

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 095913 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03095913 00000000 Folios: 56
Fecha (AMD): 2003-10-28 16:52:56
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel, suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basel, suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83-Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: INFELD, Martin, Howard; PHUAPRADIT, Wantanee; SHAH; Navnit,
Hargovindas y ZHANG, Lin.Dirección: 6 Tuers Place, Upper Montclair, NJ 07043; 42 Robinson Terrace,
Clifton, NJ 07013; 203 Beverly Hill Road, Clifton NJ 07012 y 900
Davidson Road Apartment 56, Piscataway, NJ 08854.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP02/04711Fecha: 29-04-2002Publicación Internacional No. WO 02/089835 A2Fecha: 14-11-2002

⑥

Título (54) "FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA DE MESILATO DE NELFINAVIR
AMORFO"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 38/55 A61K 9/20A61K31/472

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

US

03-05-2001

60/288,410

⑨

Comprobante de Pago No. 03-75.413**Fecha:** Octubre 16 de 2003**US** 7014866

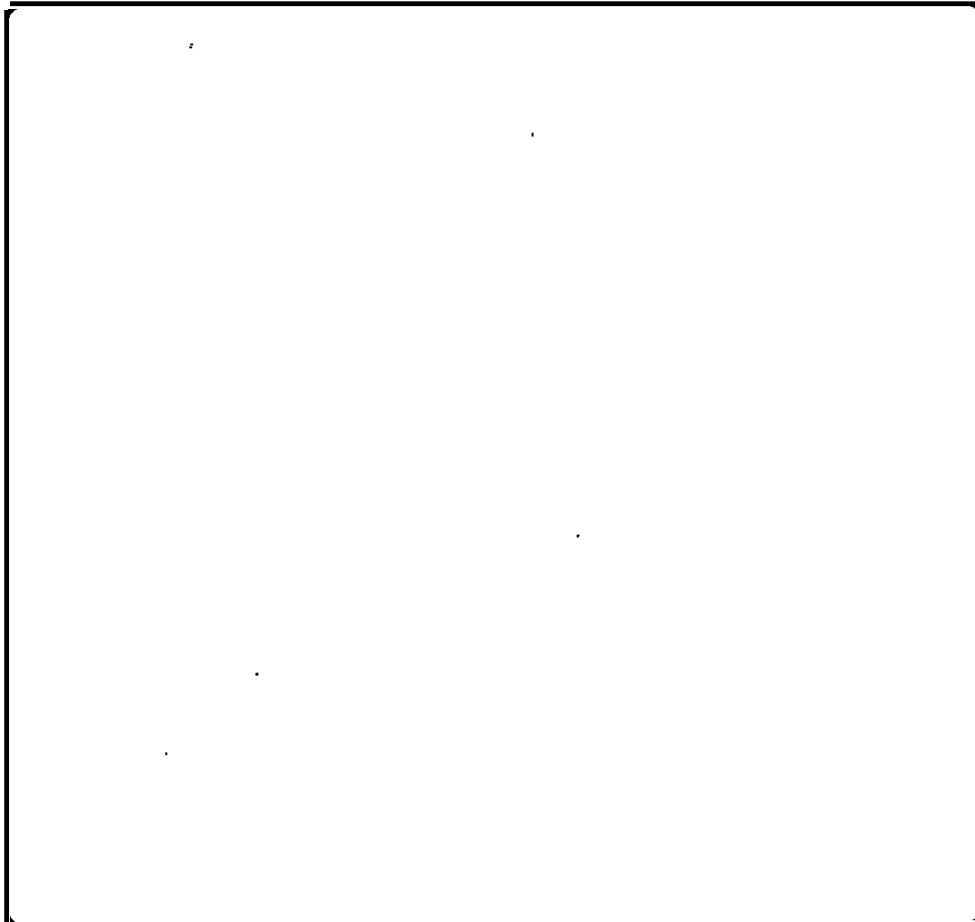
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03095913 00000000 Folios: 56
Fecha (AMD): 2003-10-28 16:52:56
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 75,413
FECHA : OCTUBRE 16 DE 2003

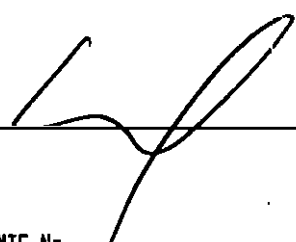
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7030470	16/10/2003	4,127,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

**JOSE ANTONIO LLOREDA**

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

=====

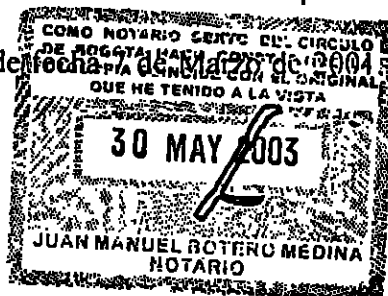
Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial, escritos simultáneamente en inglés y en español.

El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden, como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:
BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001.

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 26 de marzo de 2004, firmado por Heidi Fischer.



=====

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

=====

Angela A. Pui Fco. Mayorga
ANGELA A. PUI FCO. MAYORGA
Traductor e Int. Notarial
Resol. No. 0177 del 97 Minjusticia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bürgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bürgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario.

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de marzo 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Luz Arriaga de Herber
República de Colombia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Jus
421808
Quirago
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003-APR-26 P 108
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA P.C.
JUAN MARQUEZ SOTO MEDINA
10 MAY 2003
El presente documento es una copia de un documento original que se encuentra en el archivo de la oficina de legalizaciones de la Embajada de Colombia en Bogotá, D.C. y no debe ser utilizado para fines legales.

Los abajo firmados.

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned.

F.Hoffmann-La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czékay
Assistant Manager

Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this



WILL EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]



Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

United States of America
State of (ss)
County of

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

United States of America
State of (ss)
County of

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Estado de (ss)
Ciudad Basilea
Condado de

United States of America Switzerland
State of Basle- (ss)
County of

Hoy 2 de Marzo de 2001 compareció ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado, a quien conozco y a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

On this 2nd day of March , 2001 , personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county, F. Czekay and Dr. W. Spoden

de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que

to me known, and known to me to be the person who

es Asistente de Gerencia de F.Hoffmann-La Roche AG

duly sworn did depose and say that he is the

la compañía nombrada en el documento, que antecede, una sociedad

Manager and Holder of they are Assistant

debidamente organizada y existente conforme a las

Production of F.Hoffmann-La

leyes de Suiza

the company named

dentro de la ciudad de Basilea

within a Corporation organized and existing under

de Suiza y legalmente constituida para un periodo de

the laws of the State of Switzerland, United States

duración que aún no ha terminado; que el declarante

of America, domiciled at the City of Basel, Switzerland

está autorizado por dicha Compañía para conferir

County of State of

este poder; que el sello estampado por él al pie de tal

period of tenure not yet expired; that the deponent is

poder, en nombre y en representación de la

authorized by said Company to confer this power of

expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que

attorney; that the seal affixed hereunto by the

el objeto para el cual se confiere este instrumento

Corporation is the corporate seal thereof; and that the

está comprendido dentro del de la sociedad.

purpose for which this instrument is granted is

included within the corporate purposes of the

Company.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de ,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que la persona sobre que ella
versa son ciertos y veraces los hechos de fe.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City of Basle, under date of
15th day of June 1989 , and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.



Handwritten signature

Not. Pub. Nr. 50/2001

*Folios 7, 8, 9
Exacto pub
Legit aut
Legit familia*

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterzeichnet von Lic. iur.

B. Bueger

3. in seiner Eigenschaft als Off. iur.

4. sie ist versehen mit dem Siegel Stempel des des

Basel-Stadt

Hes. Nr. 1

- 7. März

5. in Basel (Stad)

7. durch die Staatkanzlei des Kantons Basel-Stadt

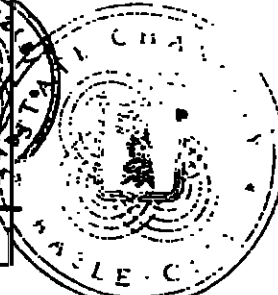
8. unter Nr.

