamente El 160% del $AUC_{último}$ medio es de una dosis única después de la administración a pacientes en ayunas. En otra realización, se proporciona una composición que comprende 50 mg de Compuesto de Fórmula I, 25 mg de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina, en donde el $AUC_{último}$ medio de una dosis única después de la administración a pacientes alimentados está dentro de aproximadamente 100% a aproximadamente 145% del $AUC_{último}$ medio de una dosis única después de la administración a pacientes en ayunas. En una realización adicional, se proporciona una composición que comprende 50 mg de Compuesto de Fórmula I, 25 mg de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina, en la que el $AUC_{último}$ medio de una dosis única después de la administración a pacientes alimentados está dentro de aproximadamente 100% a aproximadamente 135% del $AUC_{último}$ medio de una dosis única después de la administración a pacientes en ayunas. En otra realización, se proporciona una composición que comprende 50 mg de Compuesto de Fórmula I, 25 mg de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina, en donde el $AUC_{último}$ medio de una dosis única después de la administración a pacientes alimentados está dentro de aproximadamente 100% a aproximadamente 125% del $AUC_{último}$ medio de una dosis única después de la administración a pacientes en ayunas.

[0276] En ciertas realizaciones, se proporciona una composición que comprende 50 mg de Compuesto de Fórmula I,

dosis única después de la administración a los pacientes alimentados está dentro de 30% de la media C_{max} de una dosis única después de la administración a pacientes en ayunas. En una realización adicional, se proporciona una composición que comprende 50 mg de compuesto de Fórmula I, 25 mg de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina, en donde la C_{max} media de una dosis única después de la administración a pacientes alimentados está dentro del 20% de la C_{max} media de una dosis única después de la administración a pacientes en ayunas. En otras realizaciones, se proporciona una composición que comprende 50 mg de compuesto de Fórmula I, 25 mg de tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina, en la que la C_{max} media de una dosis única después de la administración a pacientes alimentados está dentro del 15% de la C_{max} media de una dosis única después de la administración a pacientes en ayunas.

Métodos de fabricación

[0281] También se proporcionan métodos para producir las composiciones y formas de dosificación (en particular tabletas) descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el método comprende (a) comprimir el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una primera capa, y (b) comprimir el tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una segunda capa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método comprende (a) comprimir el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una primera capa, seguido de (b) comprimir el tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o un fármaco farmacéuticamente sal aceptable del mismo como una segunda capa. En otras realizaciones, el método comprende (a) comprimir el tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seguido de (b) comprimir el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como otra capa. En otras realizaciones, el método comprende (a) comprimir el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una capa seguida de (b) comprimir el tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como otra capa. La primera capa y la segunda capa pueden comprimirse por separado y combinarse posteriormente. Sin embargo, más típicamente, una primera capa se forma por compresión y, posteriormente, una segunda capa se comprime sobre la primera capa. En ciertas realizaciones, la elección del orden de las capas en la formación de tabletas multicapa puede tener un impacto en las propiedades de las tabletas (p. ej., la adhesión de las capas dentro de la tableta).

[0282] En algunas realizaciones, se proporciona una tableta en la que la primera capa se puede obtener mediante un método de (a) comprimir el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una primera capa, y (b) comprimir la tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como una segunda capa. En otras realizaciones, se proporciona una tableta en la que la segunda capa se puede obtener mediante un método de (a) comprimir el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una primera capa, y (b) comprimir la tenofovir alafenamida o una sustancia sal farmacéuticamente aceptable del mismo y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como una primera capa.

[0283] En ciertas realizaciones, los métodos incluirán una etapa de recubrimiento de los núcleos de la tableta después de la compresión, p. ej., con un recubrimiento de película como se describe anteriormente.

[0284] En general, los métodos de formación de tabletas son bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA).

[0285] Se puede hacer una tableta por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más excipientes. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma que fluye libremente, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con excipientes.

Métodos terapéuticos

[0286] Las formas de dosificación oral sólida (en particular tabletas) descritas en el presente documento se usan para el tratamiento de infección por VIH (p. ej., infección por VIH-1). En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral sólida (en particular tabletas) descritas en el presente documento se usan para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) para reducir el riesgo de VIH-1 adquirido sexualmente.

[0287] En consecuencia, se proporcionan métodos para tratar a un sujeto infectado con VIH, que comprende administrar una forma de dosificación oral sólida descrita en el presente documento (en particular una tableta) al sujeto. De manera similar, se proporciona una forma de dosificación oral sólida (en particular una tableta) para usar en tales métodos de tratamiento. También se proporciona el uso del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de una forma de dosificación oral descrita en este documento (en particular una tableta) para el tratamiento de la infección por VIH.

[0288] En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral sólida (en particular tabletas) descritas en el presente documento se usan para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) para reducir el riesgo de VIH-1 adquirido sexualmente. Por consiguiente, se proporcionan métodos para prevenir la infección en un sujeto en riesgo de infección con VIH, que comprende administrar una forma de dosificación oral sólida descrita en el presente documento (en particular una tableta) al sujeto. De manera similar, se proporciona una forma de dosificación oral sólida descrita en el presente documento (en particular una tableta) para usar en tales métodos de tratamiento.

[0289] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar a un sujeto con VIH con las composiciones descritas en el presente documento, en el que el método no aumenta el riesgo de una interacción fármaco-fármaco en el paciente. En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar a un sujeto con VIH con las composiciones descritas en el presente documento, en el que el método disminuye el riesgo de una interacción fármaco-fármaco en el paciente. Ejemplos de interacciones farmacológicas incluyen interacciones entre el compuesto de Fórmula I, tenofovir alafenamida o emtricitabina con rifampicina, metformina, uno o más anticonceptivos hormonales o un agente antiviral del VHC (p. ej., uno o más de sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, voxilaprevir, grazoprevir, boceprevir, elbasvir, dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, ABT-530 y ABT-493). En ciertas realizaciones, se proporciona un método para tratar a un sujeto con VIH, en el que al sujeto se le administra una o las composiciones descritas en el presente documento, en el que el sujeto también se está tratando con rifampicina, metformina o un agente antiviral del VHC (p. ej., uno o más de sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir, voxilaprevir, grazoprevir, boceprevir, elbasvir, dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, ABT-530 y ABT-493).

[0290] Los métodos implican administrar una forma de dosificación oral descrita en el presente documento (en particular una tableta) al sujeto, típicamente un humano, y generalmente implicarán administraciones repetidas, típicamente una vez al día. El tratamiento puede ser profiláctico o terapéutico.

General

[0291] El término "alimentado" en relación con la administración de una forma de dosificación oral sólida a un sujeto humano significa la administración de la forma de dosificación por vía oral en condiciones de alimentación (comida moderada en grasa), p. ej., la administración dentro de aproximadamente 30 minutos del consumo humano de una comida estandarizada de aproximadamente 300 a 600 calorías y aproximadamente 10 a aproximadamente 15 gramos de grasa. En algunas realizaciones del documento, "alimentado" se refiere a la administración dentro de aproximadamente 30 minutos del consumo humano de una comida rica en grasas.

[0292] El término "sustancialmente libre" en relación con la presencia de un componente dado dentro de, p. ej., una composición significa que menos del 5% en peso de la composición (p. ej., menos del 1% en peso de la composición) es ese componente dado. La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", p. ej., una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede omitirse de la definición de la invención.

[0293] El término "segregado" tal como se usa en relación con ciertos componentes (p. ej., A y B) dentro de una tableta significa que esos componentes son físicamente discretos de manera que la presencia de un componente (p. ej., A) no afecta sustancialmente la estabilidad en el almacenamiento del (los) otro(s) componente(s) (p. ej. B) del cual está segregado. Típicamente, cuando los componentes se segregan en una tableta, entonces estarán presentes en capas separadas en una tableta multicapa. A modo de ejemplo, los componentes A y B pueden estar presentes en capas separadas en una tableta multicapa, en donde (a) la capa que contiene el componente A está sustancialmente libre de componente B y (b) la capa que contiene el componente B está sustancialmente libre de componente A. Las capas separadas pueden estar en contacto entre sí o pueden estar separadas, p. ej., por una o más capas adicionales.

[0294] El término "comprende" y sus variaciones, tales como "comprende" y "que comprende", deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "incluido, pero no limitado a".

[0295] El término "entre" con referencia a dos valores incluye esos dos valores, p. ej., el intervalo "entre" 10 mg y 20 mg abarca, p. ej., 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 mg.

[0296] El término "aproximadamente" usado en relación con una cantidad incluye el valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (p. ej., incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular). Por ejemplo, en cierto ejemplo no limitativo, el término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x se refiere a $x \pm 10\%$, $x \pm 5\%$, o $x \pm 1\%$.

[0297] "% p/p" significa el peso de un componente como un porcentaje del peso total de, p. ej., una capa o forma de dosificación en la que está presente el componente. Por ejemplo, una composición que comprende "5% p/p X" se refiere a una composición en la que el peso del componente X es el 5% del peso total de la composición.

[0298] La referencia a lo largo de esta especificación a "una realización" o "una realización" significa que una característica, estructura o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización proporcionada en este documento. Por lo tanto, las apariencias de las frases "en una realización" o

"en una realización" en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, las características, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

[0299] El término "farmacéuticamente aceptable" con respecto a una sustancia se refiere a esa sustancia que generalmente se considera segura y adecuada para su uso sin toxicidad indebida, irritación y/o respuesta alérgica, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable. "Farmacéuticamente aceptable" con respecto a los excipientes incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para uso en humanos o animales domésticos.

[0300] "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; o formado con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico o ácido trimetilacético, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es reemplazado por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica tal como dietanolamina, trietanolamina o N-metilglucamina. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y de amonio sustituido o cuaternizado. Se pueden encontrar listas no limitantes representativas de sales farmacéuticamente aceptables en SM Berge et al., J. Pharma Sci., 66 (1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson., ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), en p. 732, Tabla 38-5.

[0301] Como se usa en el presente documento, el término "sales" incluye cocristales. El término "cocrystal" se refiere a un compuesto cristalino que comprende dos o más componentes moleculares, p. ej., en donde la transferencia de protones entre los componentes moleculares es parcial o incompleta.

[0302] El término "solvato" significa un complejo molecular que comprende un compuesto y una o más moléculas solventes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de moléculas solventes incluyen agua y alcoholes C₁₋₆, p. ej., etanol. Cuando el solvato es agua, se puede usar el término "hidrato".

[0303] "Tratar" y "tratamiento" de una enfermedad incluyen lo siguiente:

- (1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad,
- (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, y
- (3) aliviar la enfermedad, es decir, causando regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

[0304] El término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que puede ser efectiva para obtener la respuesta biológica o médica deseada, incluyendo la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La cantidad efectiva variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc. del sujeto a tratar. La cantidad efectiva puede incluir un intervalo de cantidades.

EJEMPLOS

[0305] Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos, no limitativos. Los ejemplos 1, 2, 2a, 3, 4, 5 y la formulación de tableta F8 del ejemplo 7 se proporcionan como ejemplos de referencia.