272513

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Heidi Fischer



843

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/04711
A. CLASIFICACION DE MATERIA		
IPC 7 A61K38/55 A61K9/20 A61P31/12 A61P31/18		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC 7 A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, PASCAL, SCISEARCH, BIOSIS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 01 34118 A (ABBOTT LAB) Mayo 17, 2001 (2001-05-17) página 8, línea 1 -página 9, línea 10 página 10, línea 20 -página 11, línea 2 página 13, línea 3-7; reivindicaciones 12-14, 18; ejemplo 1, C	1-12
A	WO 98 57648 A (VERTEX PHARMA) Diciembre 23, 1998 (1998-12-23) página 5, línea 10 -página 13, línea 26; reivindicaciones	1-12
P, A	WO 01 89679 A (MOLLAN MATTHEW J JR; WARNER LAMBERT CO (US); LODAYA MAYUR (US); PA) Noviembre 29, 2001 (2001-11-29) ejemplo 3	1-12
	-/-	
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención	
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo	
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)	'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica	
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios	'&' documento miembro de la misma familia de patentes	
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
Enero 9 de 2003	31/01/2003	
Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado	
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Venturini, F	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 02/04711

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	ZHANG, K. E. ET AL.: "Metabolitos circulantes del inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana nefinavir en humanos: identificación estructural, niveles en plasma y actividades antivirales" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 45, no. 4, Abril 2001 (2001-04), páginas 1086-1093, XP002225889 todo el documento	1-12
A	US 6 045 829 A (LIVERSIDGE GARY G ET AL) Abril 4, 2000 (2000-04-04) todo el documento	1-12
P, A	US 2001/018070 A1 (SHELL JOHN W ET AL) Agosto 30, 2001 (2001-08-30) página 4, columna a mano izquierda, línea 42 -página 5, columna a mano izquierda, línea 33; reivindicaciones 40-42	1-12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/04711

42
7
10

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0134118	A	17-05-2001	EP	1227797	A2	07-08-2002
				WO	0134118	A2	17-05-2001
WO	9857648	A	23-12-1998	AU	8145198	A	04-01-1999
				WO	9857648	A1	23-12-1998
WO	0189679	A	29-11-2001	AU	6158801	A	03-12-2001
				WO	0189679	A2	29-11-2001
US	6045829	A	04-04-2000	AU	8183198	A	08-02-1999
				EP	1002065	A1	24-05-2000
				JP	2001509518	T	24-07-2001
				WO	9902665	A1	21-01-1999
				US	6221400	B1	24-04-2001
				WO	9835666	A1	20-08-1998
				US	6068858	A	30-05-2000
US	2001018070	A1	30-08-2001	US	2002051820	A1	02-05-2002
				AU	729529	B2	01-02-2001
				AU	8138698	A	21-12-1998
				EP	0998271	A1	10-05-2000
				JP	2000513028	T	03-10-2000
				WO	9855107	A1	10-12-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/04711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/55 A61K9/20 A61P31/12 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, PASCAL, SCISEARCH, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 34118 A (ABBOTT LAB) 17 May 2001 (2001-05-17) page 8, line 1 -page 9, line 10 page 10, line 20 -page 11, line 2 page 13, line 3-7; claims 12-14, 18; examples 1,C ---	1-12
A	WO 98 57648 A (VERTEX PHARMA) 23 December 1998 (1998-12-23) page 5, line 10 -page 13, line 26; claims ---	1-12
P,A	WO 01 89679 A (MOLLAN MATTHEW J JR ;WARNER LAMBERT CO (US); LODAYA MAYUR (US); PA) 29 November 2001 (2001-11-29) example 3 --- -/--	1-12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2003

Date of mailing of the international search report

31/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Venturini, F

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG, K.E. ET AL.: "Circulating metabolites of the human immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir in humans: structural identification, levels in plasma, and antiviral activities" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 45, no. 4, April 2001 (2001-04), pages 1086-1093, XP002225889 the whole document	1-12
A	US 6 045 829 A (LIVERSIDGE GARY G ET AL) 4 April 2000 (2000-04-04) the whole document	1-12
P,A	US 2001/018070 A1 (SHELL JOHN W ET AL) 30 August 2001 (2001-08-30) page 4, left-hand column, line 42 -page 5, left-hand column, line 33; claims 40-42	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/04711

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0134118	A	17-05-2001	EP 1227797 A2 WO 0134118 A2	07-08-2002 17-05-2001
WO 9857648	A	23-12-1998	AU 8145198 A WO 9857648 A1	04-01-1999 23-12-1998
WO 0189679	A	29-11-2001	AU 6158801 A WO 0189679 A2	03-12-2001 29-11-2001
US 6045829	A	04-04-2000	AU 8183198 A EP 1002065 A1 JP 2001509518 T WO 9902665 A1 US 6221400 B1 WO 9835666 A1 US 6068858 A	08-02-1999 24-05-2000 24-07-2001 21-01-1999 24-04-2001 20-08-1998 30-05-2000
US 2001018070	A1	30-08-2001	US 2002051820 A1 AU 729529 B2 AU 8138698 A EP 0998271 A1 JP 2000513028 T WO 9855107 A1	02-05-2002 01-02-2001 21-12-1998 10-05-2000 03-10-2000 10-12-1998

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Noviembre 14 de 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/089835 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
9/20, A61P 31/12, 31/18

A61K 38/55.

Beverly Hill Road, Clifton NJ 07012 (US). ZHANG, Lin; 900 Davidson Road Apartment 56, Piscataway, NJ 08854 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP02/04711

(74) Agente: RAUBER, Beat; 124 Grenzachstrasse, CH-4070 Basel (CH).

(22) Fecha de Registro Internacional: Abril 29 de 2002 (29.04.2002)

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/288,410

Mayo 3 de 2001 (03.05.2001)

US

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; 124 Grenzachstrasse, CH-4070 Basel (CH).

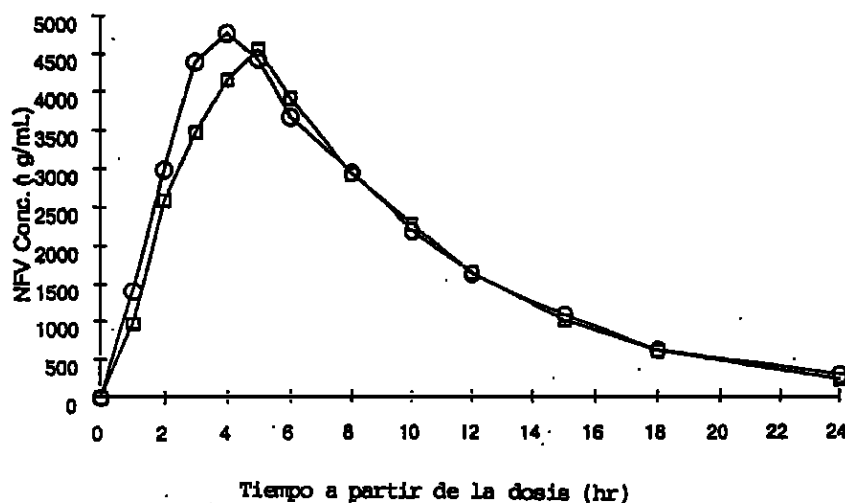
(72) Inventores: INFELD, Martin, Howard; 6 Tuers Place, Upper Montclair, NJ 07043 (US). PHUAPRADIT, Wantanee; 42 Robinson Terrace, Clifton, NJ 07013 (US). SHAH, Navnit, Hargovindas; 203

Publicado:

- Sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado a la recepción de ese reporte

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA DE MESILATO DE NELFINAVIR AMORFO"



○ Ejemplo I

□ Ejemplo IV

(57) Resumen: Se proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de mesilato de nelfinavir amorfo que comprende mesilato de nelfinavir amorfo, y un copolímero sintético en bloque, no iónico, de óxido de etileno y óxido de propileno, soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, teniendo dicho copolímero un punto de fusión de al menos 40°C. Se proporciona un proceso de granulación de fusión caliente para la elaboración de la forma de dosificación.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
14 November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/089835 A2

(51) International Patent Classification: A61K 38/55,
9/20, A61P 31/12, 31/18

Clifton, NJ 07012 (US). ZHANG, Lin; 900 Davidson
Road, Apartment 56, Piscataway, NJ 08854 (US).

(21) International Application Number: PCT/EP02/04711

(74) Agent: RAUBER, Beat; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070
Basel (CH).

(22) International Filing Date: 29 April 2002 (29.04.2002)

(25) Filing Language:

English.

(26) Publication Language:

English.

(30) Priority Data:
60/288,410

3 May 2001 (03.05.2001) US

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

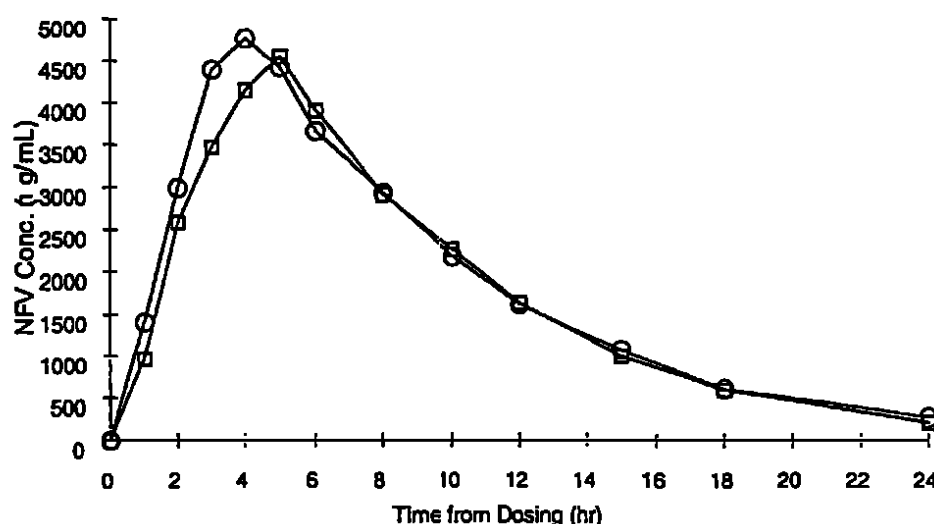
(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors: INFELD, Martin, Howard; 6 Tuers Place,
Upper Montclair, NJ 07043 (US). PHUAPRADIT, Wan-
tanee; 42 Robinson Terrace, Clifton, NJ 07013 (US).
SHAH, Navnit, Hargovindas; 203 Beverly Hill Road,

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM OF AMORPHOUS NELFINAVIR MESYLATE



○ Example I

□ Example IV

(57) Abstract: A solid unit oral pharmaceutical dosage form of amorphous nelfinavir mesylate is provided comprising amorphous nelfinavir mesylate, and a pharmaceutically acceptable, water soluble, non-ionic synthetic block copolymer of ethylene oxide and propylene oxide, said copolymer having a melting point of at least 40°C. A hot melt granulation process for making the dosage form is provided.

WO 02/089835 A2

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular Issue of the PCT Gazette.

29
17

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20913	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/04711	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29.04.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.05.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K38/55		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 27.11.2002	Fecha de terminación de este reporte 11.08.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Venturini, F Teléfono No. +49 89 2399-7847

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP02/04711

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-19 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-12 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1/4-4/4 como se presentaron originalmente

2. Respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al **nucleótido y/o secuencia amino ácida** revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP02/04711

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):
- (Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación
- | | | | |
|-------------------------------|-----|------------------|------|
| Novedad (N) | Si: | Reivindicaciones | 1-12 |
| | No: | Reivindicaciones | |
| Nivel inventivo (IS) | Si: | Reivindicaciones | 1-12 |
| | No: | Reivindicaciones | |
| Aplicabilidad industrial (IA) | Si: | Reivindicaciones | 1-12 |
| | No: | Reivindicaciones | |

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

1. SECCIÓN V

Los siguientes documentos son referenciados en la presente opinión. Si no, de otra manera específica se hace referencia a los pasajes relevantes citados en el Reporte de Búsqueda Internacional.

D2: WO 98 57648

D3: WO 01 89679

D4: ZHANG, K.E. ET AL.: 'Metabolitos circulantes del inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana nelfinavir en humanos: identificación estructural, niveles en plasma y actividades antivirales' **ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY**, vol. 45, no. 4, Abril.2001 (2001-04), paginas 1086-1093

D5: US-A-6 045 829

D6: US 2001/018070 A1

D2 a D6 no revelan composiciones o métodos que anticipan la materia objeto de la presente solicitud. Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 12 parece cumplir los requerimientos de novedad del Art. 33(2) del PCT.

La materia objeto de las reivindicaciones 1 a 12 parece cumplir los requerimientos de nivel inventivo del Art. 33(3) del PCT.

2. CIERTOS DOCUMENTOS PUBLICADOS (Regla 70.10)

Solicitud No. Patente No.	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad(valida reivindicada) (día/mes/año)
------------------------------	---------------------------------------	---	--

WO 0134118	17.05.2001	10.11.2000	12.11.99
------------	------------	------------	----------

WO 0134118 describe una dispersión sólida de inhibidores de la VIH proteasa, incluyendo nelfinavir, en un portador soluble en agua, la cual puede ser procesada en formas de dosis orales tales como tabletas y cápsulas. El portador soluble en agua usado es PEG, mientras que los pluronicos son listados como una alternativa equivalente. A pesar de que la forma de dosis oral y el proceso de preparación descrito en WO 0134118 son muy similares a la materia objeto de la presente solicitud, el uso de un copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno no se revela en WO 0134118.

F. Hoffmann
Case 20913

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)23
21

Applicant's or agent's file reference Case 20913		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No. PCT/EP02/04711	International filing date (day/month/year) 29.04.2002	Priority date (day/month/year) 03.05.2001	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K3855			
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27.11.2002	Date of completion of this report 11.08.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Venturini, F Telephone No. +49 89 2399-7847 

25
23**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. PCT/EP0204711

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/04711 24

1. SECTION V

The following documents are referred to in the present opinion. If not otherwise specified reference is made to the relevant passages cited in the International Search Report.

D2: WO 98 57648

D3: WO 01 89679

D4: ZHANG, K.E. ET AL.: 'Circulating metabolites of the human Immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir in humans: structural identification, levels in plasma, and antiviral activities' **ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY**, vol. 45, no. 4, April 2001 (2001-04), pages 1086-1093

D5: US-A-6 045 829

D6: US 2001/018070 A1

D2-D6 do not disclose compositions or methods that anticipate the subject-matter of the present application. Therefore the subject-matter of claims 1-12 seems to meet the requirements of novelty of Art. 33(2) PCT.

The subject matter of claims 1-12 seems to meet the requirements of inventive step of Art. 33(3) PCT.

2. CERTAIN PUBLISHED DOCUMENTS (Rule 70.10)

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO0134118	17.05.2001	10.11.2000	12.11.99

WO0134118 describes a solid dispersion of HIV protease inhibitors, including nelfinavir, in a water soluble carrier, which may be processed into oral dosage forms such as tablets and capsules. The water soluble carrier used is PEG, while pluronics are listed as an equivalent alternative. Although the oral dosage form and the preparation process described in WO0134118 are very similar to the subject matter of the present application, the use of a copolymer of ethylene oxide and propylene oxide is not disclosed in WO0134118.

27
25

FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA DE MESILATO DE
NELFINAVIR AMORFO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de mesilato de nelfinavir amorfo que comprende mesilato de nelfinavir amorfo, y un copolímero sintético en bloque, no iónico, de óxido de etileno y óxido de propileno, soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, teniendo dicho copolímero un punto de fusión de al menos 40°C. Se proporciona un proceso de granulación de fusión caliente para la elaboración de la forma de dosificación.

FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA DE MESILATO DE
NELFINAVIR AMORFO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El mesilato de nelfinavir es uno de los muchos inhibidores de proteasas usados para limitar la replicación viral y mejorar la función inmunitaria en individuos infectados por el VIH. La información referida al mesilato de nelfinavir se encuentra en "Viracept (Nelfinavir Mesylate, AG1343): A Potent, Orally Bioavailable Inhibitor of HIV-1 Protease", Kaldor et al., J. Med. Chem., 40, 3979-85 (1997), y su uso en el tratamiento del VIH se encuentra en "Nelfinavir: An Update on its Use in HIV Infection", Bard-ley-Elliott et al., Drugs, 59(3), 581-620 (2000).

El mesilato de nelfinavir es un polvo amorfo de color blanco a blanco apagado que es ligeramente soluble en agua a pH inferior o igual a 4. El mesilato de nelfinavir posee un peso molecular de 663,90 (567,79 como base libre).

El mesilato de nelfinavir está disponible comercialmente como un comprimido de 250 mg (como base libre de nelfinavir). Se vende bajo el nombre de Viracept® por Agouron Pharmaceuticals, Inc., una compañía de Pfizer. Los comprimidos de Viracept® son conocidos por contener además silicato de calcio, crospovidona, estearato magnésico, polvo #2 de azul de FD&C, hidroxipropil metilcelulosa y triacetina. La patente Estadounidense No. 6,001,851 de Albizati et al., asignada a Agouron Pharmaceuticals, Inc., describe una composición de comprimidos (formulación 9) que contiene 292 mg de un inhibidor de VIH que puede ser mesilato de nelfinavir. La patente no especifica la formulación de mercado,

29
27

Viracept®, aunque la composición descrita contiene silicato de calcio, crospovidona y estearato magnésico. Silicato de calcio y crospovidona constituyen cada uno el 25% de la composición descrita en la patente.