Ejemplo 1 - Compuesto de tabletas de agente único de Fórmula II

[0306] Se preparó una formulación (tableta F1) del compuesto de Fórmula II por granulación en seco. La figura 5 es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de esta formulación. La composición de la formulación de agente único se muestra en la tabla a continuación:

Componente	Formulación de tabletas F1	
	Masa (mg/tableta)	% p/p/tableta
Compuesto de Fórmula II	78,7 *	26,2
Microcristalina celulosa	120	40
Lactosa monohidrato	75,8	25,3
Crospovidona	21	7,7
Fumarato de estearilo de sodio **	4,5	1,5
Peso total	300	
* Equivalente a 75 mg del Compuesto de Fórmula I		
** Intergranular: 2,25 mg (0,75%); Extragranular: 2,25 mg (0,75%)		

[0307] En los estudios farmacocinéticos del Ejemplo 3, los comprimidos de la Formulación F1 se recubrieron con película con 12 mg de Opadry II Amarillo 85F92259. El peso total de las tabletas recubiertas con película fue de 312 mg.

[0308] El compuesto de fórmula II se mezcló con excipientes intergranulares (lactosa, microcristalina celulosa, y crospovidona), mezcló adicionalmente con la parte intergranular del estearilo fumarato de sodio), compactado con rodillo, molido, y mezclado final con el estearilo fumarato de sodio para producir una mezcla final de polvo para la compresión. La mezcla final de polvo tenía un tamaño medio de partícula de 347 µm con un índice de compresibilidad del 21%. La mezcla de polvo final se comprimió en núcleos de tabletas, que se recubrieron con película como se describe anteriormente hasta un aumento de peso diana del 4%.

Ejemplo 2 - Compuesto de Fórmula II/ tabletas bicapa emtricitabina / tenofovir alafenamida

[0309] Una formulación de bicapa (comprimido F2) del compuesto de Fórmula II, emtricitabina, y tenofovir hemifumarato alafenamida se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 8. La Figura 6 es un diagrama de flujo que ilustra la preparación de tabletas bicapa. La composición de la formulación se resume en la siguiente tabla:

Ingrediente	Tableta bicapa F2 (mg/tableta)	
	Compuesto de capa de Fórmula II	Capa de emtricitabina/tenofovir alafenamida hemifumarato
Compuesto de Fórmula II	78,7 *	
Emtricitabina		200
Tenofovir alafenamida hemifumarato		28,1 **
Microcristalina celulosa	247,8 ***	113,1
Croscarmelosa sódica	21,2	30,2
Estearato de magnesio	5,3 †	5,7 ††
Peso de la capa	353	377
Peso del núcleo de la tableta	730	
* Equivalente a 75 mg del Compuesto de Fórmula I		
** Equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida		
*** Intergranular: 212,5 mg (29,1%); Extragranular: 2,65 mg (0,4%)		
† Intergranular: 2,65 mg (0,4%); Extragranular: 2,65 mg (0,4%)		
†† Intergranular: 2,83 mg (0,4%); Extragranular: 2,83 mg (0,4%)		

[0310] En los estudios farmacocinéticos del Ejemplo 3, los comprimidos de la Formulación F2 se recubrieron con película con 21,9 mg de Opadry II Amarillo 85F92259 (representaron un aumento de peso del 3%). El peso total de los comprimidos recubiertos con película fue de 752 mg.

[0311] Las tabletas se fabricaron usando una granulación en seco mediante un proceso de compactación por rodillo. Se fabricó una mezcla en polvo final de emtricitabina/tenofovir alafenamida mediante granulación en seco de emtricitabina y tenofovir alafenamida con excipientes (microcristalina celulosa, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio intergranular), seguido de la mezcla con lubricante extragranular (estearato de magnesio extragranular). La mezcla final en polvo del Compuesto de Fórmula I se fabricó por granulación en seco del componente activo con excipientes (microcristalina celulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio intergranular) seguido de una mezcla con la carga extragranular y lubricante (microcristalina celulosa y estearato de magnesio extragranular). En este estudio, la mezcla de polvo final de emtricitabina/tenofovir alafenamida se comprimió como capa 1 y la mezcla de polvo final del Compuesto de Fórmula I se comprimió como capa 2 para proporcionar un núcleo de tableta de bicapa final. El núcleo estaba recubierto con película como se describió anteriormente.

Ejemplo 2A Comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida

[0312] La composición de los comprimidos de combinación de dosis fija de emtricitabina/tenofovir alafenamida (F/TAF) utilizados en estudios posteriores se muestra en la siguiente tabla:

Componente	Formulación de comprimidos de Emtricitabina/tenofovir alafenamida 200/25 mg (mg/comprimido)	F3 mg
Intergranular		
Emtricitabina	200	
Tenofovir Alafenamida Hemifumarato	28,0	
Microcristalina celulosa	88,7	
Croscarmelosa sódica	28,0	
Estearato de magnesio	2,6	
Extragranular		
Estearato de magnesio	2,6	
Peso total del núcleo de la tableta	350	
Recubrimiento de película		
Opadry II Azul 85F105057	10,5	

[0313] Emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida se mezclaron con microcristalina celulosa y croscarmelosa de sodio, seguido de lubricación con estearato de magnesio. La premezcla de compactación por rodillo se compactó por rodillo y se molió usando un molino oscilante. Los gránulos resultantes se lubricaron con estearato de magnesio y se comprimieron en núcleos de tabletas de 350 mg que posteriormente se recubrieron con película.

Ejemplo 3 - Estudios farmacocinéticos

[0314] Se llevaron a cabo estudios para evaluar los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones F1, F2 y F3 de los Ejemplos 1, 2 y 2A. Se realizó un estudio cruzado aleatorio, abierto, de período múltiple, de secuencia fija para evaluar la biodisponibilidad relativa de la formulación de tabletas bicapa F2 en comparación con la de la formulación de tabletas de agente único F1 coadministrada simultáneamente con una tableta de combinación de dosis fija que contiene emtricitabina y tenofovir alafenamida (formulación de tableta F3). La biodisponibilidad se evaluó en sujetos sanos.

Diseño del estudio y duración del tratamiento

[0315] Se administraron tres dosis únicas de las siguientes formulaciones de tabletas por vía oral durante un máximo de 21 días de duración total del estudio:

(a) una tableta combinada de dosificación fija que contiene emtricitabina y tenofovir alafenamida (200/25 mg - Tableta F3) y una tableta de agente único que contiene el compuesto de Fórmula I (75 mg - Tableta F1) administrado simultáneamente, en ayunas (dosificado el día 1; días 2-8 lavado);

(b) una tableta de combinación de dosis fija que contiene el compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida (75/200/25 mg - Tableta F2) administrado en ayunas (dosificado el día 9; días 10-16 lavado); y

(c) una tableta de combinación de dosis fija que contiene el compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida (75/200/25 mg - Tableta F2) administrado en condiciones de alimentación con una comida rica en grasas (dosificado el día 17; día 21 descarga).

Criterios de evaluación

[0316] Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos plasmáticos: C_{max} , $AUC_{último}$ y AUC_{inf} .

Métodos estadísticos

[0317] Farmacocinética: las concentraciones plasmáticas y los parámetros PK se enumeraron y resumieron por analito y grupo de tratamiento usando estadística descriptiva. Además, se ajustó un análisis paramétrico de varianza utilizando un modelo de efectos mixtos apropiado para un diseño cruzado a la transformación logarítmica natural de los parámetros PK (AUC_{inf} , $AUC_{último}$ y C_{max}). Se construyeron intervalos de confianza (IC) bilaterales del 90% para la relación de medias geométricas de mínimos cuadrados (GLSM) de cada parámetro PK para el compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

Resultados

Disposición del sujeto y demografía

[0318] Un total de 28 sujetos fueron asignados al azar y recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio.

[0319] Los resultados para la primera cohorte del estudio clínico se resumen en la tabla a continuación. Esta tabla presenta los valores medios (% CV), las relaciones de la media de mínimos cuadrados geométricos (GLSM) y los valores IC del 90% de los parámetros PK de plasma AUC_{último}, AUC_{inf} y C_{máx}. para cada ingrediente activo, después de la administración de la formulación de tabletas bicapa F2 o la formulación de tabletas de agente único F1, coadministrado con una combinación de dosis fija de emtricitabina y tenofovir alafenamida en ayunas.

Parámetro PK	Media (% CV)		% de relación GLSM (90% IC)
	Compuesto de Fórmula I/F/TAF (75/200/25 mg) (Prueba) (N = 28)	Compuesto de Fórmula I (75 mg) + F/TAF (200/25 mg) (Referencia) (N = 28)	
Compuesto de Fórmula I			
AUC _{último} (h•ng/mL)	151,844,0 (26,9)	119,619,4 (26,6)	126,76 (117,82, 136,37)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	156,637,5 (27,5)	123,174,0 (26,6)	126,82 (117,87, 136,45)
C _{max} (ng/ml)	7123,9 (21,6)	5593,9 (31,0)	130,72 (119,95, 142,45)
FTC			
AUC _{último} (h•ng/mL)	11,412,3 (13,5)	11,199,3 (13,7)	101,89 (99,50, 104,33)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	11,642,8 (13,2)	11,436,4 (13,2)	101,78 (99,45, 104,16)
C _{max} (ng/ml)	2264,3 (22,7)	2153,6 (21,5)	104,86 (97,73, 112,50)
TAF			
AUC _{último} (h•ng/mL)	205,5 (45,5)	223,6 (45,2)	91,62 (82,13, 102,21)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	206,8 (45,2)	225,1 (45,0)	91,56 (82,27, 101,91)
C _{max} (ng/ml)	253,3 (44,2)	276,7 (51,7)	95,47 (79,88, 114,10)

[0320] La exposición total del compuesto de Fórmula I, en condiciones de ayuno, fue aproximadamente un 30% mayor cuando se dosificó en la formulación de tableta bicapa F2, que contenía dos agentes terapéuticos adicionales (TAF y FTC), en comparación con la formulación de tabletas de agente único F1, co-dosificados con una tableta de combinación de dosis fija que contiene TAF y FTC (F3). En condiciones de ayuno, el AUC_{inf} y C_{máx} del compuesto de Fórmula I fueron 27% y 31% más altos, respectivamente, después de la administración de la formulación de tabletas bicapa F2 que después de la administración de la formulación de tabletas de agente único F1 con la combinación de dosis fija de F/TAF (F3, 200/25 mg). La exposición a emtricitabina y tenofovir alafenamida fue similar después de la administración de la formulación de tabletas bicapa F2 o la formulación de tabletas de agente único F1 con F/TAF FDC (F3, 200/25 mg).

[0321] En base a los datos de este estudio, se desarrolló una nueva formulación de dosis fija del compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

[0322] El efecto de los alimentos sobre la farmacocinética del compuesto de Fórmula I también se examinó en un periodo 2 no aleatorizado, de etiqueta abierta, cruzado, de secuencia fija, y la cohorte de dosis única que consiste en 8 sujetos únicos. En este estudio, se administró una dosis única del compuesto de Fórmula I en dos periodos con secuencia fija en condiciones de ayuno y alimentación, respectivamente. Se requirió un lavado de al menos cinco vidas medias entre las secuencias en ayunas y alimentadas.