5 Para pacientes adultos, la dosis oral recomendada de mesilato de nelfinavir (calculada como base libre de nelfinavir) es de 750 mg (3 comprimidos x 250 mg) 3 veces al día o en un régimen alternativo de 1250 mg (5 comprimidos x 250 mg) dos veces al día. Tanto si se sigue el programa de dosis de dos o tres veces al día, la carga de comprimidos permanece significativa durante el curso del día. El cumplimiento del paciente es por tanto un aspecto principal.

15 Los copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno que están listados como poloxámeros en la Monografía NF "Poloxámero", están disponibles en un amplio rango de pesos moleculares y puntos de fusión. Están comercializados bajo el nombre de Lutrol® o Pluronic® por BASF Corporation. Los poloxámeros han sido usados de forma extensa como agentes solubilizantes y humectantes farmacéuticos, normalmente en cantidades pequeñas.

25 También debe decirse que los poloxámeros pueden usarse en formulaciones farmacéuticas para potenciar la biodisponibilidad del fármaco. La patente Estadounidense No. 5,834,472 de Sangekar et al., por ejemplo, describe que incluyendo un surfactante no iónico, que es un copolímero en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, en una composición de un compuesto antifúngico que posee una solubilidad en agua extremadamente baja, se puede potenciar

30
28

la biodisponibilidad del compuesto. La patente Estadouni-
dense No. 5,281,420 de Kelm et al. se dirige a la formula-
ción del fármaco tebufelona, un anti-inflamatorio, analgésico y/o agente antipirético que es esencialmente insoluble
5 en agua. La absorción de tebufelona es bastante baja en el
tracto gastrointestinal. Kelm et al. describen una disper-
sión sólida de tebufelona, producida por fusión conjunta de
poloxámero y tebufelona (punto de fusión de 70°C) para for-
mar una mezcla homogénea de fusión. Las dispersiones sólidas
10 de la mezcla homogénea de fusión resultan del enfria-
miento de la muestra y permitiendo así su solidificación.
El surfactante de poloxámero se incluye para proporcionar
la solubilización necesaria del fármaco altamente insoluble
al formar la mezcla de fusión.

15 No se ha desarrollado antes de esta invención ninguna
forma de dosificación oral unitaria sólida que soporte una
dosis elevada con éxito, peej., un comprimido, de mesilato
de nelfinavir que posea una disolución y biodisponibilidad
satisfactorias. Esto es debido en parte a la naturaleza
20 hidrofóbica del fármaco, que cuenta con una baja solubili-
dad en agua. Además, el mesilato de nelfinavir en formas de
dosificación unitarias sólidas de elevada dosis gelifica
hasta que no se expone a los fluidos fisiológicos. El gel
retarda la disolución y la biodisponibilidad del fármaco.
25 El problema de la gelificación empeora con el aumento de la
carga del fármaco.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una forma de dosificación

31
29

farmacéutica unitaria sólida oral del mesilato de nelfinavir amorfo, que comprende el mesilato de nelfinavir amorfo y un copolímero sintético en bloque no iónico de óxido de etileno y óxido de propileno farmacéuticamente aceptable soluble en agua, poseyendo un punto de fusión de al menos 40°C. La forma de dosificación farmacéutica de elevada dosis de mesilato de nelfinavir de la invención presenta una disolución y biodisponibilidad satisfactorias.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar una forma de dosificación farmacéutica unitaria oral sólida de mesilato de nelfinavir amorfo, comprendiendo:

(a) calentar una mezcla de mesilato de nelfinavir amorfo y un copolímero sintético en bloque no iónico de óxido de etileno y óxido de propileno farmacéuticamente aceptable soluble en agua, poseyendo un punto de fusión de al menos 40°C a una temperatura a partir del punto de fusión del copolímero hasta por debajo de la temperatura de descomposición del mesilato de nelfinavir,

(b) mezclar la amalgama para formar un granulado de fusión, y

(c) procesar el granulado de fusión en una forma de dosificación oral unitaria sólida de mesilato de nelfinavir amorfo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1 presenta los perfiles de disolución de los comprimidos de 625 mg de mesilato de nelfinavir (Ejemplos II y III) comparados con los comprimidos de 250 mg de la

32
30

formulación del mercado (Ejemplo I).

Figura 2 presenta los perfiles de disolución de los comprimidos de 625 mg del mesilato de nelfinavir de acuerdo con la invención (Ejemplos IV y V) comparándolos con otros comprimidos de 625 mg de mesilato de nelfinavir (Ejemplos II y III).

Figura 3 muestra el efecto de la concentración de Poloxámero 188 en los perfiles de disolución de los comprimidos de 625 mg de mesilato de nelfinavir (Ejemplos VI, VII, VIII y IX).

Figura 4 muestra los perfiles de la concentración media en plasma versus tiempo tras la administración de 2 x comprimidos de 625 mg de mesilato de nelfinavir de la invención (Ejemplo IV) comparándolos con la administración de 5 x comprimidos de 250 mg de la formulación del mercado (Ejemplo I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se ha descubierto sorprendentemente que cuando el mesilato de nelfinavir amorfo se fusiona granulado con un copolímero sintético en bloque no iónico de óxido de etileno y óxido de propileno, soluble en agua y farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la invención, el fármaco muestra una mejora significativa en la tasa de disolución, resultando en una biodisponibilidad satisfactoria. El mesilato de nelfinavir usado para la forma de dosificación unitaria sólida de la invención es amorfo. Las cantidades de la dosis se calcularon en forma de la base libre de nelfinavir, a menos que se especifique de otro modo. La forma de

dosificación farmacéutica de la invención de mesilato de nelfinavir es mayor por dosis unitaria cuando se compara con la formulación que está en mercado de 250 mg, y está disponible para administración oral. Según la conformidad y aceptabilidad del paciente, el peso máximo de una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida es normalmente de 1,0 g a 1,5 g. La presente invención abarca las formas de dosis oral unitaria sólida que tienen mesilato de nelfinavir en una dosis de 400 mg, la dosis a la que el potencial gelificante del mesilato de nelfinavir empieza a ser problemático cuando se formula usando excipientes y procesos farmacéuticamente convencionales, hasta 700 mg. La forma de dosificación comprende el mesilato de nelfinavir en una cantidad desde 400 mg a 700 mg, preferiblemente desde 500 mg a 700 mg. Una cantidad de dosis preferida es, por ejemplo, 625 mg.

Los copolímeros sintéticos en bloque no iónicos de óxido de etileno y óxido de propileno, solubles en agua, farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, tienen como norma un peso molecular desde 6.000 D hasta 18.000 D, preferiblemente desde 6800 D a 17500 D y un punto de fusión de preferiblemente de 40°C a 60°C, más preferiblemente desde 49°C a 57°C. El valor del balance hidrófilo/lipófilo ("HLB") a 25°C expedientemente es de al menos 14, preferiblemente de 14 a 29, más preferiblemente de 22 a 29. El copolímero es fácilmente soluble en agua. Normalmente, el copolímero de la presente invención tiene un contenido en óxido de etileno (porcentaje de grupos

34
32

oxietileno) de al menos un 70% en peso, preferiblemente de 70% a 85% en peso. Los copolímeros sintéticos, en bloque no iónicos de óxido de etileno y óxido de propileno, solubles en agua, farmacéuticamente aceptables, se listan en la monografía NF "Poloxámero". Los copolímeros preferidos de acuerdo con la invención incluyen Lutrol® o Pluronic® F68, F87, F108 y F127 (BASF Corporation). Se obtuvieron muy buenos resultados con Pluronic® F68. Los copolímeros tienen las siguientes características:

Lu-trol®	Poloxá-mero, NF	% peso Oxietileno	Peso Mole- cular (D)	Punto de Fusión(°C)	Valor HLB 25°C
F68	188	81,8 ± 1,9	7680-9510	52	29
F87	237	72,4 ± 1,9	6840-8830	49	24
F108	338	83,1 ± 1,7	12700-17400	57	27
F127	407	73,2 ± 1,7	9840-14600	56	22

10 La forma de dosificación farmacéutica de la invención expedientemente contiene el copolímero en bloque en una cantidad desde 40% a 65% en peso del mesilato de nelfinavir, preferiblemente desde 45% a 60%, y más preferiblemente desde 50% a 55% en peso del mesilato de nelfinavir.

15 La forma de dosificación del mesilato de nelfinavir de la presente invención se produce de forma ventajosa mediante un proceso de granulación de fusión caliente. El proceso de granulación de fusión caliente de la presente invención comprende mezclar el mesilato de nelfinavir y el copolímero, y calentar la mezcla a una temperatura desde la temperatura del punto de fusión del copolímero hasta por debajo de la temperatura de descomposición del mesilato de

20

nelfinavir. El proceso de granulación de fusión caliente resulta en una granulación de una mezcla que comprende gránulos del fármaco incrustados en el copolímero. La mezcla calentada se mezcla hasta que se obtengan la fusión de tales gránulos. Preferiblemente, la mezcla se calienta hasta una temperatura en la que el mesilato de nelfinavir permanezca en forma sólida en la mezcla de mesilato de nelfinavir-copolímero. Se puede usar una mezcladora cubierta o una extrusora de fusión caliente para preparar un granulado de fusión.

Se pueden incluir uno o más excipientes en la mezcla del mesilato de nelfinavir y copolímero. El excipiente se puede seleccionar del grupo de estabilizantes, agentes humectantes, aglutinantes, disgregantes, diluyentes y solubilizantes. Ejemplos de aditivos para incluirlos en la mezcla de mesilato de nelfinavir-copolímero son povidona, polietilenglicol, y ésteres de polioxietileno sorbitano de ácidos grasos de C₈-C₁₈, (por ejemplo, Tween® 20, Tween® 60, y Tween® 80), etc. La amalgama calentada se mezcla y se forman los gránulos de fusión, resultando así en un granulado de fusión que incluye uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El granulado de fusión puede entonces ser molturado y mezclado con uno o más excipientes farmacéuticos. El excipiente añadido a la mezcla de molturación se puede seleccionar del grupo de lubricantes, disgregantes y diluyentes. El excipiente farmacéutico puede ser, por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato magnésico, etc.

El proceso de granulación de fusión caliente de la presente invención comprende la granulación de fusión caliente de nelfinavir con un copolímero sintético, en bloque no iónico, de óxido de etileno y óxido de propileno soluble en agua y farmacéuticamente aceptable, el copolímero tiene un punto de fusión de al menos 40°C, a una temperatura desde la temperatura del punto de fusión del copolímero hasta por debajo de la temperatura de descomposición del mesilato de nelfinavir. Preferiblemente, la temperatura es desde 50°C a 85°C, con la condición que la temperatura se encuentre al menos en la temperatura del punto de fusión del copolímero. La granulación de fusión, preparada con o sin cualquier excipiente farmacéutico adicional, es entonces procesada dentro de una forma de dosificación oral unitaria sólida.

Para la preparación de comprimidos, la granulación de fusión se puede procesar en una forma de dosificación oral unitaria sólida mediante molturación, lubricación, compresión (formación de comprimidos), y, normalmente, recubrimiento con capa acuosa.

En una realización de la presente invención, los comprimidos se preparan tal como sigue:

- a) mezcla del mesilato de nelfinavir amorfo en una cantidad desde 400 mg a 700 mg (calculado en forma de base libre) por dosis unitaria con el copolímero de la invención en una cantidad desde el 40% a 65% en peso del mesilato de nelfinavir;
- b) mezcla de la amalgama de polvos del paso (a) en una

37
35
j

- granuladora de elevada cizalla recubierta a $60^{\circ} \pm 10^{\circ} \text{C}$ con la condición que la temperatura sea al menos la temperatura del punto de fusión del copolímero, o en una extrusora de fusión caliente recubierta a $80^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{C}$, hasta que se obtienen los gránulos de fusión; enfriar el granulado de fusión a temperatura ambiente;
- 5 c) molturar el granulado del paso (b) en un polvo fino;
- d) mezclar el granulado del paso (c) con otros diluyentes de comprimidos adecuados, tales como almidón de maíz y celulosa microcristalina;
- 10 e) lubricar el granulado del paso (d) con un lubricante adecuado, tal como estearato magnésico;
- f) comprimir la mezcla final del paso (e) en una máquina de comprimidos;
- 15 g) recubrir con una capa acuosa el comprimido del paso (f).

Una forma de dosificación farmacéutica de la invención, se puede preparar alternativamente mediante extrusión de fusión caliente. La extrusión de fusión caliente se puede usar para elaborar comprimidos moldeados.

20

Las formas de dosis unitarias orales sólidas pueden ser un comprimido, cápsula o comprimido oblongo. La composición farmacéutica puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo de estabilizantes, agentes humectantes, aglutinantes, disgregantes, diluyentes, solubilizantes y lubricantes. Por ejemplo, el excipiente puede ser celulosa microcristalina, al-

25

38
36

midón de maíz, estearato magnésico, povidona, polietilenglicol, y ésteres de polioxietileno sorbitano de ácidos grasos de C₈-C₁₈ (por ejemplo, Tween® 20, Tween® 60 y Tween® 80), etc.

5

EJEMPLOS

Ejemplo I: Comprimidos de 250 mg de mesilato de nelfinavir (Formulación comercializada)

Los comprimidos comerciales Viracept® se usaron en el presente Ejemplo.

10

Ejemplo II: comprimido de 625 mg del mesilato de nelfinavir

Composición	mg/comprimido
Mesilato de nelfinavir	730,625*
Crospovidona	240,000
Silicato de calcio	217,375
Agua purificada	c.s.**
Estearato magnésico	12,000
Peso de comprimido	1200,000,

*Equivalente a 625 mg de la base libre de Nelfinavir

**Eliminado durante el proceso

La formulación del comprimido del Ejemplo II se elaboró mediante un proceso convencional de granulación húmeda acuoso.

15

Ejemplo III: Comprimido de 625 mg de mesilato de nelfinavir

Composición	mg/comprimido
Mesilato de nelfinavir	730,625*
Crospovidona	100,000
Fosfato cálcico dibásico, Anhidro	169,375

39
37

Agua purificada	c.s.**
Estearato magnésico	10,000
Peso del comprimido	1010,000

*Equivalente a 625 mg de la base libre de Nelfinavir

**Eliminado durante el proceso

La formulación del comprimido del Ejemplo III se elaboró mediante un proceso de granulación húmeda acuoso convencional.

Ejemplo IV: Comprimido de 625 mg de mesilato de nelfinavir de la Invención

Composición	mg/comprimido
Núcleo:	
Mesilato de Nelfinavir	730,625*
Poloxámero 188 (Lutrol [®] F68)	394,375**
Almidón de maíz	60,000
Estearato magnésico	7,000
Peso del núcleo	1192,000
Capa de recubrimiento:	
HPMC 2910 - 6 cps	7,341
Pharmacoat 603	10,500
Talco	5,969
Dióxido de Titanio	5,682
Óxido de hierro rojo	0,048
Óxido de hierro amarillo	0,048
Aquacoat ECD-30	5,987***
Triacetina	2,425
Agua purificada	138,030****
Peso total	1230,000

40
38
51

*Equivalente a 625 mg de la base libre de Nelfinavir

**Aproximadamente 54% p/p del mesilato de Nelfinavir

***Basado en el contenido sólido-base seco de una suspensión del 30%

5 ****Eliminado durante el proceso; esta cantidad de agua no incluye la cantidad de agua presente en Aquacoat ECD-30

La formulación del comprimido del Ejemplo IV se elabora usando un proceso de granulación de fusión caliente,
10 tal como sigue:

Paso 1) El mesilato de nelfinavir y Lutrol® F68 se mezclaron en una granuladora de elevada cizalla recubierta, con una temperatura establecida a $25^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 5 minutos usando un impulsor a baja velocidad y una picadora a baja
15 velocidad.

Paso 2) La temperatura de dentro de la camisa se subió a $60^{\circ}\pm 10^{\circ}\text{C}$ con la salvedad que la temperatura fue al menos la temperatura del punto de fusión del Lutrol® F68, mientras que la mezcla del polvo de mezcla (paso 1) en la granuladora de elevada cizalla fue continua usando un impulsor a
20 baja velocidad y una picadora a baja velocidad hasta que se obtuvo una granulación adecuada, en ese momento el impulsor y la picadora se apagaron.