[0323] El compuesto de la Fórmula I se preparó de acuerdo a por ciento en peso de la formulación del comprimido del Ejemplo 1, una dosis equivalente a 100 mg del compuesto de Fórmula I y las cantidades de excipiente ajustadas en consecuencia para llegar a los porcentajes en peso designados (100 mg/tableta). Se administró una única tableta que contenía el compuesto de Fórmula I (100 mg/tableta) con aproximadamente 240 ml de agua después de un ayuno nocturno (sin comida ni bebida, excepto agua, durante al menos 10 horas) el día 1. Los sujetos continuaron ayunando hasta 4 horas después de la dosis o hasta la recolección de la muestra de sangre de 4 horas después de la dosis. El día 9, se administró una única tableta que contenía el compuesto de Fórmula I (100 mg/tableta) con aproximadamente 240 ml de agua después de un ayuno nocturno (sin alimentos ni bebidas, excepto agua, durante al menos 10 horas) y dentro de los 5 minutos de los sujetos terminaron un desayuno estándar alto en grasas (aproximadamente 800 calorías con 50% de calorías provenientes de grasas).

[0324] La evaluación del efecto de los alimentos sobre compuesto de Fórmula I se obtuvo mediante la comparación de AUC_{inf}, AUC_{0-último}, y C_{máx} en los Días 1 y 9 en condiciones de alimentación y en ayunas. Los parámetros PK de transformación logarítmica natural (es decir, AUC_{inf}, AUC_{0-last}, y C_{máx}) se evaluaron usando un modelo de efectos mixtos con alimentos como un efecto fijo y el sujeto como un efecto aleatorio. Se construyó el IC del 90% para las razones geométricas de mínimos cuadrados (GLSM) para rápido versus alimentado. La comparación estadística de los parámetros farmacocinéticos del compuesto de Fórmula 1 después de la administración de una dosis única de esta formulación de tableta en estados alimentados y en ayunas se presenta en la tabla a continuación.

Compuesto del parámetro PK de Fórmula I	Media (% CV)		% De relación GLSM (90% CI)
	Compuesto de prueba de Fórmula I 100 mg Fed (n = 8)	Compuesto de referencia de fórmula I 100 mg en ayunas (n = 8)	
AUC _{inf} (hr * ng/ml)	214,146,3 (15,9)	117,777,1 (23,3)	183,97 (152,05, 222,59)
AUC _{último} (hr * ng/mL)	209,259,9 (15,1)	115,681,7 (24,0)	183,58 (151,91, 221,86)
C _{max} (ng/ml)	11,268,8 (15,1)	5885,0 (34,9)	200,69 (165,93, 242,74)

[0325] La tabla anterior presenta las relaciones de GLSM y los intervalos de confianza (IC) del 90% asociados para los tratamientos de prueba (alimentados) frente a los de referencia (en ayunas) para los parámetros primarios de PK en plasma del compuesto de Fórmula I. Administración de una dosis única del compuesto de Fórmula I 100 mg con alimentos (desayuno rico en calorías/grasas) aumentó los valores de GLSM de C_{max} y AUC_{inf} 101% (IC 90% de relación GLSM 165,93% a 242,74%) y 84% (90% IC del índice GLSM 152,05% a 222,59%), respectivamente. No hubo cambios aparentes en el aclaramiento y t_{1/2} después de la administración con alimentos, lo que indica que los alimentos mejoraron la biodisponibilidad del compuesto de Fórmula I al mejorar su solubilidad y/o absorción.

[0326] El efecto de los alimentos sobre la PK del compuesto de fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida cuando se administra como la tableta de formulación F2 se evaluó en el estudio clínico descrito anteriormente (el estudio aleatorio, abierto, de período múltiple, cruzado de secuencia fija en el que participaron 28 sujetos que compararon la formulación de tableta bicapa F2 con la de la formulación de tableta de agente único F1 coadministrada simultáneamente con una tableta de combinación de dosis fija que contiene emtricitabina y tenofovir alafenamida (formulación de tableta F3).

[0327] Los valores medios (% CV), proporciones GLSM, y el 90% de los valores de IC del plasma para parámetros PK AUC_{último}, AUC_{inf}, y C_{max} para el compuesto de Fórmula I, emtricitabina, y tenofovir alafenamida después de la administración de la formulación F1 de tableta en condiciones de ayuno o con una comida rica en grasas se presentan en la siguiente tabla.

Parámetro PK	Media (% CV)		% de relación GLSM (90% CI)
	Compuesto de Fórmula I/F/TAF (75/200/25 mg) (Comida alta en grasa; Prueba) (N = 28)	Compuesto de Fórmula I/F/TAF (75/200/25 mg) (en ayunas; referencia) (N = 28)	
Compuesto de Fórmula I			
AUC _{último} (h•ng/mL)	216,733,1 (23,4)	151,844,0 (26,9)	144,45 (134,26, 155,40)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	226,142,1 (24,9)	156,637,5 (27,5)	145,88 (135,58, 156,95)
C _{max} (ng/ml)	8941,1 (16,9)	7123,9 (21,6)	126,74 (116,30, 138,12)
FTC			
AUC _{último} (h•ng/mL)	11,483,0 (15,7)	11,412,3 (13,5)	100,34 (97,99, 102,75)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	11,706,4 (15,6)	11,641,6 (13,2)	100,25 (97,96, 102,59)
C _{max} (ng/ml)	1872,5 (20,1)	2264,3 (22,7)	83,18 (77,53, 89,25)
TAF			
AUC _{último} (h•ng/mL)	315,3 (44,0)	205,5 (45,5)	156,81 (140,57, 174,94)
AUC _{inf} (h•ng/ml)	319,7 (43,1)	206,8 (45,2)	158,20 (142,14, 176,08)
C _{max} (ng/ml)	212,2 (49,4)	253,3 (44,2)	83,22 (69,63, 99,46)

[0328] En comparación con la administración en ayunas, la administración de la formulación del comprimido F2 con una comida rica en grasas dio como resultado un AUC_{inf} de 46% más alto y un C_{max} de 27% más alto para el compuesto de Fórmula I. El impacto de los alimentos sobre la exposición a emtricitabina y tenofovir alafenamida fue similar al observado previamente.

[0329] Los datos presentados en las dos tablas anteriores también demuestran que el efecto de los alimentos sobre la exposición total del compuesto de Fórmula I se reduce en comprimido de dos capas de formulación F2, en relación con el comprimido de agente único de formulación F1. La relación media geométrica de AUC_{inf} para el compuesto de Fórmula I en tabletas de agente único de formulación de F1 fue de 1,84, mientras que la relación geométrica media de AUC_{inf} para el compuesto de Fórmula I en la formulación de tabletas de doble capa F2 fue 1,46. En comparación, la proporción media geométrica de AUC_{inf} para emtricitabina en 0,91 y 1,00 para emtricitabina y 1,75 y 1,58 para tenofovir alafenamida en cada formulación respectivamente (comparando las exposiciones de emtricitabina y tenofovir alafenamida de la tableta de formulación de F2 con la tableta de formulación de F1 combinada con la tableta de formulación de F3). La relación media geométrica de C_{max} para tabletas de agente único de formulación de F1 fue 2,01, mientras que la relación media geométrica de C_{max} para tabletas de doble capa de formulación de F2 fue 1,27. En comparación, las proporciones medias geométricas de C_{max} para emtricitabina y tenofovir alafenamida en las tabletas de formulaciones de F1 y F2 fueron 0,85 y 0,83, respectivamente. Estos datos indican que se puede tomar una formulación de tableta combinada de dosificación fija del compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida sin tener en cuenta los alimentos.

Ejemplo 4 - Estudios de disolución

[0330] Se llevaron a cabo estudios para evaluar los perfiles de disolución de las tabletas F1, F2 y F3-A. La disolución del compuesto de Fórmula II se midió usando el Aparato USP II, en 250 ml de fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FaSSiF) a pH 6,5, a 37°C y una velocidad de paleta de 100 rpm. Se preparó FaSSiF añadiendo polvo de fluido intestinal simulado (SIF) (Biorelevant.com) a tampón fosfato de pH 6,5 a aproximadamente 4,48 g/L. Una vez que se disolvió el polvo, el volumen de la solución resultante se duplicó. En el caso de tabletas de agente único de formulación F1, la disolución del compuesto de Fórmula II se midió en presencia de tableta de combinación de dosis fija de formulación F3 del Ejemplo 2A que contiene emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida. Los resultados se muestran en la Figura 1. Estos datos muestran que la formulación de bicapa (tableta F2) exhibió una disolución mejorada del compuesto de Fórmula II, en comparación con la formulación de agente único (tableta F1 combinada con F3). La tableta de formulación de F3-A se preparó como una formulación de agente único de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1 de acuerdo con la tabla a continuación.

Ingrediente	Tableta F3-A (mg/tableta)
	Compuesto de capa de fórmula II
Compuesto de Fórmula II	78,7 *
Emtricitabina	
Tenofovir alafenamida hemifumarato	
Microcristalina celulosa	247,8 ***
Croscarmelosa sódica	21,2
Estearato de magnesio	5,3 †

(Continuación)

Ingrediente	Tableta F3-A (mg/tableta)
	Compuesto de capa de fórmula II
Peso del núcleo de la tableta	353
* Equivalente a 75 mg del Compuesto de Fórmula I	
*** Intergranular: 212,5 mg (29,1%); Extragranular: 2,65 mg (0,4%)	
† Intergranular: 2,65 mg (0,4%); Extragranular: 2,65 mg (0,4%)	

[0331] Como se muestra arriba, la tableta F3-A usó la composición (selección de excipientes y cantidades) del compuesto de la capa de fórmula II del ejemplo 2 (F2). La Figura 1 demuestra además que la formulación de tableta F2 exhibió una disolución mejorada del compuesto de fórmula II en comparación con las formulaciones de tableta F1 y F3-A. El porcentaje total del compuesto de Fórmula II disuelto de la formulación F1 y F3-A fue comparable a aproximadamente el 60%. La cantidad total del compuesto de Fórmula II disuelto de la formulación F2 fue aproximadamente un 10% mayor.

[0332] En un segundo estudio, la disolución del compuesto de Fórmula II se midió usando fluido intestinal simulado en estado alimentado (FeSSIF) como medio de disolución. FeSSIF se preparó agregando polvo de fluido intestinal simulado (SIF) (Biorelevant.com) a tampón fosfato de pH 5,0 a aproximadamente 22,405 g/L. Una vez que se disolvió el poder, el volumen de la solución resultante se duplicó. En este estudio, la disolución del compuesto de Fórmula II se midió utilizando el Aparato USP II, en 250 ml de fluido intestinal simulado alimentado a pH 5,5, a 37°C y una velocidad de paleta de 100 rpm. Al igual que en el estudio anterior que usaba fluido intestinal simulado en ayunas, la formulación de tabletas de agente único F1 se probó en presencia de una segunda formulación de tabletas que contenía emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida (tableta F3). Los resultados se muestran en la Figura 2. Estos datos también muestran que la formulación de bicapa (tableta F2) exhibió una disolución mejorada del compuesto de Fórmula II, en comparación con la formulación de agente único (tableta F1).