Paso 3) El calor de la camisa se apagó. El producto se enfrió a temperatura ambiente pasando agua corriente
25 ($25^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$) por el recipiente de la camisa, con encendidos intermitentes a baja velocidad del impulsor y de la picadora.

Paso 4) La granulación del paso 3 se pasó a través de un molturador.

Paso 5) Aproximadamente el 50% de la granulación molida del Paso 4 se puso en una mezcladora en V. Se añadieron estea-
5 rato magnésico y almidón de maíz (pasados a través de una pantalla tamizadora de acero inoxidable #30) en el mezclador. El remanente del granulado molido del paso 4 se añadió al mezclador y se mezcló durante 8 minutos.

Paso 6) El granulado del paso 5 se comprimió en un compri-
10 mido que contenía mesilato de nelfinavir, 625 mg (como base libre).

Paso 7) La suspensión de recubrimiento se preparó como si-
gue: en un contenedor de acero inoxidable, se dispersaron triacetina y Aquacoat ECD-30 en agua pura usando un mezcla-
15 dor impulsor, mezclando durante 45 minutos. Se añadieron y se dispersaron lentamente HPMC 2910-6 cps, Pharmacoat 603, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo, mientras se mezclaban vigorosamente para evitar la intrusión de aire. La mezcla fue continua durante
20 otros 60 minutos o hasta que una suspensión uniforme se obtuvo.

Paso 8) Los núcleos del paso 6 se situaron en una cazuela cubierta perforada. Se calentaron con aire calentado a $50^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ con encendidos intermitentes hasta que la tempera-
25 tura de salida del aire alcanzó los $38^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$.

Paso 9) La temperatura del aire de entrada se incrementó a $60^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$. Los núcleos del paso 8 se rociaron con la suspensión de recubrimiento del paso 7, se agitaron continuamen-

te, usando un sistema de rociado de aire y manteniendo la temperatura de salida a $38^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$. Se aplicó la película de recubrimiento, de 38 mg por comprimido (rango 35-41 mg en una base seca).

- 5 Paso 10) La temperatura del aire de entrada se redujo a $40^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ y los comprimidos recubiertos se secaron hasta que la pérdida de sequedad en los comprimidos a 90°C fue inferior a 1,8%. El calor se paró y los comprimidos se enfriaron a temperatura ambiente por corrimiento lento ocasional.

10 Ejemplo V: Comprimido de 625 mg de mesilato de nelfinavir de la invención

Composición	mg/comprimido
Núcleo:	
Mesilato de nelfinavir	730,625*
Poloxámero 188 (Lutrol® F68)	394,375**
Celulosa Microcristalina	40,000
Almidón de Maíz	20,000
Estearato magnésico	7,000
Peso del núcleo	1192,000
Capa de recubrimiento:	
HPMC 2910 - 6 cps	13,140
Talco	4,085
Dióxido de titanio	4,084
Azul de FD&C #2	0,591
Aquacoat ECD-30	4,400***
Triacetina	1,700
Agua Purificada	117,290****
Peso Total	1220,000

*Equivalente a 625 mg de base libre de Nelfinavir

**Aproximadamente 54% p/p de mesilato de nelfinavir

***Basado en el contenido sólido-base seco de una suspensión del 30%

5 ****Eliminado durante el proceso; esta cantidad de agua no incluye la cantidad de agua presente en Aquacoat ECD-30

El método de granulación por fusión descrito en el Ejemplo IV se utilizó para las cantidades de composición mostradas en la tabla anterior al presente ejemplo. Las diferencias en el recubrimiento del comprimido está reflejado en los siguientes pasos numerados de 7 a 9 que reemplazan los pasos 7 y 9 del Ejemplo IV.

La suspensión de recubrimiento se preparó como sigue:
15 en un contenedor de acero inoxidable, se dispersaron triacetina y Aquacoat ECD-30 en agua pura usando un mezclador impulsor, mezclando durante 45 minutos. Se añadieron y se dispersaron lentamente HPMC 2910-6 cps, talco, dióxido de titanio, y azul de FD&C #2, mientras se mezclaban vigorosamente para evitar la intrusión de aire. La mezcla fue continua durante otros 60 minutos o hasta que se obtuvo una suspensión uniforme.

La temperatura del aire de entrada se incrementó a $60^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$. Los núcleos del paso 8 se rociaron con la suspensión de recubrimiento del paso 7, se agitaron continuamente, usando un sistema de rociado de aire y manteniendo la temperatura de salida a $38^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$. Se aplicó la película de recubrimiento, de 28 mg por comprimido (rango 25-31 mg en

una base seca).

Ejemplo VI: Comprimido de 625 mg de mesilato de nelfinavir

Composición	mg/comprimido
Mesilato de Nelfinavir	730,625*
Poloxámero 188 (Lutrol® F68)	182,656**
Almidón de maíz	102,616
Estearato magnésico	10,262
Peso del Comprimido	1026,159

*Equivalente a 625 mg de base libre de Nelfinavir

**Aproximadamente 25% p/p de Mesilato de Nelfinavir

5 La formulación del comprimido del Ejemplo VI se produjo por granulación de fusión caliente, como sigue:

El mesilato de nelfinavir y el Lutrol® F68 se mezclaron en un mezclador durante 10 minutos.

10 El polvo de mezcla del paso 1 se añadió a una extrusora de fusión caliente recubierta ajustada a $80^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{C}$ mientras se mezcla vigorosamente hasta que se obtuvo una mezcla uniforme.

Los pasos 3 a 6 del Ejemplo IV se siguieron como los pasos 3 a 6 del siguiente ejemplo.

15 Ejemplo VII: Comprimido de 625 mg de mesilato de nelfinavir

Composición	mg/comprimido
Mesilato de Nelfinavir	730,625*
Poloxámero 188 (Lutrol® F68)	243,542**
Almidón de maíz	109,457
Estearato magnésico	10,946
Peso de Comprimido	1094,570

*Equivalente a 625 mg de base libre de Nelfinavir

45
43

****Aproximadamente 33% p/p de Mesilato de Nelfinavir**

El mismo procedimiento de granulación de fusión caliente se siguió como se describe en el Ejemplo VI.

Ejemplo VIII: Comprimido de 625 mg de mesilato de nelfinavir de la Invención

Composición	mg/comprimido
Mesilato de Nelfinavir	730,625*
Poloxámero 188 (Lutrol® F68)	343,824**
Almidón de maíz	120,725
Estearato magnésico	12,073
Peso del Comprimido	1207,247

*Equivalente a 625 mg de base libre de Nelfinavir

****Aproximadamente 47% p/p de Mesilato de Nelfinavir**

El mismo procedimiento de granulación de fusión caliente se siguió como se describe en el Ejemplo VI.

Ejemplo IX: Comprimido de 625 mg de mesilato de nelfinavir de la invención

Composición	mg/comprimido
Mesilato de Nelfinavir	730,625*
Poloxámero 188 (Lutrol® F68)	443,215**
Almidón de maíz	131,892
Estearato magnésico	13,189
Peso del Comprimido	1318,921

*Equivalente a 625 mg de base libre de Nelfinavir

****Aproximadamente 61% p/p de Mesilato de Nelfinavir**

El mismo procedimiento de granulación de fusión caliente se siguió como se describe en el Ejemplo VI.

Ejemplo X: Prueba de Disolución

Los comprimidos con mesilato de nelfinavir (Ejemplos I-IX) se evaluaron para disolución en 900 mL de 0,1N de una solución de ácido clorhídrico equilibrada a $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ usando un método de paleta (USP Aparato 2) a 50 rpm. Se tomaron
5 alícuotas de la muestra a diferentes intervalos de tiempo y analizados por espectrofotometría UV.

La Figura 1 presenta datos de disolución de formulaciones de comprimidos de 625 mg de mesilato de nelfinavir que no contienen el copolímero en bloque de la presente
10 invención (Ejemplos II y III) comparados con las formulaciones de los comprimidos en mercado de 250 mg (Ejemplo I). Los datos de disolución de los comprimidos de 625 mg de mesilato de nelfinavir sin copolímero de bloqueo (Ejemplos II y III) fueron significativamente más bajos y menos com-
15 pletos que para las formulaciones de los comprimidos de 250 mg del mercado (Ejemplo I). Las formulaciones de comprimidos de los Ejemplos II y III contienen excipientes convencionales y se produjeron mediante un proceso de granulación húmeda acuoso convencional.

Tal como se muestra en la Figura 2, los resultados de la evaluación de la disolución indican que los datos de disolución de los comprimidos de 625 mg de mesilato de nelfinavir de acuerdo con la invención (Ejemplos IV y V) fueron significativamente más rápidos y totalmente completos
25 comparados con los datos de disolución de los comprimidos de 625 mg de mesilato de nelfinavir que se prepararon usando excipientes farmacéuticamente convencionales y un proceso de granulación húmeda acuoso convencional (Ejemplos II y

III).

Los datos de disolución de los comprimidos de los Ejemplos VI a IX se muestran en la Figura 3. Los resultados indican que la concentración del copolímero en bloque desarrolla un papel significativo respecto a la tasa y totalidad de la disolución del mesilato de Nelfinavir. Los ejemplos VI y VII contienen Poloxámero 188 en una cantidad de 25% y 33% en peso de mesilato de Nelfinavir, respectivamente. Los Ejemplos VIII y IX, que contienen Poloxámero 188 en una cantidad de 47%, y 61% en peso de mesilato de Nelfinavir, respectivamente, mostraron una liberación más rápida y más completa.

Ejemplo XI: Ensayo farmacocinético

Las formulaciones del mercado de comprimidos de 250 mg de mesilato de nelfinavir (Ejemplo I) y los comprimidos de 625 mg de mesilato de nelfinavir 625 de la invención (Ejemplo IV) se les evaluó su biodisponibilidad en el hombre. A cada sujeto se le administró un número de comprimidos de la formulación dada con un total de 1250 mg de mesilato de nelfinavir (calculado en forma de base libre): En este estudio, se tomaron 13 muestras de sangre para cada dato farmacocinético, esto es antes de la dosis, y 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, y 24 horas después de la administración del fármaco. Las muestras de sangre venosa de aproximadamente 5 ml se recogieron en tubos heparinizados. El plasma se separó por centrifugación a 1500 g y 4°C durante 10 minutos, en 60 minutos tras la toma de sangre. Las muestras de plasma a continuación se guardaron a -20°C has-

48
46

ta su análisis. El contenido en Nelfinavir de las muestras de plasma se determinó por cromatografía líquida- espectrometría de masas tándem (LC-MS/MS). El límite de la cuantificación fue de 4 ng/ml.

5 Los datos de concentración en plasma versus tiempo se usaron para la estimación de parámetros farmacocinéticos. Los métodos estándar no compartimentales se aplicaron usando el programa WinNonlin 3.1. El tiempo de la muestra de antes de la dosis se fijó como el dato a tiempo cero y los
10 tiempos de las muestras tras la dosis se usaron como tiempos reales. Se estimaron los siguientes parámetros:

C_{max} , concentración máxima en plasma observada

t_{max} , tiempo de la concentración máxima en plasma observada

15 AUC_{0-24h} , calculada usando los modelos computacionales de WinNonlin para las AUCs parciales y el modelo trapezoidal lineal

AUC_{0-inf} , calculado por $AUC_{ult} + ((C_{ult})/k)$, donde fue posible una valoración de k (constante de la tasa de elimi-
20 nación terminal)

$t_{1/2}$, tiempo de vida media terminal, calculado por $\ln(2)/k$, donde fue posible una valoración de k

Los resultados de esta evaluación de la biodisponibilidad se muestran en la Tabla I posterior.

25

49
47

Tabla I: Resumen de los parámetros farmacocinéticos tras la administración de 1250 mg de mesilato de nelfinavir (en forma de base libre)*: 2 x comprimidos de 625 mg de la invención (Ejemplo IV) comparado con 5 comprimidos de 250 mg de la formulación del mercado (Ejemplo I)

Parámetro (Unidad)	Nelfinavir 1250 mg (basado en la base libre)	
	Ejemplo I	Ejemplo IV
	N = 12	N = 12
AUC ₀₋₂₄ (x 10 ³ hr ng/mL)		
Mediana (Min - Máx)	43,5 (21,1 - 89,7)	37,0 (27,5 - 73,2)
Media	44,4	42,3
Media geométrica	41,8	40,0
CV%	38,6	37,4
C _{max} (ng/mL)		
Mediana (Min - Máx)	5275 (2520 - 9590)	4585 (3680 - 8450)
Media	5248	5200
Media geométrica	4971	5042
CV%	34,9	27,7
t _{max} (hr)		
Mediana (Min - Máx)	4,0 (3,0 - 6,0)	4,0 (2,0 - 6,0)
Media	4,1	4,0
CV%	26,5%	35,4%
AUC _{0-inf} (x 10 ³ hr ng/mL)		
Mediana (Min - Máx)	45,3 (21,7 - 98,2)	37,8 (28,5 - 77,7)
Media	46,5	43,7

So
48

Media geométrica	43,5	41,1
CV%	41,2%	39,7%
t _{1/2} (hr)		
Mediana (Min - Máx)	4,4 (3,3 - 6,8)	3,9 (3,0 - 5,7)
Media	4,5	3,9
Media harmónica	4,3	3,8
CV%	24,9%	22,0%

*con comida

Los datos mostrados en la Tabla I y representados en la Figura 4 indican que la biodisponibilidad en el hombre de 2 comprimidos de 625 mg de mesilato de nelfinavir de la invención (Ejemplo IV), era comparable a la de 5 comprimidos de 250 mg de la formulación del mercado (Ejemplo I), cuando se administraba con comida. La presente invención proporciona de forma ventajosa composiciones farmacéuticas orales unitarias sólidas de mayor dosis de mesilato de nelfinavir con una disolución y biodisponibilidad satisfactorias.

S4
49

Reivindicaciones

1. Una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida del mesilato de nelfinavir amorfo que comprende mesilato de nelfinavir amorfo, y un copolímero en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, sintético, no iónico, soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, dicho copolímero tiene un punto de fusión de al menos 40°C.
2. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho copolímero está presente desde un 40% a un 65% en peso del Mesilato de Nelfinavir.
3. La forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde dicho copolímero tiene un punto de fusión de 40°C a 60°C.
4. La forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho copolímero tiene un valor de HLB a 25°C de al menos 14 .
5. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho copolímero tiene un valor de HLB a 25°C de 14 a 29 .
6. La forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho copolímero tiene un contenido en óxido de etileno de al menos un 70 % en peso.
7. La forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, con un contenido de mesilato de Nelfinavir, calculado como base de nelfinavir de 400 mg a 700 mg.
8. La forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende un excipiente

82
50
/

farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en estabilizantes, agentes humectantes, aglutinantes, disgregantes, diluyentes, solubilizantes, y lubricantes.

9. La forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, que es un comprimido, una cápsula o un comprimido oblongo.

10. Un proceso para la elaboración de una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo los pasos de:

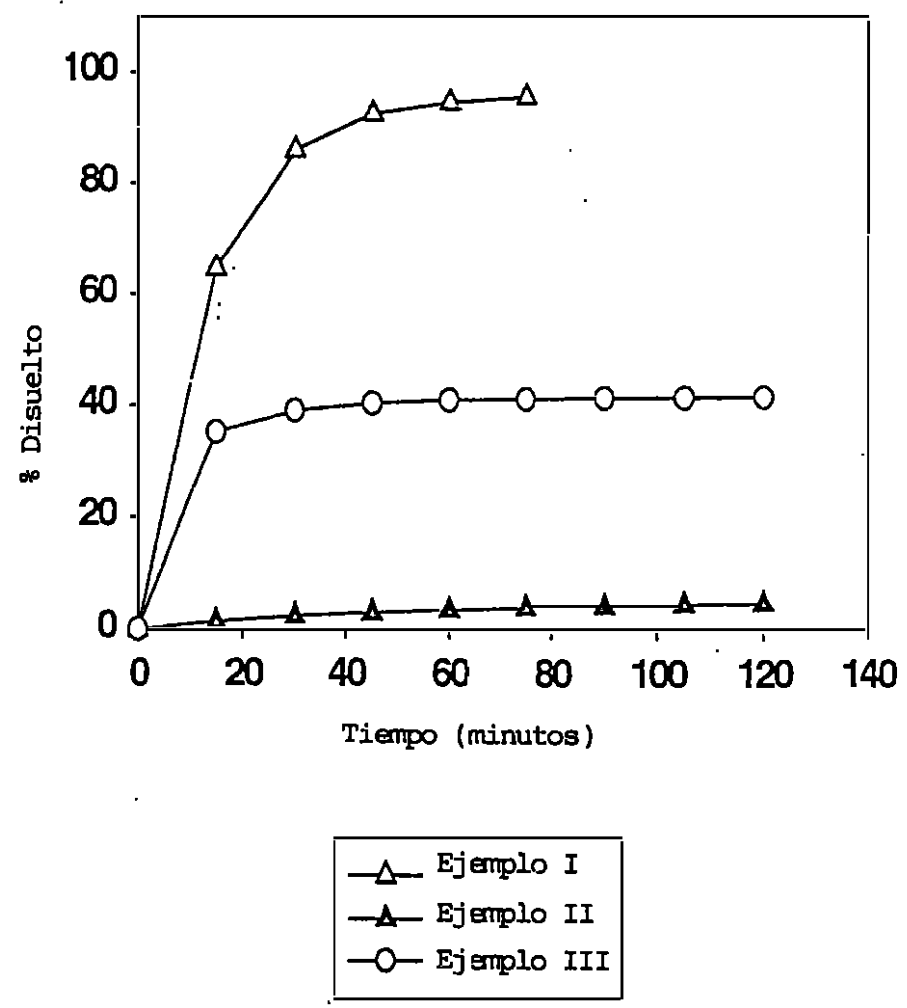
- 10 (a) Calentar una mezcla que comprenda el mesilato de nelfinavir amorfo y el copolímero en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, sintético, no iónico, soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, teniendo dicho copolímero un punto de fusión de al menos 40°C,
- 15 a una temperatura desde alrededor del punto de fusión del copolímero hasta por debajo de la temperatura de descomposición del mesilato de Nelfinavir,
- (b) mezclar la amalgama para formar un granulado de fusión, y
- 20 (c) procesar el granulado de fusión en dicha forma de dosificación de Mesilato de Nelfinavir amorfo.