Ejemplo 5 - Estudios de excipientes

[0333] Para evaluar adicionalmente el efecto de excipientes específicos sobre la disolución del compuesto de Fórmula I, se prepararon tres tabletas bicapa adicionales de formulaciones F4, F5 y F6. La tableta de formulación de F4 es similar a la tableta de formulación F2, con croscarmelosa de sodio reemplazada por crospovidona. Asimismo, las tabletas de formulación F5 son similares a las tabletas de formulación F2, con el estearato de magnesio reemplazado por estearilo fumarato de sodio. Finalmente, las tabletas de formulación F6 son similares a las tabletas de formulación F2, con croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio reemplazado por crospovidona y estearilfumarato de sodio, respectivamente. Las tabletas F4, F5 y F6 se prepararon usando el método descrito en el Ejemplo 8.

Ingrediente		Tableta bicapa F4	Tableta bicapa F5	Tableta bicapa F6
	Capa de emtricitabina/tenofovir alafenamida hmifumarato (mg/tableta)	Compuesto de Fórmula I Capa (mg/tableta)		
Emtricitabina	200			
Tenofovir alafenamida hemifumarato	28,1			
Compuesto de Fórmula II		78,7	78,7	78,7
microcristalina celulosa	113	244	248	244
Croscarmelosa de sodio	30,2		21,2	
Crospovidona		24,7		24,7
Estearato de magnesio	5,7	5,3		
Fumarato de estearilo sódico			5,3	5,3
Peso de la capa	377	353	353	353
Peso del núcleo de la tableta		730	730	730

[0334] La Figura 3 muestra los resultados de los estudios de disolución realizados en las formulaciones de tabletas F4, F5 y F6, así como las formulaciones de tabletas F1 y F2. Estos datos demuestran que la sustitución de cada excipiente mejora la disolución del compuesto de Fórmula I.

Ejemplo 6 - Compuesto de Fórmula I/tabletas de bicapa de emtricitabina/tenofovir alafenamida - dosis de 50 mg

[0335] Como resultado de la mayor exposición *in vivo* del compuesto de Fórmula I que se observó en los estudios farmacocinéticos, se preparó una formulación bicapa (tableta F7) del compuesto de Fórmula II, emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida incorporando una dosis más baja del compuesto de Fórmula I. La tableta de formulación F7 fue preparada como se describió anteriormente, es decir, usando el método descrito en el Ejemplo 8. La composición de la formulación se resume en la tabla a continuación:

Ingrediente	Tableta bicapa F7 (mg/tableta)	
	Compuesto de capa de fórmula II	Capa de emtricitabina/tenofovir alafenamida hemifumarato
Compuesto de Fórmula II	52,5 *	
Emtricitabina		200
Tenofovir alafenamida hemifumarato		28 **
Microcristalina celulosa	246,3	113,2
Croscarmelosa sódica	19,4	30,2
Estearato de magnesio	4,9	5,7
Peso de la capa	323	377
Peso del núcleo de la tableta	700	
Opadry II Marrón 85F165072		21
Comprimido recubierto con película	721	
* Equivalente a 50 mg del Compuesto de Fórmula I		
** Equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida		

Ejemplo 7 - Compuesto de tabletas de agente único de Fórmula I (50 mg)

[0336] Se realizaron estudios de disolución comparando las Dosis de 50 mg en tableta bicapa F7 con un comprimido de agente único de 50 mg.

[0337] Se preparó una formulación de 50 mg (tableta F8) del compuesto de Fórmula II de manera similar a la tableta de formulación F1 del Ejemplo 1. La composición de la formulación de agente único se muestra en la tabla a continuación:

Componente	Tableta de formulación F8	
	Masa (mg/tableta)	% p/p/tableta
Compuesto de Fórmula II	52,5	26,2
Microcristalina celulosa	80	40
Lactosa	50,5	25,3
Crospovidona	14	7,7
Fumarato de estearilo sódico	3	1,5
Peso total	200	

[0338] La Figura 4 muestra la disolución de 50 mg de tableta bicapa (combinación de dosis fija) de formulación F7 y 50 mg de tableta de agente único de formulación F8. La disolución del compuesto de Fórmula II se midió usando el Aparato USP II, en 333 ml de FaSSIF de pH 6,5, a 37°C y una velocidad de paleta de 100 rpm. Se probaron dos tabletas de cada tableta de formulación F7 y F8. Como en el Ejemplo 3, en el caso de la tableta de agente único de formulación F8, se midió la disolución del compuesto de Fórmula II en presencia de la tableta de formulación de combinación de dosis fija del Ejemplo 2A que contiene emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida. Estos datos muestran que la formulación de bicapa de 50 mg (tableta F7) exhibió una disolución mejorada del compuesto de Fórmula II, en comparación con la formulación de agente único (tableta F8).

Ejemplo 8 - proceso de fabricación

[0339] El procedimiento de fabricación/envasado para el compuesto de Fórmula II/emtricitabina/tabletas de hemifumarato de tenofovir alafenamida se divide en cinco procesos unitarios:

1. mezcla del compuesto de la sustancia farmacológica de Fórmula II con excipientes intergranulares, compactación por rodillo o slugging, molienda y mezcla con excipientes extragranulares para producir la mezcla en polvo final para el compuesto de Fórmula II;

2. mezcla de emtricitabina y sustancias de drogas de hemifumarato de tenofovir alafenamida con excipientes intergranulares, granulación en seco, molienda y mezcla con excipientes extragranulares para producir una mezcla final de polvo de emtricitabina/tenofovir alafenamida hemifumarato;
3. compresión de la tableta para producir núcleos de tabletas bicapa;
4. recubrimiento de película de tableta para producir tabletas recubiertas de película; y
5. embalaje.

[0340] Los pasos del proceso de fabricación para producir el medicamento final se detallan a continuación.

Mezcla en polvo final para el compuesto de Fórmula II (dispensado, mezcla, granulación en seco, molienda, mezclado final)

[0341]

1. Pesar el compuesto de Fórmula II y los excipientes (microcristalina celulosa y croscarmelosa sódica). Corregir el peso del compuesto de Fórmula II basado en el factor de contenido de fármaco (DCF), con una reducción concomitante en el peso de la microcristalina celulosa.
2. Mezclar la porción intergranular de estearato de magnesio con la batidora y mezclar.
3. Granular en seco la mezcla resultante usando un compactador de rodillos o golpear la mezcla resultante y moler.
4. Agregar microcristalina celulosa extragranular y estearato de magnesio y mezclar.

Mezcla final en polvo de emtricitabina/tenofovir alafenamida hemifumarato (dispensación, mezcla, granulación en seco, molienda, mezcla final)

[0342]

5. Pesar sustancias y excipientes de emtricitabina y tenofovir alafenamida hemifumarato (microcristalina celulosa y croscarmelosa sódica). Ajustar el peso de las sustancias farmacológicas de emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida en función de su DCF correspondiente, con un ajuste concomitante al peso de la microcristalina celulosa.
6. Mezclar la sustancia farmacológica de emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida, microcristalina celulosa y croscarmelosa de sodio en una batidora y mezclar.
7. Mezclar la porción intergranular de estearato de magnesio con la batidora y mezclar.
8. Granular en seco la mezcla resultante usando un compactador de rodillos o golpear la mezcla resultante y moler.
9. Mezclar en la porción extragranular de estearato de magnesio.

Comprimido

[0343] 10. Comprimir la mezcla final de polvo del compuesto de Fórmula II como la primera capa y la mezcla final de polvo de emtricitabina/tenofovir alafenamida como segunda capa, con una fuerza de compresión principal apropiada para lograr una dureza diana de 17 kP (rango: 14 a 20 kP). Para formulaciones de tabletas que contienen 50 mg del compuesto de Fórmula II, la mezcla en polvo final se comprime a un peso de capa diana de 323 mg usando un peso total de tableta diana de 700 mg. Para formulaciones de tabletas que contienen 75 mg del compuesto de Fórmula II, la mezcla de polvo final se comprime a un peso de capa diana de 353 mg usando un peso total de tableta diana de 730 mg.

Revestimiento de película

[0344] 11. Preparar una suspensión de Opadry® II Brown 85F165072 (para comprimidos que contienen 50 mg de compuesto de la Fórmula I) o Opadry® II Yellow 85F92259 (para comprimidos que contienen 75 mg de compuesto de la Fórmula I). Cubra con película los núcleos de la tableta para lograr el aumento de peso diana de la tableta del 3% (rango 2-4%). Secar las tabletas recubiertas con película antes de enfriar y descargar.

Ejemplo 9 - Estudios farmacocinéticos - cohorte 2

[0345] El estudio farmacocinético del Ejemplo 3 se continuó con un segundo grupo de tratamiento (cohorte) para evaluar el perfil farmacocinético de la formulación F7 del Ejemplo 7 en comparación con el de la formulación F2.

Diseño del estudio y duración del tratamiento

[0346] Se administraron cuatro dosis únicas de las siguientes formulaciones de tabletas una vez al día por vía oral durante 36 días de duración total del estudio:

(a) una tableta combinada de dosificación fija que contiene emtricitabina y tenofovir alafenamida (200/25 mg - Tableta F3) y una tableta de agente único que contiene el compuesto de Fórmula I (75 mg - Tableta F1) administrado simultáneamente, en ayunas (Tratamiento A) (dosificado en el día 1; días 2-8 lavado);

5 (b) una tableta combinada de dosis fija que contiene el compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida (50/200/25 mg - Tableta F2) administrado en ayunas (Tratamiento D) (dosificado el día 9; días 10-16 lavado); y

10 (b) una tableta combinada de dosis fija que contiene el compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida (50/200/25 mg - Tableta F2) administrado en condiciones de alimentación con una comida rica en grasas (Tratamiento E) (dosificado en el día 17; días 18-24 lavado);

15 (c) una tableta combinada de dosis fija que contiene el compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida (50/200/25 mg - Tableta F2) administrado en condiciones de alimentación con una comida moderada en grasas (Tratamiento F) (dosificado el día 25; día 29 descarga).

Criterios de evaluación

20 **[0347]** Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos plasmáticos: $AUC_{\text{último}}$, AUC_{inf} , $\%AUC_{\text{exp}}$, C_{max} , $C_{\text{último}}$, T_{max} , $T_{\text{último}}$, CL/F , V_z/F , y $t_{1/2}$.

Métodos estadísticos

25 **[0348]** Farmacocinética: los datos de concentración de sujeto individual y los parámetros PK de sujeto individual para cada analito (compuesto de Fórmula 1, FTC y TAF) se enumeraron y resumieron usando estadísticas descriptivas por grupo de tratamiento (cohorte) y tratamiento. Las estadísticas de resumen se determinaron para los datos de concentración de sujetos individuales por punto de tiempo, cohorte y tratamiento y los parámetros de PK de los sujetos individuales por cohorte y tratamiento. Además, la media geométrica, el intervalo de confianza (IC) del 95%, y la media y la desviación estándar (DE) de los valores naturales transformados logarítmicamente se presentaron para los datos de parámetros PK individuales del sujeto. El tamaño de la muestra para cada punto de tiempo se basó en el número de sujetos con datos de concentración no perdidos en ese punto de tiempo. El número de sujetos con una concentración por debajo del nivel de cuantificación (BLQ) se presentó para cada punto de tiempo.

35 **[0349]** Se realizaron comparaciones estadísticas de los parámetros de PK transformados logarítmicamente naturales para cada analito y comparación de tratamiento de interés. El modelado estadístico se basó en el conjunto de análisis PK para el analito bajo evaluación. Para cada analito, todos los sujetos con datos disponibles para el parámetro PK bajo evaluación se incluyeron en el modelado. Las comparaciones estadísticas que utilizaron el Tratamiento A como referencia solo utilizaron datos de esta cohorte, no de la cohorte anterior del Ejemplo 3 (es decir, el Tratamiento A no se combinó). Para cada analito y cada parámetro PK, se ajustó un modelo ANOVA de efectos mixtos paramétricos (teoría normal) a los valores de transformación logarítmica natural del parámetro PK bajo evaluación. El modelo estadístico incluyó el tratamiento como un efecto fijo y el sujeto como un efecto aleatorio.

40 **[0350]** Un total de 27 sujetos completaron el segundo grupo de tratamiento del estudio.

Resultados

45 **[0351]** Los parámetros farmacocinéticos de plasma para cada analito se presentan a continuación. Esta tabla se presenta los valores medios (% CV), proporciones geométricas medias de mínimos cuadrados (GLSM), y valores de IC al 90% de los parámetros de plasma PK $AUC_{\text{último}}$, AUC_{inf} , y C_{max} para cada ingrediente activo, después de la administración de la formulación de comprimido bicapa F7 y formulación de tabletas monocapa F1 coadministradas con la formulación F/TAF F3, en condiciones de ayuno.

	Media (% CV)		% de relación GLSM (90% CI) (Prueba/Referencia)
	Formulación F7 Compuesto de Fórmula 1/F/TAF (50/200/25 mg), en ayunas (Prueba) (N = 27)	Formulación F1 + F3 Compuesto de Fórmula (75 mg) + F/TAF (200/25 mg)), en ayunas (Referencia) (N = 28)	
Compuesto de Fórmula I Parámetro PK			
AUC _{último} (hr•ng/mL)	109,061,4 (21,0)	142,396,6 (30,5)	78,46 (73,38, 83,89)
AUC _{inf} (h•ng/mL)	112,619,6 (21,9)	146,931,6 (31,1)	78,56 (73,44, 84,04)
C _{max} (ng/ml)	5228,1 (16,9)	6791,1 (26,4)	78,07 (73,41, 83,01)
FTC Parámetro PK			
AUC _{último} (hr•ng/mL)	10,652,9 (13,6)	11,035,5 (14,4)	96,52 (93,95, 99,15)
AUC _{inf} (h•ng/mL)	10,873,9 (13,6)	11,234,6 (14,2)	96,76 (94,22, 99,37)
C _{max} (ng/ml)	2220,4 (30,1)	2166,4 (27,0)	102,36 (93,85, 111,64)
TAF Parámetro PK ^a			
AUC _{último} (hr•ng/mL)	207,1 (46,5)	236,7 (45,3)	85,37 (75,24, 96,85)
AUC _{inf} (h•ng/mL)	208,8 (46,3)	238,3 (45,0)	85,48 (75,33, 97,00)
C _{max} (ng/ml)	249,2 (51,6)	291,9 (55,4)	84,17 (67,59, 104,81)

[0352] En particular, estos datos confirmaron que la exposición del compuesto de Fórmula I en la Formulación F7 fue proporcionalmente menor que la observada en la Formulación F2 y fue consistente con las exposiciones predichas para la dosis revisada. Estos datos fueron consistentes con el modelo de datos clínicos anteriores que confirmaron que estas exposiciones proporcionaron eficacia antiviral contra el VIH. La exposición a FTC y TAF fue similar entre la Formulación F7 y la Formulación F2 coadministradas con F3; La C_{max} de TAF fue ligeramente inferior (aproximadamente un 16%) para la formulación F7 que para la administración conjunta de F2 y F3.

[0353] El efecto de los alimentos sobre la farmacocinética del compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida cuando se administra en la formulación F7 también se examinó en un grupo de tratamiento adicional del estudio clínico descrito anteriormente.

[0354] Los valores de la media (% CV), proporciones GLSM, y valores de IC al 90% del plasma para parámetros PK de AUC_{último}, AUC_{inf}, y C_{max} para el compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida después de la administración de la tableta de formulación F7 en condiciones de ayunas o con una comida rica en grasas y con una comida moderada en grasas se presentan en la siguiente tabla.

	Media (% CV)		% de relación GLSM (90% CI) (prueba/referencia)	
	Compuesto de Fórmula I/F/TAF (50/200/25 mg) comida rica en grasas (Prueba) (N = 27)	Compuesto de Fórmula I/F/TAF (50/200/25 mg) en ayunas (Referencia) (N = 27)		
Compuesto del parámetro PK Fórmula I				
AUC _{último} (h•ng/mL)	135,117,3 (21,1)	109,061,4 (21,0)	123,96 (115,91, 132,57)	
AUC _{inf} (h•ng/mL)	140,032,4 (21,8)	112,619,6 (21,9)	124,41 (116,27, 133,11)	
C _{max} (ng/ml)	5936,3 (18,3)	5228,1 (16,9)	113,23 (106,45, 120,43)	
FTC Parámetro PK				
AUC _{último} (h•ng/mL)	10,213,0 (12,0)	10,652,9 (13,6)	96,02 (93,47, 98,65)	
AUC _{inf} (h•ng/mL)	10,467,0 (11,9)	10,873,9 (13,6)	96,41 (93,88, 99,02)	
C _{max} (ng/ml)	1881,1 (24,2)	2220,4 (30,1)	85,52 (78,37, 93,31)	
TAF Parámetro PK ^a				
AUC _{último} (h•ng/mL)	310,3 (34,9)	207,1 (46,5)	162,62 (143,10, 184,80)	
AUC _{inf} (h•ng/mL)	318,4 (32,8)	208,8 (46,3)	166,55 (146,54, 189,29)	
C _{max} (ng/ml)	236,6 (65,1)	249,2 (51,6)	91,71 (73,46, 114,49)	
	Media (% CV)		% De relación GLSM (90% CI) (prueba/referencia)	
	Compuesto de Fórmula I/F/TAF (50/200/25 mg) comida moderada en grasas (Prueba) (N = 27)	Compuesto de Fórmula I/F/TAF (50/200/25 mg) en ayunas (Referencia) (N = 27)		
Compuesto de fórmula parámetro IPK				
AUC _{último} (h•ng/mL)	135,217,3 (22,9)	109,061,4 (21,0)	123,56 (115,53, 132,14)	
AUC _{inf} (h•ng/mL)	140,197,7 (23,6)	112,619,6 (21,9)	124,06 (115,95, 132,74)	
C _{max} (ng/ml)	6279,6 (18,3)	5228,1 (16,9)	119,90 (112,72, 127,53)	
FTC Parámetro PK				
AUC _{último} (h•ng/mL)	10,738,3 (9,8)	10,652,9 (13,6)	101,17 (98,48, 103,94)	
AUC _{inf} (h•ng/mL)	10,973,3 (9,5)	10,873,9 (13,6)	101,33 (98,66, 104,06)	
C _{max} (ng/ml)	1998,9 (18,4)	2220,4 (30,1)	91,84 (84,17, 100,21)	
TAF Parámetro PK ^a				
AUC _{último} (h•ng/mL)		290,6 (41,3)	207,1 (46,5)	148,20 (130,41, 168,41)
AUC _{inf} (h•ng/mL)		293,1 (40,9)	208,8 (46,3)	148,23 (130,42, 168,47)
C _{max} (ng/ml)		251,1 (66,7)	249,2 (51,6)	99,04 (79,33, 123,65)
a N = 28 para el grupo de referencia				

[0355] En comparación con la administración en ayunas, la administración de la tableta de formulación F7 con una comida rica en grasas dio como resultado un AUC_{inf} de 24% más alto y un 13% más alto C_{max} para el compuesto de Fórmula I. La administración de una comida moderada en grasas dio como resultado un AUC_{inf} un 24% más alto y una C_{max} un 20% más alta para el compuesto de Fórmula I. El impacto de los alimentos en la exposición a emtricitabina y tenofovir alafenamida fue similar a lo observado previamente.

[0356] Estos datos confirman que se puede tomar una tableta de formulación de combinación fija dosificada del compuesto de Fórmula I, emtricitabina y tenofovir alafenamida sin tener en cuenta los alimentos.

Ejemplo 10 - Estudios de compresión

[0357] Para investigar más a fondo las propiedades de las composiciones, los siguientes estudios investigaron la compresibilidad de la mezcla y la adhesión de la capa.

[0358] Primero, se prepararon varias composiciones de mezcla final que incluyen el Compuesto de Fórmula I (como una sal de sodio, es decir, el Compuesto de Fórmula II) con niveles variables de lactosa intergranular o extragranular que se muestra en la tabla a continuación.

Compuesto de Fórmula II: mezclas finales de polvo que contienen lactosa

Componentes	Formulación de tabletas					
	F9	F10	F11	F12	F13	F14
Intergranular % p/p						
Compuesto de Fórmula II	16,24	16,24	16,24	16,24	14,86	14,86
Microcristalina celulosa	46,25	56,25	56,25	56,25	69,12	60,63
Lactosa	20,00	N/A	N/A	N/A	0,00	8,50
Croscarmelosa sódica	6,00	6,00	6,00	6,00	5,49	5,49
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75	0,75	0,69	0,69
Extragranular % p/p						
Microcristalina celulosa	10,00	10,00	5,00	15,00	9,15	9,15
Lactosa	N/A	10,00	15,00	5,00	N/A	N/A
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75	0,75	0,69	0,69
Peso de la capa (mg)	323	323	323	323	353	353

[0359] A continuación, las composiciones de mezcla final del compuesto de Fórmula II con cantidades variables de estearato de magnesio que van desde 0,75% a 0,5% se prepararon como se muestra en la tabla siguiente:

Compuesto de Fórmula I: Mezclas finales de polvo con diferentes niveles de estearato de magnesio

Componentes	Formulación de tabletas					
	F15	F 16	F17	F18	F19	F20
Intergranular % p/p						
Compuesto de Fórmula II	16,24	16,24	16,24	16,24	16,24	16,24
Microcristalina celulosa	66,25	66,30	66,40	66,40	66,50	66,75
Croscarmelosa sódica	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Estearato de magnesio	0,75	0,70	0,60	0,60	0,50	0,50
Extragranular % p/p						
Microcristalina celulosa	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,5 0,5
Peso de la capa (mg)	323	323	323	323	323	323

[0360] Finalmente, las composiciones de mezcla final que contienen emtricitabina y tenofovir alafenamida se prepararon con cantidades variables de estearato de magnesio que varían de 0,75% a 0,5% como se muestra en la tabla a continuación:

Composiciones cuantitativas de mezclas finales de polvos F/TAF

Componentes	Formulación de tabletas			
	F21	F22	F23	F24
Intergranular % p/p				
Tenofovir Alafenamida Hemifumarato	7,5	7,5	7,5	7,5
Emtricitabina	53,1	53,1	53,1	53,1
Microcristalina celulosa	29,9	30,4	30	30,2
Croscarmelosa sódica	8,0	8,0	8,0	8,0
Estearato de magnesio	0,75	0,50	0,70	0,60
Extragranular % p/p				
Estearato de magnesio	0,75	0,50	0,70	0,60
Peso de capa (mg)	377	377	377	377

[0361] Se estudió la alteración del contenido de estearato de magnesio para evaluar el impacto sobre el compuesto de Fórmula I y la compresibilidad de la mezcla de emtricitabina/tenofovir alafenamida y la adhesión de la capa. Las formulaciones también fueron monitoreadas para filmar y pegar.

[0362] Se prepararon catorce combinaciones de las mezclas de polvo final descritas en las tablas anteriores tal como se resume en la siguiente tabla. Se determinó la fuerza crítica de apisonamiento para las catorce combinaciones.

Estudio de compresión Capa crítica 1 Resultados de precompresión

Combinación de formulación	Capa de tableta de formulación 1	Capa de tableta de formulación 2	Fuerza crítica de apisonamiento (kN)	Observación
A*	F21	F15	1,0	Capas adheridas
B*	F21	F9	<1,5	Delaminación
C*	F21	F10	<1,5	Delaminación
D*	F21	F11	<1,5	Delaminación
E*	F21	F12	<1,5	Delaminación
F*	F21	F13	<1,5	Delaminación
G*	F21	F14	<1,5	Delaminación
H	F15	F21	1,5	Delaminación
I	F15	F22	2,0	Capas adheridas
J	F 16	F23	2,0	Capas adheridas
K	F17	F24	1,5	Capas adheridas
L	F18	F22	2,0	Capas adheridas
M	F19	F22	2,5	Capas adheridas, pegadas
N	F20	F22	2,5	Capas adheridas, pegadas
* Nota F/TAF como capa 1 y Compuesto de Fórmula I como capa 2 IG: intergranular EG: extragranular MgSt estearato de magnesio				

[0363] La combinación A representa el orden de capas y la composición utilizada como línea base para la comparación de otras composiciones. La tableta de formulación de cada capa corresponde a la capa correspondiente de tableta de formulación F7. Un objetivo era investigar si era posible mejorar la fuerza crítica de apisonamiento de 1,0 kN observada para la Combinación A.

[0364] Las combinaciones B - G representan estudios en los que la lactosa se incluyó en la capa que incluye el Compuesto de Fórmula I para investigar evaluar la adhesión de la capa. La combinación G incluía un 20% de lactosa en la porción intergranular, sin nada en la porción extragranular. La relación de lactosa a microcristalina celulosa varió de 1:1, 3:1, 1:3 en las combinaciones C, D y E, respectivamente. La combinación G incluyó 20 mg de lactosa en la porción intergranular. Se observó delaminación a 1,5 kN para las combinaciones B - G. Como resultado, no se investigaron más las fuerzas de apisonamiento inferiores. Cuando se invirtió el orden de las capas (Combinación H), la delaminación no ocurrió a 1,0 kN pero se observó a 1,5 kN usando las composiciones de capa de la Combinación A.

[0365] En las Combinaciones I - N, se investigó la variación de la cantidad de estearato de magnesio en cada capa para determinar el efecto sobre la compresibilidad y la adhesión de la capa. El estearato de magnesio intergranular fue 0,75%, 0,70% y 0,60% en la capa de Compuesto de Fórmula I de las Combinaciones I, J y K, respectivamente. El contenido total de estearato de magnesio en la capa F/TAF de cada una de las combinaciones I, J y K fue de 1,0%, 1,4% y 1,2 %, respectivamente. El estearato de magnesio intergranular fue 0,6% y 0,5% en la capa de Compuesto de Fórmula I de las Combinaciones L y M, respectivamente (con 0,75% de estearato de magnesio extragranular en cada una). La combinación N tiene el nivel general más bajo de estearato de magnesio en ambas capas (1,0% en cada capa).

[0366] Se encontró que la reducción de estearato de magnesio de 0,75% a 0,5% en cada una de las porciones intergranulares y extragranulares de la capa de emtricitabina/tenofovir alafenamida aumentó la fuerza de estampación crítica a 2,0 kN (combinación I). La fuerza crítica de apisonamiento podría mejorarse aún más a 2,5 kN cuando el estearato de magnesio se redujo a 0,5% extragranular y/o intergranular en la capa que contiene el Compuesto de Fórmula I (combinaciones M y N). Sin embargo, a pesar de aumentar la fuerza crítica de apisonamiento, la disminución del estearato de magnesio al 0,5% en cada componente de la mezcla en polvo que contiene el Compuesto de Fórmula 1 tuvo un efecto negativo en la adherencia. Los cambios intermedios en el estearato de magnesio (Combinaciones J - L) no tuvieron mejoría con respecto a la combinación 1. Como resultado, el nivel de estearato de magnesio disminuyó solo en la capa de emtricitabina/tenofovir alafenamida (combinación de formulación I). Finalmente se determinó una fuerza de apisonamiento de capa 1 crítica de 1377 N. La siguiente tabla resume la composición de la Formulación I.

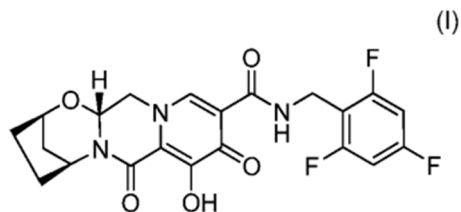
[0367] Por lo tanto, la adición de lactosa intergranular o extragranular a la capa que contiene el Compuesto de Fórmula I tuvo poco efecto sobre la adhesión de la capa. La disminución del estearato de magnesio de cada una de las mezclas finales de polvo mejoró la compresibilidad.

5 **Composición cuantitativa de la formulación combinada I**

	Componentes	Cantidad por tableta (mg)	p/p (%)
	Capa de Compuesto de Fórmula I		
10	Compuesto de Fórmula II ^a	52,5 ^{a, b}	7,5
	Microcristalina celulosa	246,3	35,2
	Croscarmelosa sódica	19,4	2,8
	Estearato de magnesio	4,9	0,7
15	Total parcial	323	46,1
	Capa F/TAF		
	Emtricitabinac	200,0 ^c	28,6
	Tenofovir Alafenamida Fumarato ^c	28,0 ^{c, d}	4,0
20	Microcristalina celulosa	115,0	16,4
	Croscarmelosa sódica	30,2	4,3
	Estearato de magnesio	3,8	0,5
	Total parcial	377	53,9
	Peso total de la tableta de bicapa total	700	100
25	Capa de la película		
	Opadry II Marrón 85F165072 ^e	21 f	3 f
	Agua purificada ^g	--- ^g	--- ^g
30	a La cantidad utilizada se ajusta en función de la pureza de cada lote de Compuesto de Fórmula II con un ajuste concomitante de la cantidad de microcristalina celulosa.		
	b Equivalente a 50 mg de Compuesto de ácido libre de Fórmula I.		
	c La cantidad utilizada se ajusta en función de la pureza de cada lote de emtricitabina y hemifumarato de tenofovir alafenamida con un ajuste concomitante de la cantidad de microcristalina celulosa.		
	d Equivalente a 25 mg de base libre de tenofovir alafenamida.		
35	e Opadry II Brown 85F165072 contiene alcohol polivinílico, USP (40,0% p/p); dióxido de titanio, USP (22,0% p/p); polietilenglicol, NF (20,2% p/p); talco, USP (14,8% p/p); óxido de hierro rojo, NF (2,4% p/p); óxido de hierro negro, NF (0,6% p/p).		
	f Representa un aumento de peso teórico del 3% p/p (rango 2% a 4% p/p) sobre el peso del núcleo de la tableta.		
40	g Se usa suficiente agua purificada para el recubrimiento de película y se elimina durante el proceso		

REIVINDICACIONES

1. Una tableta que comprende 50 mg del compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. La tableta de la reivindicación 1, en donde la tableta comprende 50 mg del compuesto de Fórmula I como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 mg de tenofovir alafenamida como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 200 mg de emtricitabina.

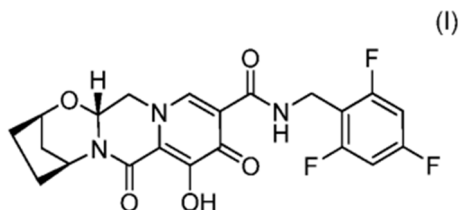
3. La tableta de la reivindicación 1 o 2, en donde la tableta comprende 52 mg de la sal de sodio del compuesto de Fórmula I y 28 mg de tenofovir alafenamida hemifumarato.

4. La tableta de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la tableta tiene un peso total de:

- (i) menos de 1,0 g;
- (ii) menos de 800 mg; o
- (iii) menos de 730 mg.

5. La tableta de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la tableta es una tableta recubierta.

6. La tableta de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende (a) 50 mg del compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) 25 mg de tenofovir alafenamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) 200 mg de emtricitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la tableta es una tableta multicapa.

7. La tableta multicapa de la reivindicación 6, en la que cada capa contiene al menos uno de (a), (b) y (c).

8. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido contiene menos del 15% del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el comprimido contiene menos del 11% del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una tableta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento terapéutico de una infección por VIH.

Efecto de proceso bicapa en disolución del compuesto de fórmula II
bajo condición de no disipador (FaSSIF pH 6,5, 250 mL, paleta, 100 rpm

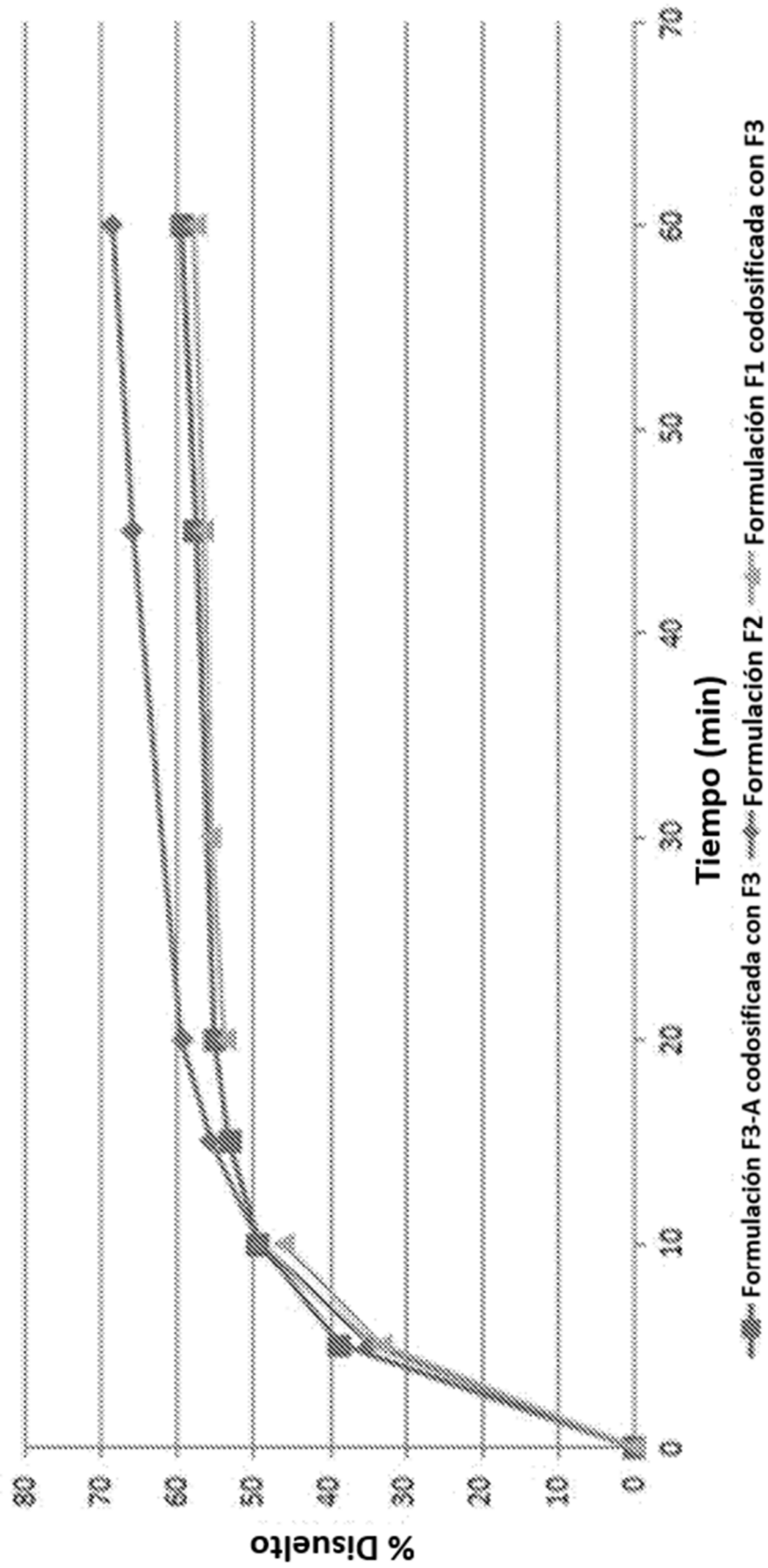


FIGURA 1

**Disolución del compuesto de fórmula II en FeSSIF
(Medio: 250 mL FaSSIF pH 5,0; paleta 100 rpm)**

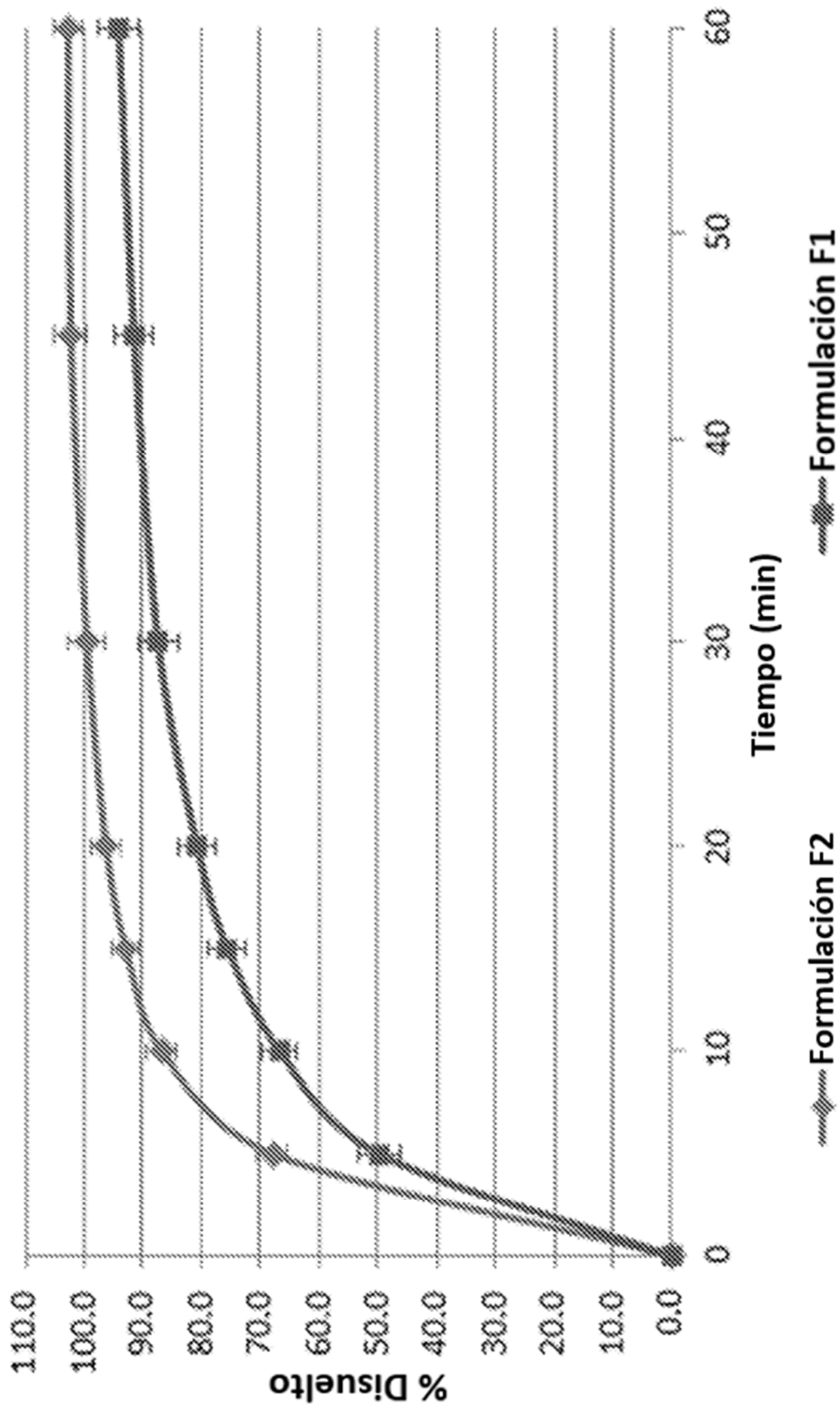
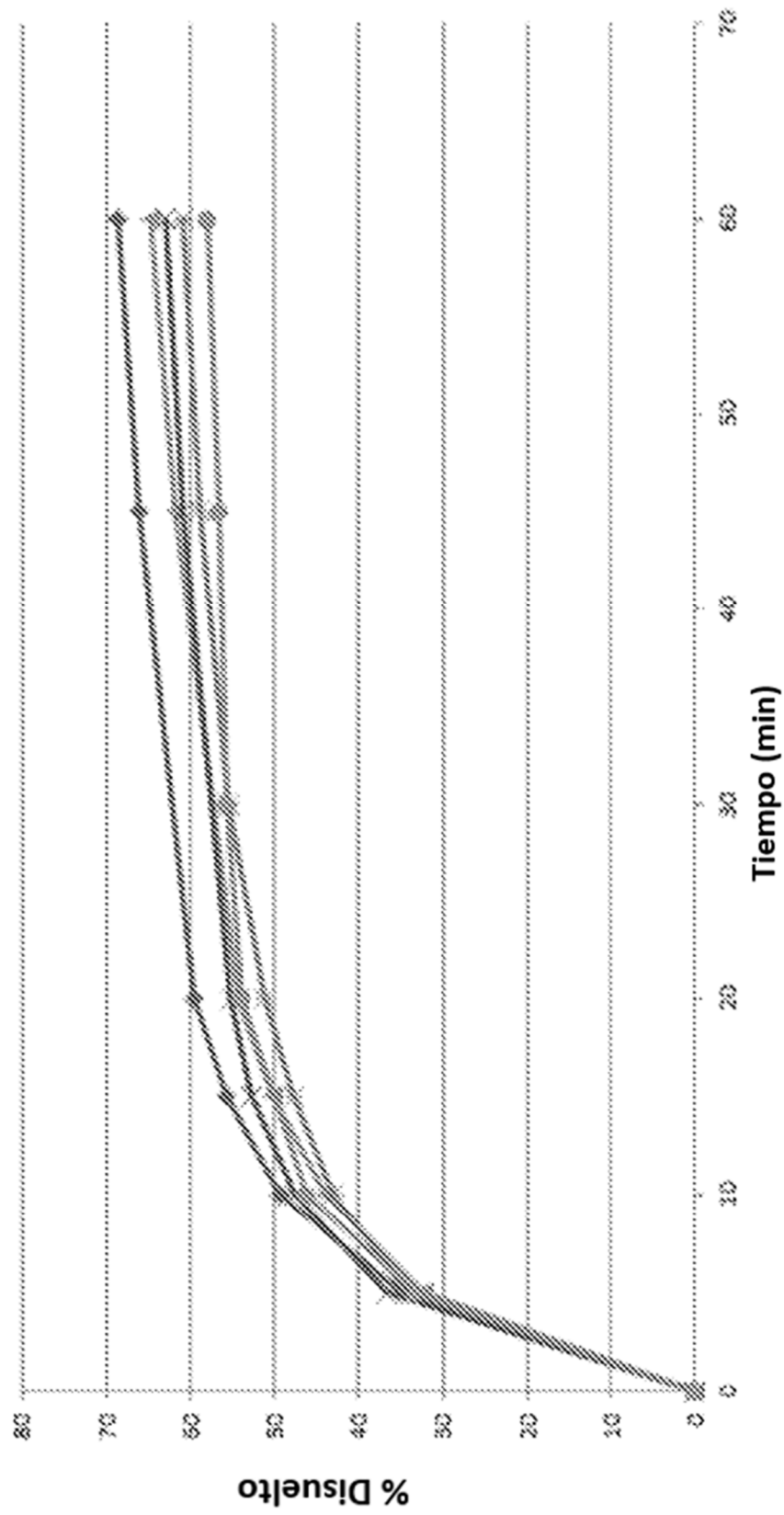


FIGURA 2

**Disolución del compuesto de fórmula II bajo condición de no disipador
(FaSSIF pH 6,5, 250 mL, paleta 100 rpm)**



Formulación F2 Formulación F4 Formulación F5 Formulación F6 Formulación F1

FIGURA 3

**Disolución del compuesto de fórmula II en FaSSIF
(Medio: 333 mL FaSSIF pH 6,5, paleta 100 rpm)**

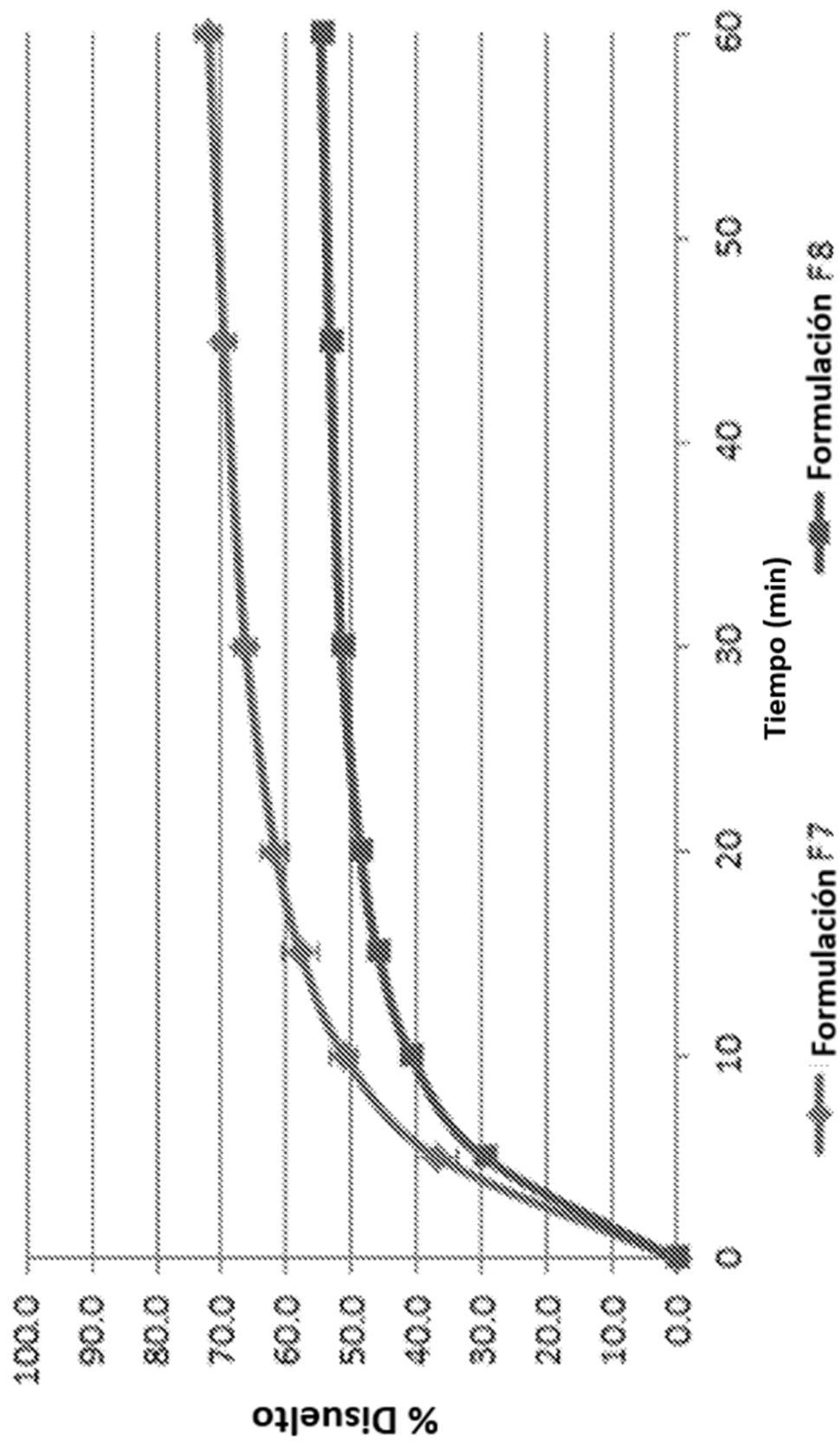


FIGURA 4

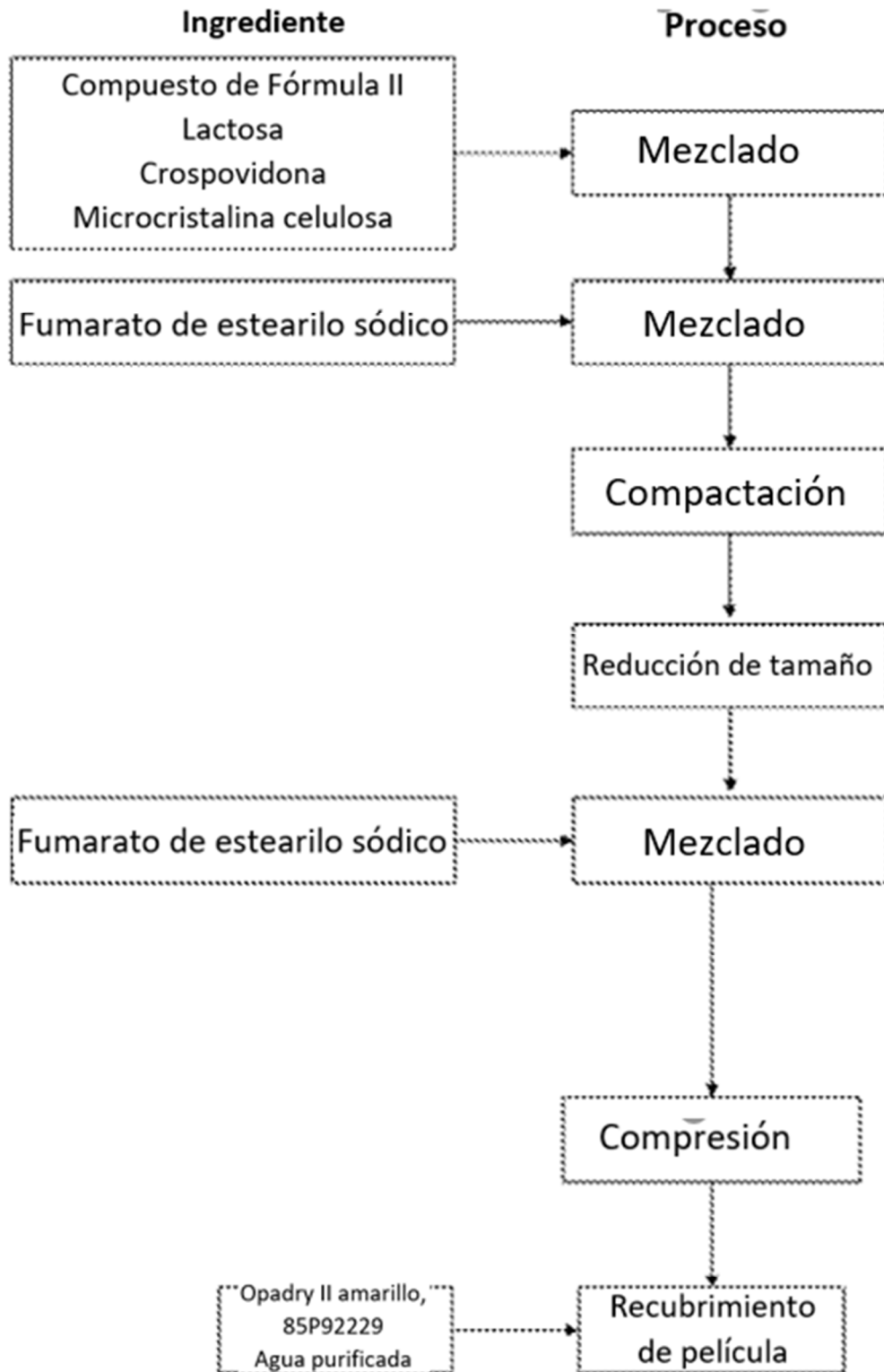


FIGURA 5

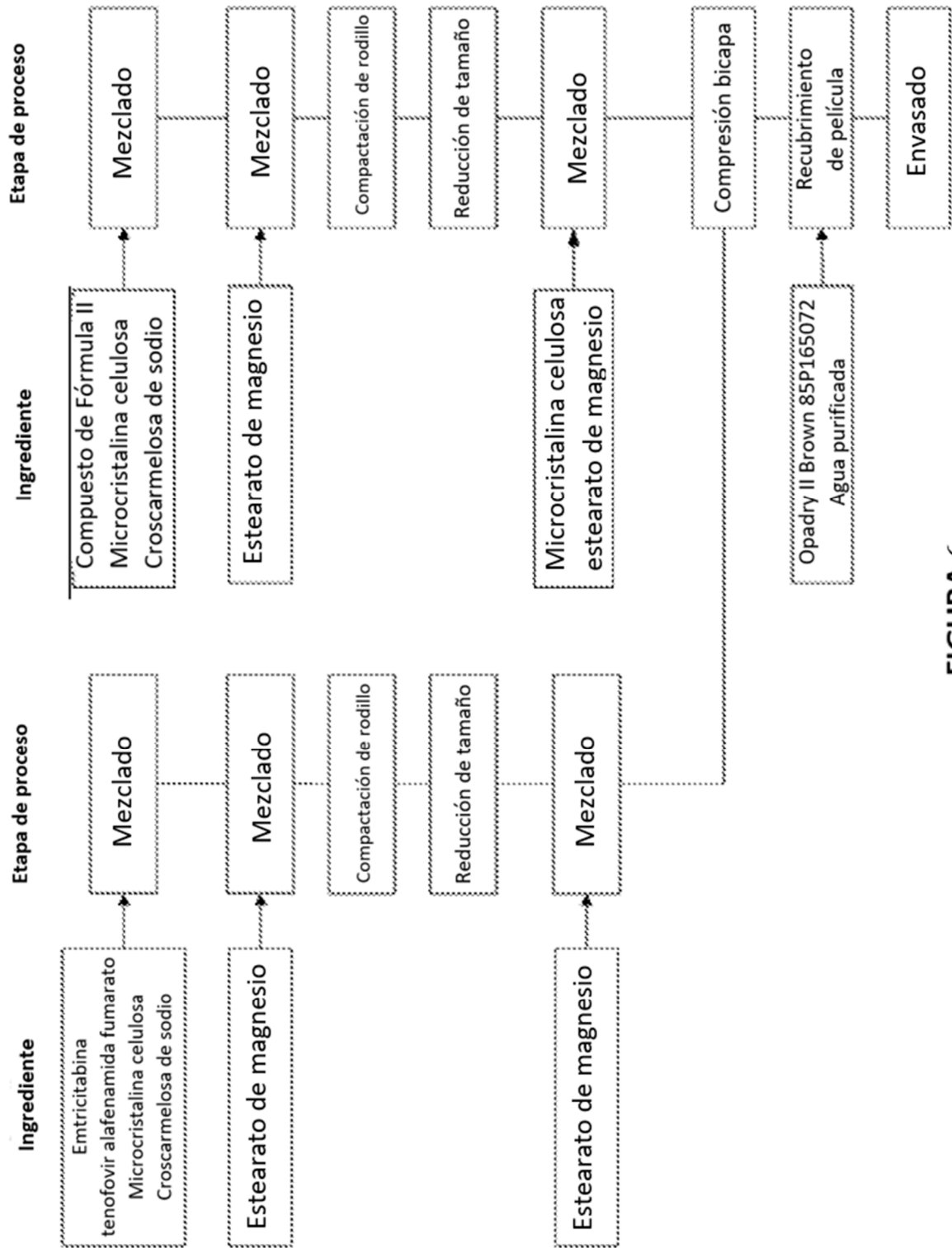


FIGURA 6