11. Una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia.

25 12. Una forma de dosificación oral unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el VIH.

1/4

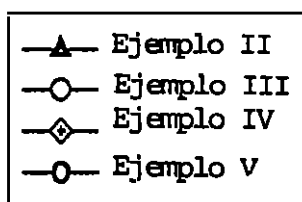
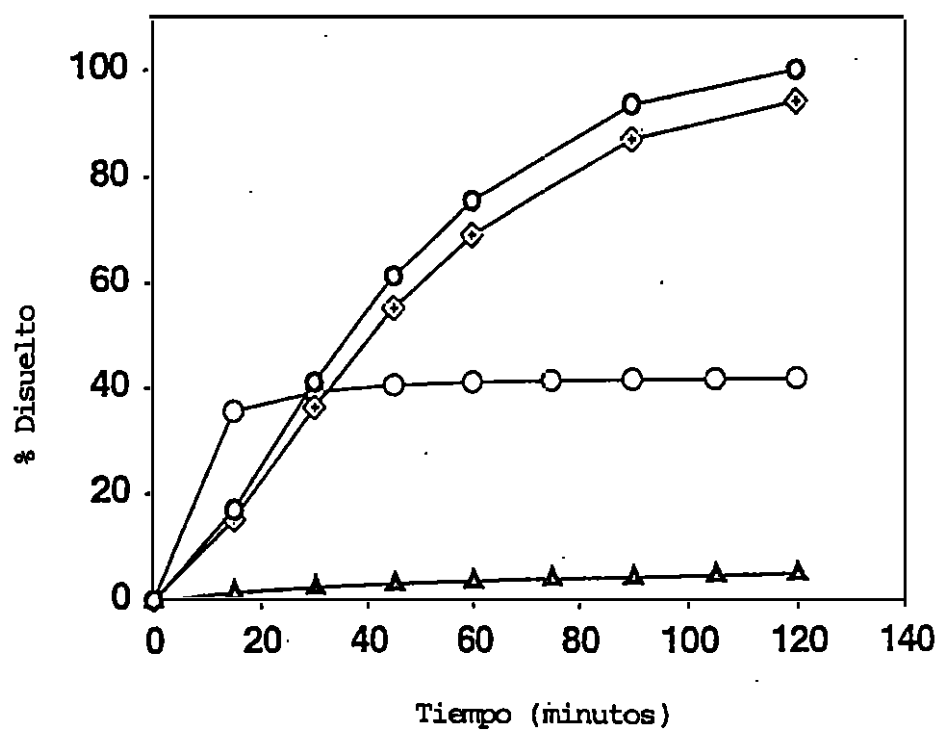
FIGURA 1



S4
S2

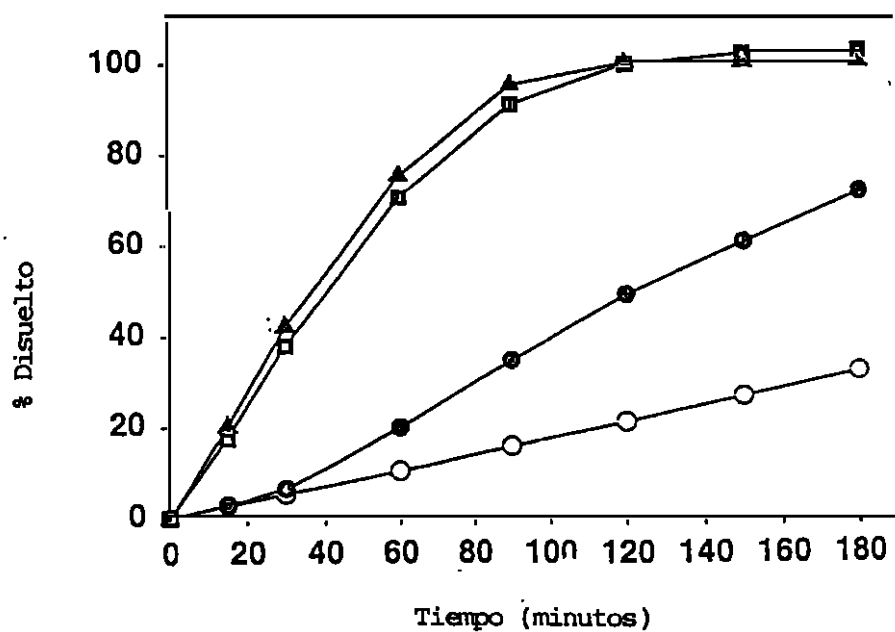
2/4

FIGURA 2

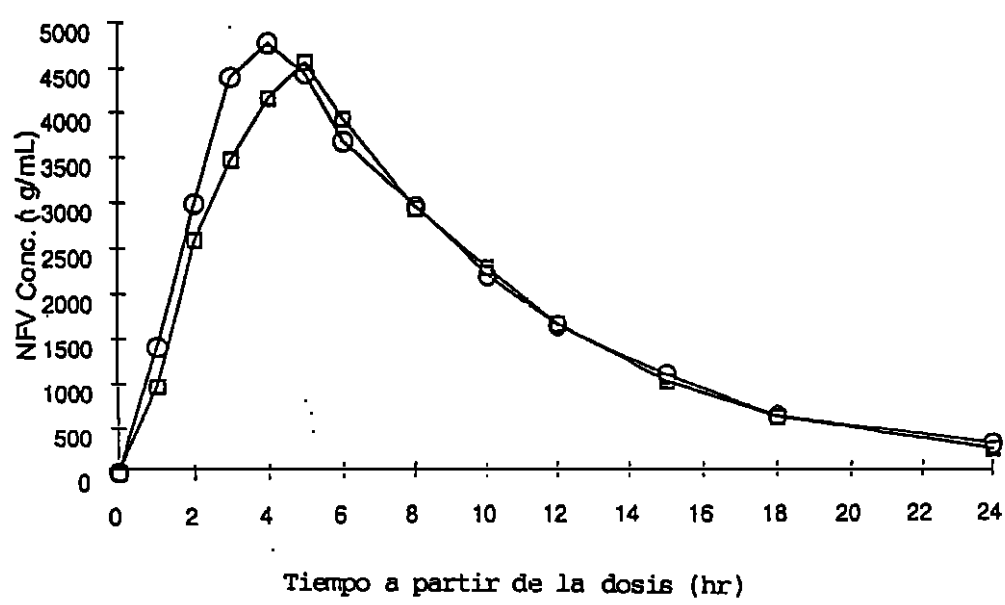


3/4

FIGURA 3



- 25% (Ejemplo VI)
- 33% (Ejemplo VII)
- 47% (Ejemplo VIII)
- ▲— 61% (Ejemplo IX)



- Ejemplo I
- Ejemplo IV

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 11
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 11
- ♦ Descripción de la invención ☒ 127
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒ 153
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 12

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Eduardo Narro
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia