

CAJA 669



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019306-A-00000-0000

Fecha: 2011-11-17 14:37:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 43

SOLICITUD

PATENTE DE INVEN

06-19306A

21. EXPEDIENTE No. 06-019.306A

54.TITULO "FORMA DE DÓISIS FARMACÉUTICA SÓLIDA"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61 K 31/00

71. SOLICITANTE ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO ABBOTT PARK, ESTADO DE ILLINOIS,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C.

(FORMA P 10)

/75



No. 06-019306-A-00000-0000

Fecha: 2011-11-17 14:37:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 06019306-00000000 Folios: 43
 Fecha (AEB): 2025-02-27 17:04:18
 Trámite: 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-03-2006

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ABBOTT LABORATORIES

Dirección: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Illinois, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 8089701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ROSENBERG Joerg; REINHOLD Ulrich; LIEPOLD Bernd; DERNDL Gunther; BREITENBACH Jörg; ALANI Laman y GHOSH Soumojeet.

Dirección: Bruchstrasse 29, 67156 Ellenstadt; Hilgardstrasse 18, 67346 Speyer; U1, 8/Mannheim 68161 Mannheim; Am Dörrling 7, 67273 Hertzheim; Hans Sachs Ring 85a, 68199 Mannheim; 4812 Merchant Square, Lansdale, PA 19448 y 48826 Central Park Drive, Canton, MI 48188.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Estados Unidos de América

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/027403

Fecha: 23/08/04

Publicación Internacional No. WO 2005/039551 A2

Fecha: 08/05/05

⑥

Título (54)

"FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/00, A61P 31/18, A61M 9/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

28/08/03

10/650,178

⑨

Comprobante de Pago No. 08-9.624

Fecha: 08/02/06

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSION, DIVISIÓN Y FUSION DE SOLICITUDES
2000-14

①

SOLICITUD DE RENUNCIA:

☐

Conversión.

☒

División.

☐

Fusión.

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Registro de diseño Industrial.

☐

Esquemas de trazado para Circuitos Integrados.

②

SOLICITANTE

Nombre: ABBOTT LABORATORIES, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América.
Dirección: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, Estados Unidos de América.
Teléfono: 326-42-70 Fax: 606-97-01
E-mail: jlcc@lloredacamacho.com
Domicilio: Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América.

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º., Bogotá-Colombia
Teléfono: 326-42- Fax: 606-97-01
E-mail: jlcc@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.690.713 TP 53.215

④

CONVERSION

Expediente No.:

De:

A:

⑤

DIVISION

Expediente No. 06-019.306A

No. de divisionales: Una(1)

⑥

FUSION

Expediente No.:

Expediente No.:

⑦

Comprobante de pago No. 10-65.284

Fecha Agosto 10 de 2010

⑧

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☒

Poderes, si fuere el caso

☒

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

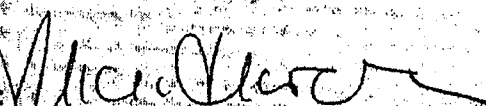
☒

Copia de la solicitud divisional.

⑨

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

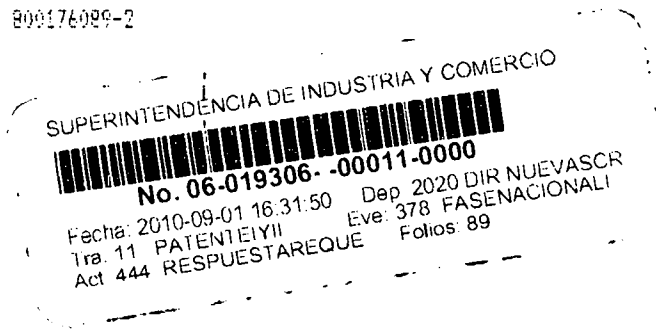
FIRMA:


C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 65,284
FECHA : AGOSTO 10 DE 2010



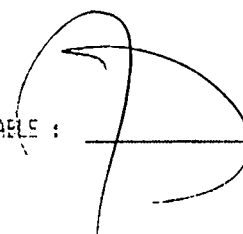
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LOCREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52797065	09/08/2010	33,544,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. ENTREGADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-07-29-362
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español, dado y firmado el 12 de julio de 2004.

(firma: ilegible)

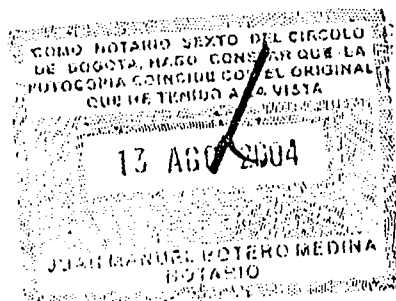
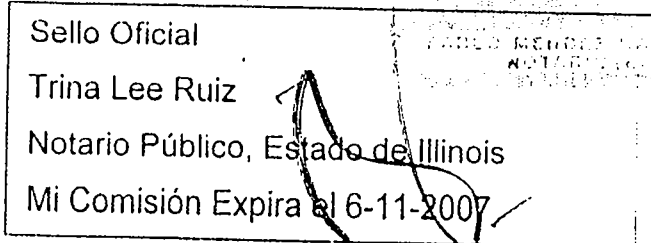
Laura J. Schumacher ✓

Vicepresidente, Secretaria y Asesora General Suplente ✓

Certificado Notarial (Sociedad), documento escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Notario Público



5

Estado de Illinois
Secretario de Estado
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Trina Lee Ruiz
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Springfield, Illinois
6. el 20 de julio de 2004
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S04VB11001
9. Sello/Estampilla
10. Firma: ilegible

Sello del Estado de Illinois

Jesse White

Secretario de Estado

Estado de Illinois

27 AGO 2004

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 29 de julio de 2004,
en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO TESTIGO DEL CIRCULO
DE NOTARIOS DEL ESTADO DE ILLINOIS
FOTOCOPIA DE ESTE DOCUMENTO ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA
13 ABR 2004
2
JUAN MARCEL NOTARIO MEDINA
NOTARIO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

20 JUL 30 - 11:28

ms

JEFE DE LEGALIZACIONES
CONTADURIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

20 JUL 30 - 11:28

Anita Escobar

CONATEMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE PERA
LAS FUENTES INDICADAS

SE HAN SEÑALADO EN EL ORIGINAL
LOS CAMBIOS QUE SE HAN HECHO
EN LA COPIA QUE SE HA ENTREGADO
A LA COMISION

27 AGO 2004

COMO NOTARIO SEATO DEL CIRCULO
DE NOTARIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 AGO 2004

JUAN MANUEL NOTERO MEDINA
NOTARIO

Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América,

con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Dado y firmado el 12 de Julio de 2004

ABBOTT LABORATORIES, INC.
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-3100
U.S.A.
TEL: 708/486-7000
FAX: 708/486-7001
E-MAIL: ABBOTT@ABBOTT.COM

12 JUL 2004

ABBOTT LABORATORIES, INC.
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-3100
U.S.A.
TEL: 708/486-7000
FAX: 708/486-7001
E-MAIL: ABBOTT@ABBOTT.COM

The undersigned, **ABBOTT LABORATORIES**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois, United States of America,

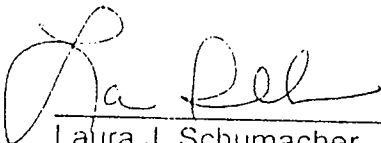
domiciled at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

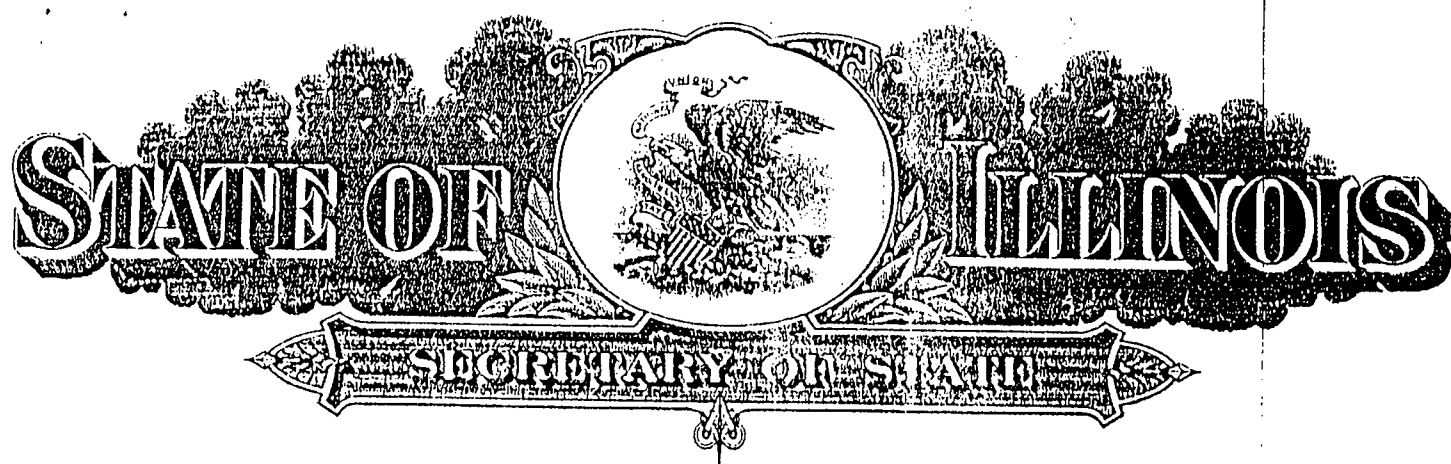
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12th day of July, 2004



Laura J. Schumacher
Vice President, Secretary and Deputy General Counsel


27 AGO 2004
FERNANDEZ HERNANDEZ
NOTARIO
15 JUL 2004
JUAN MANUEL ESTERGO MEDINA
NOTARIO



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. Country: United States of America
- This public document
- 2. has been signed by TRINA LEE RUIZ
- 3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
- 4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

- 5. Springfield, Illinois
- 6. JULY 20, 2004
- 7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. S04VB11001

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

27 AUG 2004
PABLO MENUEZ GARZA
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO LEYTO DEL CIRCULO
DE SUCCOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 AUG 2004
JUAN MANUEL COTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de
Hoy 12 de Julio de 2004, compareció
Laura J. Schumacher, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vice Presidenta, Secretaria y Asesora
de ABBOTT

LABORATORIES, la compañía nombrada en el
documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Illinois, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Abbott Park, Condado de Lake
Estado de Illinois, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social conforme a las leyes del Estado de
Illinois, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Chicago
Estado de Illinois, con fecha Sep. 12, 2003,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

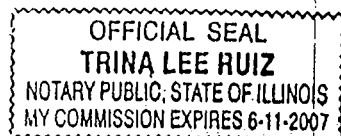
United States of America
State of (ss)
County of
On this 12th day of July, 2004,
personally
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Vice President
Secretary and Deputy
General Counsel of ABBOTT

LABORATORIES, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the State of Illinois, United
States of America, domiciled at the City of Abbott Park
County of Lake

State of Illinois, United States of America,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of the State of Illinois,
United States of America; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Chicago, State of Illinois, under date of
September 12, 2003, 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.

Trina Lee Ruiz



27 AUG 2004
PAULO MENDEZ GARCIA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEÑAL DEL CIRCULO
DE AGUADA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 AUG 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06-019.306 A		(51) Int Cl: A61K 31/00	
22) Fecha de solicitud: 27-02-06		(71) Solicitante(s) ABBOTT LABORATORIES	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	10/650,178	28-08-03	US
		(72) Inventor(es) ROSENBERG, Jörg; REINHOLD, Ulrich; LIEPOLD, Bernd; DERNDL, Gunther; BREITENBACH, Jörg; ALANI, Laman y GHOSH, Soumojeet.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28-03-06		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 06-05-05	
Fecha de presentación de la solicitud: 23-08-04		N° publicación: WO2005/039551 A2	
No. de solicitud PCT/US2004/027401			
(54) Titulo: FORMA DE DÓISIS FARMACÉUTICA SÓLIDA			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende ritonavir formulado en una dispersión sólida, donde dicha dispersión sólida comprende al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, y en donde cada uno de dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable tiene un Tg de al menos 50 °C, y en donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y el 85% en peso de la forma de dosis total de dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: **06-019.306 A**

(22) Fecha de solicitud: 27-02- 06

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/00

(71) Solicitante(s) **ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es) ROSENBERG, Jörg; REINHOLD, Ulrich; LIEPOLD, Bernd; DERNDL, Gunther; BREITENBACH, Jörg; ALANI, Laman y GHOSH, Soumojeet.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
10/650,178

(32) **Fecha**
28-08-03

(33) **País**
US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28-03-06

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **06-05-05**

Fecha de presentación de la solicitud: **23-08-04**

N° publicación: **WO2005/039551 A2**

No. de solicitud **PCT/US2004/027401**

(54) Título: **FORMA DE DÓISIS FARMACÉUTICA SÓLIDA**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

2) N° de solicitud: 06-019.306 A

(22) Fecha de solicitud: 27-02-06

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/00

(71) Solicitante(s) **ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es) ROSENBERG, Jörg; REINHOLD, Ulrich; LIEPOLD, Bernd; DERNDL, Gunther; BREITENBACH, Jörg; ALANI, Laman y GHOSH, Soumojeet.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*
10/650,178

(32) **Fecha**
28-08-03

(33) **País**
US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28-03-06

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **23-08-04**

No. De solicitud **PCT/US2004/027401**

(87) **Publicación internacional:**

Fecha: 06-05-05

No. Publicación : **WO2005/039551 A2**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: **FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA**

(57) Resumen:

Definición número 1:

la forma de dosis farmacéutica sólida que comprende ritonavir formulado en una dispersión sólida, donde dicha dispersión sólida comprende al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, y en donde cada uno de dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable tiene un Tg de al menos 50 °C, y en donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y el 85% en peso de la forma de dosis total de dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.

FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revela una forma de dosis farmacéutica sólida que provee biodisponibilidad oral mejorada para inhibidores de proteasa de VIH. En particular, la forma de dosis comprende una dispersión sólida de al menos un inhibidor de proteasa de VIH y al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, teniendo dicho polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable una Tg de al menos aproximadamente 50°C. Preferiblemente, el surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10.

FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA

La presente invención está dirigida a una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende al menos un inhibidor de la proteasa de VIH, y un proceso para preparar la misma.

El virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es conocido por diferentes nombres, incluyendo virus II de T-linfocito (HTLV-III) o virus asociado con linfadenopatía (LAD) o virus relacionado con SIDA (ARV) o virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Hasta ahora se han identificado dos familias distintas, i.e., VIH-1 y VIH-2.

Una de las rutas críticas en un ciclo de vida retroviral es el procesamiento de precursores de poliproteína por la proteasa aspártica. Por ejemplo con el virus del VIH, la proteína gag-pol es procesada por la proteasa de VIH. Se requiere del procesamiento correcto de las poliproteínas precursoras por la proteasa aspártica para el ensamblaje de los viriones infecciosos, haciendo así a la proteasa aspártica un objetivo atractivo para la terapia antiviral. En particular para el tratamiento del VIH, la proteasa de VIH es un objetivo atractivo.

Una medida de la utilidad potencial de una forma de dosis oral de un agente farmacéutico es la biodisponibilidad observada después de la administración oral de la forma de dosis. Varios factores pueden afectar la biodisponibilidad de un fármaco cuando es administrado oralmente. Estos factores incluyen solubilidad acuosa, absorción de fármaco a través del tracto gastrointestinal, intensidad de dosificación de la dosis y efecto de primer paso. La solubilidad acuosa es uno de los más importantes de estos factores. Desafortunadamente, los compuestos que inhiben la proteasa de VIH típicamente se caracterizan por tener solubilidad acuosa pobre.

Por una variedad de razones, tales como conformidad de un paciente y enmascaramiento de sabor, una forma de dosis sólida es usualmente preferida sobre una forma de dosis líquida. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las formas de dosis sólidas de un fármaco proveen una biodisponibilidad menor que las soluciones orales del fármaco.

Han habido intentos para mejorar la biodisponibilidad proveída por las formas de dosis sólidas mediante la formación de soluciones sólidas del fármaco. El término "solución sólida" define un sistema en un estado sólido en donde el fármaco está molecularmente disperso a lo largo de una matrix de forma que el sistema es químicamente y físicamente uniforme u homogéneo totalmente. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes allí forman fácilmente soluciones líquidas cuando son contactados con un medio líquido tal como jugo gástrico. La fácil disolución puede ser atribuida al menos en parte al hecho que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina. Sin embargo, si la absorción de fármaco en el tracto gastrointestinal es lenta, el fármaco liberado de la solución sólida puede producir una alta supersaturación y precipitarse en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal.

Hay una necesidad continua por desarrollar formas de dosis sólidas mejoradas para inhibidores de proteasa de VIH que tengan biodisponibilidad oral adecuada y que no necesiten altos volúmenes de vehículo.

La presente invención provee una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende una dispersión sólida de al menos un inhibidor de proteasa de VIH en al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable. En una realización, el polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) de al menos aproximadamente 50°C.

El término "dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (como opuesto a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente está disperso uniformemente enteramente en el otro componente o componentes. Por ejemplo, el ingrediente activo o combinación de ingredientes activos está dispersa en una matriz contenida del polímero(s) soluble en agua farmacéuticamente aceptable y surfactante(s) farmacéuticamente aceptable. El término "dispersión sólida" abarca sistemas que tienen partículas pequeñas,

típicamente de menos de 1 μm de diámetro, de una fase dispersa en otra fase. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es químicamente y físicamente uniforme u homogéneo en la totalidad, o consiste de una fase (como se define en termodinámica), tal dispersión sólida se llamará una "solución sólida" o una "solución vítrea". Una solución vítrea es un sistema homogéneo, sistema vítreo en el cual un soluto está disuelto en un solvente vítreo. Las soluciones vítreas y las soluciones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH son sistemas físicos preferidos. Estos sistemas no contienen ninguna cantidad significativa de ingredientes activos en su estado cristalino o microcristalino, como lo evidencia el análisis término (DSC) o el análisis de difracción de rayos X (WAXS).

En una realización de la presente invención, la forma de dosis farmacéutica que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% en peso de la forma de dosis total (preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso de la forma de dosis total) de un inhibidor de proteasa de VIH o una combinación de inhibidores de proteasa de VIH, de aproximadamente 50 a aproximadamente 85% en peso de la forma de dosis total (preferiblemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 80% en peso de la forma de dosis total) de un polímero soluble en agua (o cualquier combinación de tales polímeros), de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosis total (preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 15% en peso de la forma de dosis total) de surfactante (o combinación de surfactantes), y de aproximadamente 0 a aproximadamente 15% en peso de la forma de dosis total, de aditivos.

Los compuestos que inhiben la proteasa de VIH adecuados para uso en la presente invención incluyen por ejemplo, pero no se limitan a estos:

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino-1,6-difenil-3hidroxihexano (ritonavir);

(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; lopinavir);

N-(("R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida (indinavir);

N-ter-butil-decahidro-2-[2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparginil]amino]butil]-(4aS,8aS)-isoquinolin-3(S)-carboxamida (saquinavir);

5(S)-Boc-amino-4(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)fenilmetilhexanoil-(L)-Val-(L)-Phe-morfolin-4ilamida;

1-naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidin-4t-butilamida;

5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidin-4-butilamida;

[1S-[1R-(R-),2S*]]-N' [3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-quinolilcarbonil)amino]-butanodiamida;

amprenavir (VX-478); DMP-323; CMP-450; AG1343 (nelfinavir);

atazanavir (BMS 232, 632);

tipranavir;

palinavir;

TMC-114;

RO033-4649;

fosamprenavir (GW433908);

P-1946;

BMS 186,318; SC-55389a; BILA 1096 BV; y I-140690, o combinaciones de estos.

En una realización, el ritonavir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) es un inhibidor de proteasa de VIH que puede ser formulado en la forma de dosis de la invención. Este y otros compuestos así como los métodos para prepararlos están revelados en las Patentes U.S. Nos. 5,542,206 y 5,648,497, cuyas revelaciones están incorporadas aquí para referencia. En una realización adicional, la presente invención provee una forma de dosis en donde dicho inhibidor de proteasa de VIH es ritonavir o una combinación de ritonavir y al menos otro inhibidor de proteasa de VIH, mostrando la forma de dosis una AUC ajustada a dosis de concentración de plasma de ritonavir en perros, de al menos aproximadamente $9 \mu\text{g.h/ml/100 mg}$.

En otra realización, lopinavir (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) es un inhibidor de proteasa de VIH que puede ser formulado en la forma de dosis de la invención. Este y otros compuestos así como los métodos para prepararlos están identificados en la Patente U.S. No. 5,914,332 cuya revelación está incorporada aquí para referencia. En una realización adicional, la presente invención provee una forma de dosis en donde dicho inhibidor de proteasa de VIH es lopinavir o una combinación de lopinavir y al menos otro inhibidor de proteasa de VIH, mostrando la forma de dosis una AUC ajustada a dosis de concentración de plasma de lopinavir en perros, de al menos aproximadamente $20 \mu\text{g.h/ml/100 mg}$ (preferiblemente de al menos aproximadamente $22.5 \mu\text{g.h/ml/100 mg}$, lo más preferido de al menos aproximadamente $35 \mu\text{g.h/ml/100 mg}$).

En ya otra realización, el mesilato de nelfinavir (comercializado bajo el nombre comercial de Viracept por Agouron Pharmaceuticals, Inc., en La Jolla, CA), es un inhibidor de proteasa de VIH que puede ser formulado en la forma de dosis de la invención.

Las formas de dosis de la presente invención muestran un comportamiento de liberación y absorción que está caracterizado por AUC altamente alcanzable, C_{max} altamente alcanzable (máxima concentración de plasma) y bajo T_{max} (tiempo para alcanzar la máxima concentración de plasma).

En aún otra realización, la presente invención provee una forma de dosis en donde dicho inhibidor de proteasa de VIH es una combinación de ritonavir y lopinavir, mostrando la forma de dosis una AUC ajustada a dosis de concentración de plasma de ritonavir en perros, de al menos aproximadamente 9 $\mu\text{g.h/ml/100 mg}$ y una AUC ajustada a dosis de concentración de plasma de lopinavir en perros, de al menos aproximadamente 20 $\mu\text{g.h/ml/100 mg}$ (preferiblemente de al menos aproximadamente 22.5 $\mu\text{g.h/ml/100 mg}$, lo más preferido de al menos aproximadamente 35 $\mu\text{g.h/ml/100 mg}$).

El término "AUC" significa "Area bajo la curva" y se usa en su significado normal, i.e., como el área bajo la curva concentración de plasma-tiempo de 0 a 24 horas, en donde la forma de dosis ha sido administrada oralmente a perros (beagle) a condiciones de no ayuno. "Condición de no ayuno" significa que los perros reciben una ración diaria balanceada nutricionalmente durante el período de pre-prueba y el período de prueba total. La AUC tiene unidades de tiempos de concentración tiempo. Una vez los puntos de concentración-tiempo experimentales han sido determinados, la AUC puede ser calculada convenientemente, e.g., mediante un programa de computadora o mediante el método trapezoidal. Todos los datos de AUC de aquí fueron ajustados a la dosis al nivel de dosis de 100 mg. Para los propósitos de aquí, la AUC se determina dentro de un rango de dosis en donde la AUC aumenta proporcionalmente con la dosis. La administración de 50 mg de ritonavir o 200 mg de lopinavir, respectivamente, a perros, se considera adecuada para determinar los valores de AUC como se usan aquí.

Las formas de dosis de acuerdo con la invención se caracterizan por una estabilidad excelente y, en particular, muestran una resistencia alta contra la recristalización o descomposición del ingrediente(s) activo. Así, al almacenamiento por 6 semanas a 40°C y 75% de humedad (e.g., cuando es mantenido en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) sin desecante), las formas de dosis de acuerdo con la presente invención usualmente no muestran ninguna señal de cristalinidad (como lo evidencia la DSC o el análisis de WAXS) y contienen al menos aproximadamente 98% del contenido de ingrediente activo inicial (como lo evidencia el análisis de HPLC).

El término "surfactante farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí se refiere a un surfactante no iónico farmacéuticamente aceptable. En una realización, la forma de dosis comprende al menos un surfactante que tiene un valor de balance hidrofílico lipofílico (HLB) de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 9. El sistema de HLB (Fiedler, H.B., Encyclopedia of Excipients, 5 ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribuye valores numéricos a los surfactantes, recibiendo los valores más bajos de HLB las sustancias lipofílicas y recibiendo los valores más altos de HLB las sustancias hidrofílicas. Los surfactantes que tienen un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 adecuados para uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a los siguientes:

Alquil éteres de polioxietileno, e.g., lauril éter de polioxietileno (3), cetil éter de polioxietileno (5), estearil éter de polioxietileno (2), estearil éter de polioxietileno (5); alquilaril éteres de polioxietileno, e.g., nonilfenil éter de polioxietileno (2), nonilfenil éter de polioxietileno (3), nonilfenil éter de polioxietileno (4), octilfenil éter de polioxietileno (3).

Ésteres de ácidos grasos de polietilen glicol, e.g. PEG-200 monolaureato, PEG-200 dialureato, PEG-300 dialureato, PEG-400 dialureato; PEG-300 diestearato, PEG-300 dioleato;

Mono ésteres de ácidos grasos de alquilen glicol, e.g., propilenglicol monolaureato (Lauroglycol®);

Ésteres de ácidos grasos de sacarosa, e.g., monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaureato de sacarosa, dilaureato de sacarosa; o

Mono ésteres de ácido graso de sorbitan tales como mono laurato de sorbitan (Span® 20), monooleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan (Span® 40), o estearato de sorbitan, o

Mezclas de uno o más de los mismos.

Se prefieren los mono ésteres de ácido graso de sorbitan, siendo particularmente preferidos el mono laureato de sorbitan y monopalmitato de sorbitan.

Además del surfactante que tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, la forma de dosis puede comprender surfactantes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como derivados de aceite de ricino polioxietileno, e.g., polioxietilenglicerol triricinoleato o aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL; BASF, Corp.) o polioxietilenglicol oxiestearato como aceite de ricino hidrogenado polioxietilenglicol 40 (Cremophor® RH 40) o aceite de ricino hidrogenado polioxietilenglicol 60 (Cremophor® RH 60); o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como copolímeros de bloque polioxietileno polioxipropileno o polioxietilen polipropilenglicol, tales como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); o un éster de ácido graso de sorbitan polioxietileno (20), e.g., monooleato de sorbitan polioxietileno (20) (Tween® 80), monoestearato de sorbitan polioxietileno (20) (Tween® 60), monopalmitato de sorbitan polioxietileno (20) (Tween® 40), monolaureato de sorbitan polioxietileno (20) (Tween® 20),

Cuando se usan tales surfactantes adicionales, el surfactante que tiene un valor HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 generalmente cuanta en al menos aproximadamente 50% en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 60% en peso, de la cantidad total de surfactante usado.

El polímero soluble en agua empleado en la presente invención tiene una Tg de al menos aproximadamente 50°C, preferiblemente al menos aproximadamente 60°C, lo más preferido de aproximadamente 80°C a aproximadamente 180°C. Los métodos para determinar los valores de Tg de los polímeros orgánicos se describen en "Introduction to Physical Science", 2ª edición por L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc. 1992. El valor de Tg puede calcularse como la suma promediada de los valores de Tg de homopolímeros derivados de cada monómero individual, i.e., que conforman el polímero: $T_g = \sum W_i X_i$ en donde W es el porcentaje en peso del monómero i en el polímero orgánico, y X es el valor de Tg para el

homopolímero derivado del monómero i. Los valores de Tg para homopolímeros puede toarse de "Polymer Handbook", 2ª edición por J. Brandrup y E.H. Immergut, Editores, publicado por John Wiley & Sons Inc., 1975.

Los polímeros solubles en agua que tienen una Tg como se definió anteriormente, permiten que la preparación de dispersiones sólidas sea mecánicamente estable y, dentro de rangos de temperatura comunes, suficientemente estable a la temperatura de forma que las dispersiones sólidas se pueden usar como formas de dosis sin procesamiento adicional, o ser compactadas a tabletas con solamente una pequeña cantidad de aditivos de tableteado.

El polímero soluble en agua comprendido en la forma de dosis es un polímero que tiene preferiblemente una viscosidad aparente, cuando se disuelve a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v), de aproximadamente 1 a aproximadamente 5000 mPa.s, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 700 mPa.s, y lo más preferido de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mPa.s. Los polímeros solubles en agua adecuados para uso en la presente invención incluyen por ejemplo, pero no se limitan a los siguientes:

Homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinil pirrolidona, e.g., polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinil pirrolidona y vinil acetato o vinil propionato,

Ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular acetato ftalato de celulosa e ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;

Óxidos de polialquileo de alto peso molecular tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

Poliacrilatos y polimetacrilatos tales como copolímeros de ácido metacrílico/etil acrilato, copolímeros de ácido metacrílico/metil metacrilato, copolímeros de butil metacrilato/2-dimetilaminoetil metacrilato, poli(hidroxialquil acrilatos), poli(hidroxialquil metacrilatos).

Poliacrilamidas,

Polímeros de vinil acetato tales como copolímeros de vinil acetato y ácido protónico, polivinil acetato parcialmente hidrolizado (también referido como "polivinil alcohol" parcialmente saponificado),

Polivinil alcohol,

Oligo y polisacáridos tales como carraginata, galactomannans y goma xantán, o mezclas de uno o más de los mismos.

De estos, se prefieren los homopolímeros o copolímeros de N-vinil pirrolidona, en particular un copolímero de N-vinil pirrolidona y vinil acetato. Un polímero particularmente preferido es un copolímero de aproximadamente 60% en peso del copolímero, N-vinil pirrolidona, y aproximadamente 40% en peso del copolímero, vinil acetato.

Las formas de dosis de la invención pueden contener al menos un aditivo convencional, tales como reguladores de flujo, agentes de masa (rellenos) y desintegrantes. En general, el aditivo está contenido en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 15% en peso con relación al peso de la forma de dosis.

Se pueden usar varios métodos para fabricar las formas de dosis sólidas de acuerdo con la invención. Estos métodos comprenden la preparación de una solución sólida del inhibidor de proteasa de VIH o la combinación de inhibidores de proteasa de VIH en una matriz del polímero soluble en agua y el surfactante, y la formación en la forma de tableta requerida. Alternativamente, el producto de solución sólida puede ser subdividido en gránulos, e.g., por trituración o molienda, y los gránulos pueden posteriormente ser compactados a tabletas.

Existen varias técnicas para preparar soluciones sólidas que incluyen fundido-extrusión, secado por aspersión y solución-evaporación, prefiriéndose el fundido-extrusión.

El proceso de fundido-extrusión comprende los pasos de preparar un fundido homogéneo del inhibidor de proteasa de VIH o la combinación de inhibidores de proteasa de VIH, el polímero soluble en agua y el surfactante, y enfriamiento del hasta que se solidifique. "Fundido" significa una transición a líquido o estado similar a la goma en el cual es posible que un componente se incorpore homogéneamente en el otro. Típicamente, un componente se fundirá y los otros componentes se disolverán en el fundido formando así una solución. El fundido usualmente involucra el calentamiento por encima del punto de reblandecimiento del polímero soluble en agua. La preparación del fundido puede tener lugar de una variedad de formas. El mezclado de componentes puede tener lugar, antes durante o después de la formación del fundido. Por ejemplo, los componentes pueden ser mezclados primero y luego fundidos, o mezclados simultáneamente y fundidos. Usualmente, el fundido es homogenizado con el fin de dispersar los ingredientes activos eficientemente. También, puede ser conveniente primero fundir el polímero soluble en agua y luego mezclar y homogenizar los ingredientes activos.

Usualmente, la temperatura del fundido está en el rango de aproximadamente 70 a aproximadamente 250°C, preferiblemente de aproximadamente 80 a aproximadamente 180°C, lo más preferido de aproximadamente 100 a aproximadamente 140°C.

Los ingredientes activos pueden se pueden emplear como tales o como una solución o dispersión en un solvente adecuado tal como alcoholes, hidrocarburos alifáticos o ésteres. Otro solvente que se puede usar es el dióxido de carbono líquido. El solvente es removido, e.g., evaporado, a la preparación del fundido.

Se pueden incluir varios aditivos en el fundido, por ejemplo reguladores de flujo tal como sílice coloidal; lubricantes, rellenos, desintegrantes, plastificantes, estabilizantes tales como antioxidantes, estabilizadores a la luz, limpiadores radicales, estabilizadores contra ataque microbiano.

El fundido y/o mezclado tiene lugar en un aparato adaptado para este propósito. Las particularmente adecuadas son las extrusoras o amasadoras. Extrusoras adecuadas incluyen extrusoras de tornillo simple, extrusoras de tornillo de engranaje, u otras extrusoras multitornillo, preferiblemente extrusoras de tornillos gemelos, que pueden ser co-rotatorias o contrarotatorias, y opcionalmente, estar equipadas con discos de amasamiento. Se apreciará que las temperaturas de trabajo también serán determinadas por el tipo de extrusora o el tipo de configuración dentro de la extrusora que se use. Parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la extrusora puede ser suministrada por elementos de calentamiento. Sin embargo, la fricción y corte del material en la extrusora también puede proveer una cantidad de energía a la mezcla y ayudar a la formación de un fundido homogéneo de los componentes.

El fundido varía de pastoso a viscoso. La formación del extruido se realiza convenientemente mediante una calandria con dos rodillos contrarotatorios con depresiones que coinciden mutuamente en sus superficies. Se puede lograr un amplio rango de formas de tabletas usando los rodillos con diferentes formas de depresiones. Alternativamente, el extruido es cortado en piezas, ya sea antes (cortado en caliente) o después de la solidificación (cortado en frío).

Opcionalmente, el producto de solución sólida resultante es molido o triturado a gránulos. Los gránulos pueden entonces ser compactados. Compactación significa un proceso por medio del cual una masa de polvo que comprende los gránulos es densificada a alta presión con el fin de obtener un compacto con baja porosidad, e.g., una tableta. La compresión de la masa de polvo se hace usualmente en una prensa de tableta, más específicamente en un dado de acero entre dos troqueles en movimiento. Cuando una forma de dosis sólida de la invención comprende una combinación de más de un inhibidor de proteasa de VIH (o una combinación de un inhibidor de proteasa de VIH con uno o más otros ingredientes activos), es, por supuesto, posible preparar separadamente los productos de solución sólida de los ingredientes activos individuales y mezclar los productos molidos o triturados antes de compactarlos.

Preferiblemente se usa al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes de masa (rellenos) y lubricantes, en la compactación de gránulos. Los desintegrantes promueven una desintegración rápida del compacto en el estómago y mantiene los gránulos que son liberados en forma separada entre ellos. Desintegrantes adecuados son polímeros reticulados tales como polivinil pirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa de sodio reticulada. Agentes de masa adecuados (también referidos como "rellenos") son seleccionados de lactosa, hidrógenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (Avicell®), silicatos, en particular dióxido de silicio, óxido de magnesio, talco, almidón de pata o maíz, isomalta, alcohol polivinílico.

Reguladores de flujo adecuados son seleccionados de sílice altamente dispersa (Aerosil®), y grasas animales o vegetales o ceras.

Se usa preferiblemente un lubricante en la compactación de gránulos. Lubricantes adecuados son seleccionados de polietilen glicol (e.g., que tenga un PM de 1000 a 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearil fumarato de sodio, y similares.

Se pueden usar varios otros aditivos, por ejemplo colorantes tales como colorantes azo, pigmentos orgánicos e inorgánicos tales como óxido de aluminio o dióxido de titanio, o colorantes de origen natural; estabilizantes tales como antioxidantes, estabilizadores a la luz, limpiadores radicales, estabilizantes contra ataque microbiano.

Las formas de dosis de acuerdo con la invención se pueden proveer como formas de dosis que consisten de varias capas, por ejemplo, tabletas laminadas o multicapa. Pueden estar en forma abierta o cerrada. Las "formas de dosis cerradas" son aquellas en las cuales una capa está completamente rodeada por al menos otra capa. Las formas multicapa tienen la ventaja que dos ingredientes activos que son incompatibles entre sí, pueden ser procesados, o que las características de liberación del ingrediente(s) activo pueden ser controladas. Por ejemplo, es posible proveer una dosis inicial incluyendo un ingrediente activo en una de las capas exteriores, y una dosis de mantenimiento incluyendo el ingrediente activo en la(s) capa(s) interiores. Los tipos de tabletas multicapa se pueden

producir comprimiendo dos o más capas de gránulos. Alternativamente, las formas de dosis multicapa pueden producirse mediante un proceso conocido como "coextrusión". En esencia, el proceso comprende la preparación de al menos dos composiciones fundidas diferentes como se explicó anteriormente, y pasar estas composiciones fundidas en un dado de coextrusión conjunto. La forma del dado de coextrusión depende de la forma de fármaco requerida. Por ejemplo, son adecuados dados con un espacio de dado plano, llamados dados de ranura, y dados con una ranura anular.

Con el fin de facilitar la ingesta de tal forma de dosis por un mamífero, es ventajoso dar una forma apropiada a la forma de dosis. Las tabletas grandes que pueden ser tragadas cómodamente son, por consiguiente, preferiblemente alargadas en lugar de forma redonda.

Un recubrimiento de película en la tableta contribuye además a la facilidad con la cual puede ser tragada. Un recubrimiento de película también mejora el sabor y provee una apariencia elegante. Si se desea, el recubrimiento de película puede ser un recubrimiento entérico. El recubrimiento de película usualmente incluye in material polimérico formador de película tal como hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede además comprender un plastificante, e.g., polietilen glicol, un surfactante, e.g., uno del tipo Tween®, y opcionalmente un pigmento, e.g., dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento de película también puede comprender talco como anti-adhesivo. El recubrimiento de película suma menos de aproximadamente 5% en peso de la forma de dosis.

La dosis exacta y frecuencia de administración depende de la condición particular que es tratada, la edad, peso y condición física general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica.

Las composiciones ejemplares de la presente invención para administración combinada de ritonavir/lopinavir se muestran en la Tabla 1 siguiente, y los valores están en % en peso.

Tabla 1.

Ritonavir	18	4.17	4.17
Lopinavir	-22.5 en total	16.67	16.67
Copovidona (copilímero de N-vinil pirrolidona/vinil acetato 60:40)	65 -75	71.16	70.12
Span 20 (monolaureato de sorbitan)	4 -10	7.0	5.02
Cremophor RH 40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol)	0 -10	-	3.02
Sílice coloidal	0- 3	1.0	1.0

Las composiciones ejemplares de la invención para administración de ritonavir solamente se muestran en la Tabla 2 siguiente. Los valores están dados en % en peso.

Ritonavir	18 -22.5	20.8
Lopinavir	--	--
Copovidona (copilímero de N-vinil pirrolidona/vinil acetato 60:40)	60 -75	63.15
Span 20 (monolaureato de sorbitan)	5 -15	-
Cremophor RH 40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol)	en total	10.00
PEG 6000	0 -8	5.00

Sílice coloidal	0	1.04
	-3	

Las composiciones anteriores son procesadas mediante extrusión fundida. Los extruídos resultantes se pueden usar como tales o ser molidos y comprimidos en tabletas, preferiblemente mediante el uso de ayudantes de tableteado adecuados tales como estearil fumarato de sodio, sílice coloidal, lactosa, isomalta, silicato de calcio, y estearato de magnesio, celulosa o hidrogenofosfato de calcio.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar la invención sin limitarla.

Protocolo para los estudios de biodisponibilidad oral

Perros (perros beagle, de sexos mezclados, que pesan aproximadamente 10 kg) recibieron una dieta balanceada con 27% de grasa y se les dejó agua ad libitum. Cada perro recibió una dosis subcutánea de 100 µg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación. Se administró a cada perro una dosis única correspondiente a aproximadamente 200 mg de lopinavir, aproximadamente 50 mg de ritonavir, o aproximadamente 200 mg de lopinavir y aproximadamente 50 mg de ritonavir, respectivamente. La dosis siguió aproximadamente por 10 mililitros de agua. Se obtuvieron muestras de sangre de cada animal antes de la dosificación y a las 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la administración del fármaco. El plasma fue separado de los glóbulos rojos mediante centrifugación, y se congelaron (-30°C) hasta su análisis. Se determinaron las concentraciones de inhibidores de proteasa de VIH mediante HPLC de fase reversa con una detección UV de longitud de onda baja seguida por extracción líquido-líquido de las muestras de plasma. Se calculó el área bajo la curva (AUC) mediante el método trapezoidal en el curso de tiempo del estudio. Cada forma de dosis fue evaluada en un grupo que contenía 8 perros; los valores reportados son promedios de cada grupo de perros.

Ejemplo Comparativo

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona / vinil acetato 60:40, 78.17 partes en peso) se mezcló con ritonavir (4.16 partes en peso), lopinavir (16.67 partes en peso) y sílice coloidal (1.0 parte en peso). La mezcla polvorienta fue entonces alimentada en una extrusora de tornillo gemelo (diámetro de tornillo 18 mm) a una velocidad de 2.0 kg/h y una temperatura de fundido de 133°C. El fundido claro, totalmente transparente fue alimentado a una calandria con dos rodillos contra-rotatorios que tienen cavidades que coinciden mutuamente en sus superficies. Así se obtuvieron tabletas de 1080 mg. El análisis de DSC y WAXS no reveló ninguna evidencia de material de fármaco cristalino en la formulación.

La AUC ajustada a dosis en perros fue de 52 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/100\text{ mg}$ para ritonavir y 4.54 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/100\text{ mg}$ para lopinavir. Este ejemplo muestra que las soluciones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH sin surfactante agregado producen una biodisponibilidad muy pobre.

Ejemplo 1

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona / vinil acetato 60:40, 68.17 partes en peso) se mezcló con Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol; 10.00 partes en peso) en un mezclador Diosna de alto esfuerzo cortante. Los gránulos resultantes fueron mezclados con ritonavir (4.17 partes en peso), lopinavir (16.67 partes en peso) y sílice coloidal (1.00 parte en peso). La mezcla polvorienta fue entonces alimentada en una extrusora de tornillo gemelo Leistritz Micro 18 a una velocidad de 2.3 kg/h y una temperatura de fundido de 126°C. El extruido fue cortado en piezas y se dejó solidificar. Las piezas extruídas fueron molidas usando un molino universal de alto impacto. El material molido (86.49 partes en peso) se mezcló en una mezcladora de tolva con lactosa monohidrato (6.00 partes en peso), PVP reticulada (6.00 partes en peso), sílice coloidal (1.00 parte en peso) y estearato de magnesio (0.51 partes en peso). La mezcla en polvorienta fue entonces comprimida en tabletas de 1378.0 mg en una prensa de tableta de troquel simple Fette E 1. Las tabletas fueron recubiertas con película en un recipiente de recubrimiento mediante rociado

de una dispersión acuosa de recubrimiento de película (Opadry, disponible en Colorcon) a una temperatura de 60°C.

La AUC ajustada a dosis en perros fue de 0.60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ para ritonavir y 7.43 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ para lopinavir. Este ejemplo muestra que la inclusión de un surfactante en las soluciones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH mejora la biodisponibilidad lograda.

Ejemplo 2

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona / vinil acetato 60:40, 853.8 partes en peso) se mezcló con Span 20 (monolaureato de sorbitan; 83.9 partes en peso) en un mezclador Diosna de alto esfuerzo cortante. Los gránulos resultantes fueron mezclados con ritonavir (50 partes en peso), lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (12 partes en peso). La mezcla polvorienta fue entonces alimentada en una extrusora de tornillo gemelo (diámetro de tornillo 18 mm) a una velocidad de 2.1 kg/h y una temperatura de fundido de 119°C. El extruido fue alimentado a una calandria con dos rodillos contra-rotatorios que tienen cavidades que coinciden mutuamente en sus superficies. Así se obtuvieron tabletas de 1120 mg.

La AUC ajustada a dosis en perros fue de 10.88 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ para ritonavir y 51.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ para lopinavir. Este ejemplo muestra que la inclusión de un surfactante que tiene un HLB de 4 a 10 en las soluciones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH mejora marcadamente la biodisponibilidad alcanzada.

Ejemplo 3

Se repitió el Ejemplo 2, sin embargo, el extruido fue cortado en piezas y se dejó solidificar. Las piezas extruídas fueron molidas hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 250 μm , usando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en una mezcladora de depósito bin con estearil fumarato de sodio (12.3 partes en peso), y sílice coloidal (8.00 partes en peso) por 20 min. La mezcla polvorienta fue comprimida en

una maquina de tabletas rotatoria con 3 troqueles (6500 tabletas/h). Las tabletas fueron recubiertas con película en un recipiente de recubrimiento mediante rociado de una dispersión acuosa para recubrimiento de película (Opadry) a una temperatura de 60°C.

La AUC ajustada a dosis en perros fue de 14.24 $\mu\text{g.h/ml/100 mg}$ para ritonavir y 52.2 $\mu\text{g.h/ml/100 mg}$ para lopinavir.

Ejemplo 4

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona / vinil acetato 60:40, 841.3 partes en peso) se mezcló con Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicerol; 36.2 partes en peso), Span 20 (monolaureato de sorbitan; 60.2 partes en peso) en un mezclador Diosna de alto esfuerzo cortante. Los gránulos resultantes fueron mezclados con ritonavir (50 partes en peso), lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (12 partes en peso). La mezcla polvorienta fue entonces alimentada en una extrusora de tornillo gemelo (diámetro de tornillo 18 mm) a una velocidad de 2.1 kg/h y una temperatura de fundido de 114°C. El extruído fue alimentado a una calandria con dos rodillos contra-rotatorios que tienen cavidades que coinciden mutuamente en sus superficies. Así se obtuvieron tabletas de 1120 mg.

La AUC ajustada a dosis en perros fue de 10.96 $\mu\text{g.h/ml/100 mg}$ para ritonavir y 46.5 $\mu\text{g.h/ml/100 mg}$ para lopinavir. Este ejemplo muestra que se puede usar exitosamente una combinación de surfactante que tiene un HLB de 4 a 10 y un surfactante adicional.

Ejemplo 5

Se repitió el ejemplo 4, sin embargo, el extruído fue cortado en piezas y se dejó solidificar. Las piezas extruídas fueron molidas hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 250 μm , usando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en una mezcladora de tolva con estearil fumarato de sodio (13.9 partes en peso), sílice coloidal (7.00 partes en peso), isomalta DC100 (159.4 partes en peso) y silicato de calcio (7.0

partes en peso) por 20 min. La mezcla fue comprimida y recubierta con película como se describe en el ejemplo 1.

La AUC ajustada a dosis en perros fue de 10.38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ para ritonavir y 42.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$ para lopinavir.

Ejemplo 6

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona / vinil acetato 60:40, 883.3 partes en peso) se mezcló con Span 20 (monolaureato de sorbitan; 67.2 partes en peso) en un mezclador Diosna de alto esfuerzo cortante. Los gránulos resultantes fueron mezclados con lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (9.6 partes en peso). La mezcla polvorienta fue entonces alimentada en una extrusora de tornillo gemelo (diámetro de tornillo 18 mm) a una velocidad de 2.1 kg/h y una temperatura de fundido de 119°C. El extruido fue cortado en piezas usando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en una mezcladora de tolva con estearil fumarato de sodio (7.9 partes en peso), sílice coloidal (11.3 partes en peso), isomalta DC100 (129.1 partes en peso) y dodecil sulfato de sodio (15.6 partes en peso). La mezcla fue comprimida y recubierta con película como se describe en el ejemplo 1.

Las tabletas que corresponden a 200 mg de lopinavir fueron co-administradas a los perros junto con 50 mg de ritonavir. La AUC ajustada a dosis de lopinavir fue de 38.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}/100\text{ mg}$.

Ejemplo 7

Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona / vinil acetato 60:40, 151.5 partes en peso) se mezcló con Cremophor RH 40 (24 partes en peso) y PEG 6000 (12 partes en peso) en un mezclador Diosna de alto esfuerzo cortante. Los gránulos resultantes fueron mezclados con ritonavir (50 partes en peso) y sílice coloidal (2.4 partes en peso). La mezcla polvorienta fue entonces alimentada en una extrusora de tornillo gemelo y fue fundida-extruida. El extruido fue cortado en piezas y se dejó solidificar. Las piezas extruidas fueron molidas usando un molino universal de alto impacto. El

material molido se mezcló en una mezcladora de tolva con sílice coloidal (1.4 partes en peso), isomalta DC100 (31.9 partes en peso) y silicato de calcio (4.2 partes en peso). La mezcla fue comprimida y recubierta con película como se describe en el ejemplo 1.

La AUC ajustada a dosis fue de 9.98 $\mu\text{g.h/ml/100 mg}$.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende ritonavir formulado en una dispersión sólida, donde dicha dispersión sólida comprende al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, y en donde cada uno de dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable tiene un Tg de al menos 50 °C, y en donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y el 85% en peso de la forma de dosis total de dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.
2. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor HLB entre 4 y 10.
3. La forma de dosis de la reivindicación 2, la cual comprende adicionalmente otro surfactante y otro polímero.
4. La forma de dosis de la reivindicación 2, en donde cada uno de dichos al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo conformado por: homopolímero de N-vinil lactama, copolímero de N-vinil lactama, éster de celulosa, éter de celulosa, óxido de polialquileno, poliacrilato, polimetacrilato, poliacrilamida, polivinil alcohol, polímero de vinil acetato, oligosacárido y polisacárido, y en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo que consiste de: alquil éter de polioxietileno, alquilaril éter de polioxietileno, éster de ácido graso de polietilenglicol, monoéster de ácido graso de alquilenglicol, éster de ácido graso de sacarosa y mono éster de ácido graso de sorbitan.
5. La forma de dosis de la reivindicación 2, en donde cada uno de dichos al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo que consiste de homopolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo, copolímero de N-vinil pirrolidona y propionato de vinilo, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,

ftalato de celulosa, succinato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, copolímero de ácido metacrílico/etil acrilato, copolímero de ácido metacrílico/metil metacrilato, copolímero de butil metacrilato/2-dimetilaminoetil metacrilato, poli(hidroxialquil acrilato), poli(hidroxialquil metacrilato), copolímero de vinil acetato y ácido crotónico, polivinil acetato parcialmente hidrolizado, carragenanos, galactomanano y goma xantano, y en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo que consiste de lauril éter de polioxietileno (3), cetil éter de polioxietileno (5), estearil éter de polioxietileno (2), estearil éter de polioxietileno (5), nonilfenil éter de polioxietileno (2), nonilfenil éter de polioxietileno (3), nonilfenil éter de polioxietileno (4), octilfenil éter de polioxietileno (3), PEG-200 monolaurato, PEG-200 dilaurato, PEG-300 dilaurato, PEG-400 dilaurato, PEG-300 diestearato, PEG-300 dioleato, propilenglicol monolaurato, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, monolaurato de sorbitan, monooleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan y estearato de sorbitan.

6. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde cada uno de dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable tiene un Tg de entre 80 °C y 180 °C.

7. La forma de dosis de la reivindicación 1 que contiene, en almacenamiento por 6 semanas a 40 °C y 75% de humedad, al menos 98% del contenido inicial de dicho inhibidor de proteasa de VIH.

8. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable es un homopolímero o copolímero de N-vinil pirrolidona, y dicho al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor de HLB de entre 4 y 10.

9. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable es un copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo, y dicho al menos un surfactante

farmacéuticamente aceptable es un éster de ácido graso de sorbitan que tiene un valor de HLB de entre 4 y 10.

10. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable es copovidona, y dicho al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable es monolaurato de sorbitan.

11. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicha dispersión sólida es una solución vítrea o una solución sólida.

12. La forma de dosis de la reivindicación 2, en donde dicha dispersión sólida es una solución vítrea o una solución sólida.

13. La forma de dosis de la reivindicación 5, en donde dicha dispersión sólida es una solución vítrea o una solución sólida.

14. La forma de dosis de la reivindicación 8, en donde dicha dispersión sólida es una solución vítrea o una solución sólida.

15. La forma de dosis de la reivindicación 10, en donde dicha dispersión sólida es una solución vítrea o una solución sólida.

16. La forma de dosis de la reivindicación 1, la cual comprende adicionalmente otro inhibidor de proteasa de VIH.

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-08-09-493
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

ESTADO DE ILLINOIS
SECRETARIO DE ESTADO
Springfield, Illinois
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Wanda E. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

CERTIFICADO

en Chicago, Illinois
por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
No. C06JW21028
Sello/Estampilla
Sello del Estado de Illinois

6. el día 3 de agosto de 2006

10. Firma: (ilegible)

JESSE WHITE

SECRETARIO DE ESTADO

ESTADO DE ILLINOIS

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/80 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
2006-08-09-493
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO FULMINA
LAS FUNCIONES DE APOSTILLA

ESTADO DE ILLINOIS)
) ss.
CONDADO DE LAKE)

Yo, Glen F. Gadiano, certifico que he comparado el documento original con la copia adjunta del mismo; y que la copia adjunta es en todo aspecto una copia fiel y exacta de dicho documento original.

Fechado en Abbott Park, IL este día 2 de agosto de 2006.

(firma: ilegible)
Glen F. Gadiano

(firma: ilegible)
Wanda E. Smith
Notario Público

Mi Comisión Expira: 19 de mayo de 2010

"Sello Oficial" Wanda E. Smith Notario Público - Estado de Illinois Mi Comisión Expira el 19 de mayo de 2010

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas
Subsecretario y Comisionado de Patentes y Marcas
Washington, D.C. 20231

10 de febrero de 2004

PTAS

100064974

ABBOTT LABORATORIES
KALIM FUZAIL
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064-6008

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE REEL Y FRAME CUYAS REFERENCIAS SE MENCIONAN MAS ADELANTE.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA

NOTIFICACION EN EL TELEFONO 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LAS SOLICITUDES DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

FECHA DE REGISTRO: 02/09/2004

REEL / FRAME: 014317/0127

NUMERO DE PAGINAS: 9

RESUMEN: TRASPASO DE LOS INTERESES DEL CEDENTE(S) (VER DOCUMENTO PARA DETALLES).

CEDENTE:

BREITENBACH, JORG

FECHA DEL DOCUMENTO: 02/02/2004

CEDENTE:

ALANI, LAMAN

FECHA DEL DOCUMENTO: 01/23/2004

CEDENTE:

BERODL, GUNTHER

FECHA DEL DOCUMENTO: 02/02/2004

CEDENTE:

GHOSH, SOUMOJEET

FECHA DEL DOCUMENTO: 01/20/2004

CEDENTE:

REINHOLD, ULRICH

FECHA DEL DOCUMENTO: 02/02/2004

CEDENTE:

LIEPOLD, BERND

FECHA DEL DOCUMENTO: 02/02/2004

CEDENTE:

ROSENBERG, JOERG

FECHA DEL DOCUMENTO: 02/05/2004

CESIONARIO:

ABBOTT LABORATORIES

100 ABBOTT PARK ROAD

D-377, AP6A

43

ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-6008

NUMERO DE SERIE: 10650178

FECHA DE PRESENTACION: 08/28/2003

PATENTE NUMERO:

FECHA DE EXPEDICION:

SHARON BROOKS, EXAMINADOR

DIVISION DE TRASPASOS

OFICINA DE REGISTROS PUBLICOS

44

02-09-2004
700064974Forma PTO-1595
(Rev. 10/02)Departamento de Comercio de los EU
Oficina de Patentes y Marcas de los EU

OMB No. 0651-0027 (exp. 5/30/2005)

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales anexos o copia de ellos.

1. Nombre de la parte(s) que cede:

Jorg Breitenbach
Laman Alani
Gunther Berndl

2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe(n):

Nombre: ABBOTT LABORATORIES .

Dirección Interna: D-377, AP6A

¿Se adjunta nombre adicional de la parte(s) que cede? Dirección: 100 Abbott Park Road

☒ Sí ☐ No

Ciudad: Abbott Park Estado: IL Cód Postal: 60064-6008

3. Naturaleza de la cesión:

☒ Cesión ☐ Fusión
☐ Acuerdo de seguridad ☐ Cambio de Nombre
☐ Otro

¿Se adjunta nombre(s) & dirección(es) adicionales?

☐ Sí ☒ No

Fecha de ejecución: Ver 1 en el Anexo

4. Número de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es: _____

A. Solicitud de Patente No.

B. Patente No.

10/650.178, presentada el 28 de agosto de 2004

Expediente del Apoderado No. 7113US01

¿Se adjuntan números adicionales? ☐ Sí ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe

enviar la correspondencia relacionada con el 6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: 1

Cuentas:

☐ Adjunto

Nombre:

☒ Autorizado para ser cargados a la cuenta de depósito

Dirección Interna: Abbott Laboratories D-377, AP6A

Ciudad: Abbott Park Estado: IL Cód Postal: 60064-6008

8. Cuenta de depósito número: 01-0025

(Anexe copia por duplicado de esta página si paga por medio de la cuenta de depósito)

45

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel del documento original.

Kalim Fuzail, Reg. No. 45.805

(firma: ilegible)

2-9-04

Nombre de la persona que firma

Firma

Fecha

Numero total de páginas incluyendo la carátula; anexos y documentos: 9

Los documentos de correo deben registrarse con la información en la carátula:

Mail Stop Assignment Recordation Services

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

CARATULA DE REGISTRO
PATENTES UNICAMENTE (Forma PTO-1595)

1. Nombre de la parte(s) que cede:

Soumojeet Ghosh
Ulrich Reinhold

Bernd Liepold
Joerg Rosenberg

¿Se adjunta nombre adicional de la parte(s) que cede?

☐ Sí ☒ No

2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe(n):

Nombre:

Dirección Interna:

Dirección:

Ciudad: Estado: Código Postal:

Nombre y dirección de la parte(s) que recibe(n):

Nombre:

Dirección Interna:

Dirección:

Ciudad: Estado: Código Postal:

¿Se adjunta nombre(s) & dirección(es) adicionales? ☐ Sí ☒ No

4. Número de solicitud o número de patente:

Si este documento se presenta junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es: _____

A. Solicitud de Patente No.

B. Patente No.

¿Se adjuntan números adicionales? ☐ Sí ☒ No

TRASPASO

POR CUANTO, JORG BREITENBACH, LAMAN ALANI, GUNTHER BERNDL, SOUMOJEET GHOSH, BERND LIEPOLD, ULRICH REINHOLD y JOERG ROSENBERG en adelante llamados los "Cedentes", han hecho una invención descrita en la solicitud de patente de los Estados Unidos llamada FORMA DE DOSIS FARMACEUTICA SOLIDA que tiene una Solicitud de Patente de los Estados Unidos Número de Serie 10/650.178 y fue presentada el 28 de agosto de 2003;

POR CUANTO, Abbott Laboratories, una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Illinois, que tiene un lugar de negocios en Abbott Park, Illinois 60064, en adelante llamada el "Cesionario" desea adquirir todo el derecho, título e interés en y de la invención y de la solicitud de patente identificada anteriormente, y todas las patentes, extranjeras y nacionales, que se puedan obtener para dicha invención, como se indica a continuación;

AHORA, POR LO TANTO, en contraprestación de la suma de Un Dólar (\$1.00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas, el recibo de lo cual los Cedentes reconocen del Cesionario, los Cedentes han vendido, cedido y transferido, y por el presente venden, ceden y transfieren al Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y el resto del mundo en y de la invención y la solicitud de patente identificada anteriormente, y cualquier patente que se expida para dicha invención en los Estados Unidos y el resto del mundo; junto con todo derecho, título e interés en y de dicha invención y todas las solicitudes de patente, patentes, modelos de utilidad y diseños por lo tanto en todos los países extranjeros a los Estados Unidos, incluyendo el pleno derecho a reivindicar para dicha solicitud todos los beneficios y derechos de prioridad bajo cualquier convención que aplique; junto con todo derecho, título e interés en y de

todas las continuaciones, divisiones, renovaciones y extensiones de cualquiera de las solicitudes de patente, patentes, modelos de utilidad y diseños anteriormente definidos; para tener y poseer para el uso único y exclusivo y el beneficio del Cesionario, sus sucesores y cesionarios, hasta el final del término o términos para todas las patentes.

Los Cedentes por el presente convienen y acuerdan, para tanto los Cedentes como el representante legal de los Cedentes, que los Cedentes tienen el pleno derecho para traspasar el interés cedido por este Traspaso; y que los Cedentes ayudarán al Cesionario en la prosecución de las solicitudes de patente anteriormente identificadas, para hacer y en la prosecución de cualquier otra solicitud que el Cesionario elija hacer que cubra la invención anteriormente identificada, para traspasar el título al Cesionario como título exclusivo en y de todas dichas otras solicitudes de patente y patentes, en la prosecución de cualquier interferencia que pudiese surgir que comprenda a dicha invención, o cualquier solicitud de patente o patente, y a ayudar al Cesionario para ejecutar los derechos que surjan de este Traspaso; y que los Cedentes ejecutarán y entregarán al Cesionario cualquiera y todos los documentos adicionales que el Cesionario pudiese solicitar para llevar a cabo los términos de este Acuerdo.

El Comisionado de Patentes y Marcas por el presente está autorizado y se le solicita que expida patentes al Cesionario de conformidad con los términos de este Acuerdo.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los Cedentes han ejecutado este acuerdo.

FECHADO: 2 de febrero de 2004

(firma: ilegible)

Jörg Breitenbach

FECHADO: _____

(firma: ilegible)

Laman Alani

FECHADO: 2 de febrero de 2004

(firma: ilegible)

Gunther Berndt

FECHADO: _____

Soumojeet Ghosh

FECHADO: 2 de febrero de 2004

(firma: ilegible)

Bernd Liepold

FECHADO: 2 de febrero de 2004

(firma: ilegible)

Ulrich Reinhold

FECHADO: 2 de febrero de 2004

(firma: ilegible)

Jörg Rosenberg

7113.US.01

TRASPASO

POR CUANTO, JORG BREITENBACH, LAMAN ALANI, GUNTHER BERNDL, SOUMOJEET GHOSH, BERND LIEPOLD, ULRICH REINHOLD y JOERG ROSENBERG en adelante llamados los "Cedentes", han hecho una invención descrita en la solicitud de patente de los Estados Unidos llamada FORMA DE DOSIS FARMACEUTICA SOLIDA que tiene una Solicitud de Patente de los Estados Unidos Número de Serie 10/650.178 y fue presentada el 28 de agosto de 2003;

POR CUANTO, Abbott Laboratories, una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Illinois, que tiene un lugar de negocios en Abbott Park, Illinois 60064, en adelante llamada el "Cesionario" desea adquirir todo el derecho, título e interés en y de la invención y de la solicitud de patente identificada anteriormente, y todas las patentes, extranjeras y nacionales, que se puedan obtener para dicha invención, como se indica a continuación;

AHORA, POR LO TANTO, en contraprestación de la suma de Un Dólar (\$1.00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas, el recibo de lo cual los Cedentes reconocen del Cesionario, los Cedentes han vendido, cedido y transferido, y por el presente venden, ceden y transfieren al Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y el resto del mundo en y de la invención y la solicitud de patente identificada anteriormente, y cualquier patente que se expida para dicha invención en los Estados Unidos y el resto del mundo; junto con todo derecho, título e interés en y de dicha invención y todas las solicitudes de patente, patentes, modelos de utilidad y diseños por lo tanto en todos los países extranjeros a los Estados Unidos, incluyendo el pleno derecho a reivindicar para dicha solicitud todos los beneficios y derechos de prioridad bajo cualquier convención que aplique; junto con todo derecho, título e interés en y de

todas las continuaciones, divisiones, renovaciones y extensiones de cualquiera de las solicitudes de patente, patentes, modelos de utilidad y diseños anteriormente definidos; para tener y poseer para el uso único y exclusivo y el beneficio del Cesionario, sus sucesores y cesionarios, hasta el final del término o términos para todas las patentes.

Los Cedentes por el presente convienen y acuerdan, para tanto los Cedentes como el representante legal de los Cedentes, que los Cedentes tienen el pleno derecho para traspasar el interés cedido por este Traspaso; y que los Cedentes ayudarán al Cesionario en la prosecución de las solicitudes de patente anteriormente identificadas, para hacer y en la prosecución de cualquier otra solicitud que el Cesionario elija hacer que cubra la invención anteriormente identificada, para traspasar el título al Cesionario como título exclusivo en y de todas dichas otras solicitudes de patente y patentes, en la prosecución de cualquier interferencia que pudiese surgir que comprenda a dicha invención, o cualquier solicitud de patente o patente, y a ayudar al Cesionario para ejecutar los derechos que surjan de este Traspaso; y que los Cedentes ejecutarán y entregarán al Cesionario cualquiera y todos los documentos adicionales que el Cesionario pudiese solicitar para llevar a cabo los términos de este Acuerdo.

El Comisionado de Patentes y Marcas por el presente está autorizado y se le solicita que expida patentes al Cesionario de conformidad con los términos de este Acuerdo.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los Cedentes han ejecutado este acuerdo.

FECHADO: _____

FECHADO: 1 / 23 / 2004

Jörg Breitenbach

(firma: ilegible)

Laman Alani

Estado de Pennsylvania)
) ss:
 Condado de Montgomery)

En este día 23 de enero de 2004, ante mí compareció personalmente Laman Alani, a quien conozco personalmente, y quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él ejecutó el mismo, como su acto y acción libre, el día y año anteriormente mencionados.

(firma: ilegible)
 Notario Público

Sello Notarial
 Jeanne M. Zadlo, Notario Público
 Landsdale Boro, Condado de Montgomery
 Mi Comisión Expira el 22 de abril de 2006

Miembro, Asociación de Notarios de Pennsylvania

FECHADO: _____

Gunther Berndl

FECHADO: _____

Soumojeet Ghosh

FECHADO: _____

Bernd Liepold

FECHADO: _____

Ulrich Reinhold

FECHADO: _____

Jörg Rosenberg

7113.US.01

TRASPASO

POR CUANTO, JORG BREITENBACH, LAMAN ALANI, GUNTHER BERNDL, SOUMOJEET GHOSH, BERND LIEPOLD, ULRICH REINHOLD y JOERG ROSENBERG en adelante llamados los "Cedentes", han hecho una invención descrita en la solicitud de patente de los Estados Unidos llamada FORMA DE DOSIS FARMACEUTICA SOLIDA que tiene una Solicitud de Patente de los Estados Unidos Número de Serie 10/650.178 y fue presentada el 28 de agosto de 2003;

POR CUANTO, Abbott Laboratories, una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Illinois, que tiene un lugar de negocios en Abbott Park, Illinois 60064, en adelante llamada el "Cesionario" desea adquirir todo el derecho, título e interés en y de la invención y de la solicitud de patente identificada anteriormente, y todas las patentes, extranjeras y nacionales, que se puedan obtener para dicha invención, como se indica a continuación;

AHORA, POR LO TANTO, en contraprestación de la suma de Un Dólar (\$1.00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas, el recibo de lo cual los Cedentes reconocen del Cesionario, los Cedentes han vendido, cedido y transferido, y por el presente venden, ceden y transfieren al Cesionario, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y el resto del mundo en y de la invención y la solicitud de patente identificada anteriormente, y cualquier patente que se expida para dicha invención en los Estados Unidos y el resto del mundo; junto con todo derecho, título e interés en y de dicha invención y todas las solicitudes de patente, patentes, modelos de utilidad y diseños por lo tanto en todos los países extranjeros a los Estados Unidos, incluyendo el pleno derecho a reivindicar para dicha solicitud todos los beneficios y derechos de prioridad bajo cualquier convención que aplique; junto con todo derecho, título e interés en y de

todas las continuaciones, divisiones, renovaciones y extensiones de cualquiera de las solicitudes de patente, patentes, modelos de utilidad y diseños anteriormente definidos; para tener y poseer para el uso único y exclusivo y el beneficio del Cesionario, sus sucesores y cesionarios, hasta el final del término o términos para todas las patentes.

Los Cedentes por el presente convienen y acuerdan, para tanto los Cedentes como el representante legal de los Cedentes, que los Cedentes tienen el pleno derecho para traspasar el interés cedido por este Traspaso; y que los Cedentes ayudarán al Cesionario en la prosecución de las solicitudes de patente anteriormente identificadas, para hacer y en la prosecución de cualquier otra solicitud que el Cesionario elija hacer que cubra la invención anteriormente identificada, para traspasar el título al Cesionario como título exclusivo en y de todas dichas otras solicitudes de patente y patentes, en la prosecución de cualquier interferencia que pudiese surgir que comprenda a dicha invención, o cualquier solicitud de patente o patente, y a ayudar al Cesionario para ejecutar los derechos que surjan de este Traspaso; y que los Cedentes ejecutarán y entregarán al Cesionario cualquiera y todos los documentos adicionales que el Cesionario pudiese solicitar para llevar a cabo los términos de este Acuerdo.

El Comisionado de Patentes y Marcas por el presente está autorizado y se le solicita que expida patentes al Cesionario de conformidad con los términos de este Acuerdo.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, los Cedentes han ejecutado este acuerdo.

FECHADO: _____

Jörg Breitenbach

FECHADO: _____

Laman Alani

FECHADO: _____

Gunther Berndt

FECHADO: 20 de enero de 2004

(firma: ilegible)

Soumojeet Ghosh

Estado de Michigan)
) ss:
Condado de Wayne)

En este día 20 de enero de 2004, ante mí compareció personalmente Soumojeet Ghosh, a quien conozco personalmente, y quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él ejecutó el mismo, como su acto y acción libre, el día y año anteriormente mencionados.

(firma: ilegible)

Notario Público, Estado de Michigan

Mi Comisión Expira el 28 de junio de 2008

Lisa Kempf
Notario Público
Condado de Washtenaw, Michigan
Mi Comisión Expira el 28 de junio de 2008

FECHADO: _____

Bernd Liepold

FECHADO: _____

Ulrich Reinhold

FECHADO: _____

Jörg Rosenberg

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de agosto de 2006,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

Colombia
TRANSDUCTORA OFICIAL
RES. 217/89 MINJUSTICIA
Auto Excmo. de la Presidencia
ANITA ESCOBARDETAMAYO



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by WANDA E SMITH
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois
6. AUGUST 3, 2006
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. C06JW21028
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Jesse White

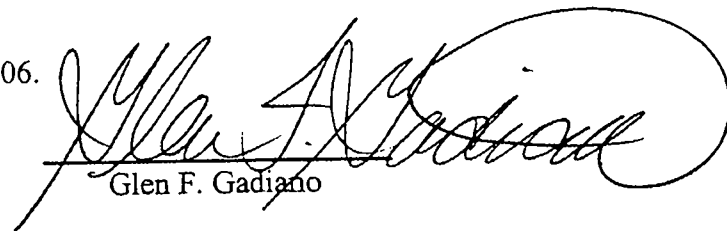
JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

57

STATE OF ILLINOIS)
)ss.
COUNTY OF LAKE)

I, Glen F. Gadiano, certify that I have compared the original document with the annexed copy thereof; and that the annexed copy is in all respects a true and accurate copy of the said original document.

Dated at Abbott Park, IL this 2nd day of August 2006.

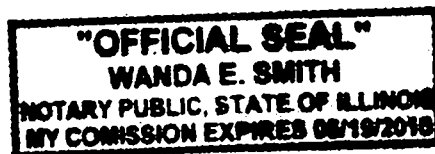

Glen F. Gadiano



Wanda E. Smith

Notary Public

My Commission Expires: May 19, 2010



57



UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231



700064974A

FEBRUARY 10, 2004

PTAS

ABBOTT LABORATORIES
KALIM FUZAIL
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064-6008

7113 US 01

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

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

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 02/09/2004

REEL/FRAME: 014317/0127
NUMBER OF PAGES: 9

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
BREITENBACH, JORG

DOC DATE: 02/02/2004

ASSIGNOR:
ALANI, LAMAN

DOC DATE: 01/23/2004

ASSIGNOR:
BERODL, GUNTHER

DOC DATE: 02/02/2004

ASSIGNOR:
GHOSH, SOUMOJEET

DOC DATE: 01/20/2004

ASSIGNOR:
REINHOLD, ULRICH

DOC DATE: 02/02/2004

ASSIGNOR:
LIEPCOLD, BERND

DOC DATE: 02/02/2004

Kew
2.20

014317/0127 PAGE 2

ASSIGNOR:
ROSENBERG, JOERG

DOC DATE: 02/05/2004

ASSIGNEE:
ABBOTT LABORATORIES
100 ABBOTT PARK ROAD
D-377, AP6A
ABBOTT PARK, ILLINOIS 60064-6908

SERIAL NUMBER: 10650178
PATENT NUMBER:

FILING DATE: 08/28/2003
ISSUE DATE:

SHARON BROOKS, EXAMINER
ASSIGNMENT DIVISION
OFFICE OF PUBLIC RECORDS

FEB. 9. 2004 11:12PM

02/09/2004
700064974

60

Form PTO-1595 (Rev. 10/02) OIMB No. 0651-0027 (exp. 6/30/2005) Tab settings		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY		U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE U.S. Patent and Trademark Office	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.					
1. Name of conveying party(ies): Jorg Breitenbach Laman Alani Gunther Berndt		2. Name and address of receiving party(ies) Name: <u>Abbott Laboratories</u> Internal Address: <u>D-377, AP6A</u> Street Address: <u>100 Abbott Park Road</u> City: <u>Abbott Park</u> State: <u>IL</u> Zip: <u>60054-6008</u>			
Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☒ Yes ☐ No		Additional name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No			
3. Nature of conveyance: ☒ Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ Change of Name ☐ Other _____		Execution Date: <u>See 1 in Addendum</u>			
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____ A. Patent Application No.(s) <u>10/650,178, filed August 28, 2004</u> <u>Attorney Docket No. 7113US01</u> B. Patent No.(s) Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No					
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: _____ Internal Address: <u>Abbott Laboratories</u> <u>D-377, AP6A</u> Street Address: <u>100 Abbott Park Road</u> City: <u>Abbott Park</u> State: <u>IL</u> Zip: <u>60064-6008</u>		6. Total number of applications and patents involved: <u>1</u> 7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ <u>40.00</u> ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to deposit account 8. Deposit account number: <u>01-0025</u> (Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account)			
DO NOT USE THIS SPACE					
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. <u>Kalim Fuzail, Reg. No. 45,805</u> Name of Person Signing Signature: <u>[Signature]</u> Date: <u>2-9-04</u> Total number of pages including cover sheet, attachments, and documents: <u>9</u>					

Filed together with a new patent application to:
Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22312-1450

Not filed with new patent application to:
Mail Stop Assignment Recordation Services
Director of the U.S. Patent and Trademark Office
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

010025 010025 010025 010025 010025

60

ATTACHMENT FOR RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY (Form PTO-1595)

1. Name of conveying party(ies):

Soumojeet Ghosh

Bernd Liepold

Ulrich Reinhold

Joerg Rosenberg

Additional name(s) of conveying party(ies) attached?

☐ Yes ☒ No

2. Name and address of receiving party(ies)

Name: _____

Internal Address: _____

Street Address: _____

City: _____ State: _____ ZIP: _____

Name and address of receiving party(ies)

Name: _____

Internal Address: _____

Street Address: _____

City: _____ State: _____ ZIP: _____

Additional name(s) & address(es) attached?

☐ Yes ☒ No

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is: _____

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

Additional numbers attached?

☐ Yes ☒ No

ASSIGNMENT

WHEREAS, JÖRG BREITENBACH, LAMAN ALANI, GUNTHER BERNDL, SOUMOJEET GHOSH, BERND LIEPOLD, ULRICH REINHOLD and JÖERG ROSENBERG hereinafter called the "Assignors", have made the invention described in the United States patent application entitled SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM that has a U.S. Patent Application Serial Number of 10/650,178 and was filed on August 28, 2003;

WHEREAS, Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of Illinois, having a place of business at Abbott Park, Illinois 60064, hereinafter called the "Assignee", desires to acquire the entire right, title and interest in and to the invention and to the patent application identified above, and all patents, foreign and domestic, which may be obtained for said invention, as set forth below;

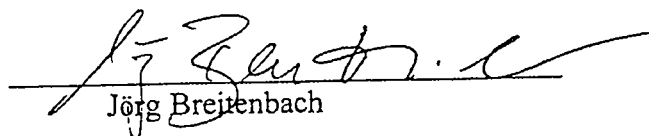
NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00), and other valuable and legally sufficient consideration, the receipt of which by the Assignors from the Assignee is hereby acknowledged, the Assignors have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer to the Assignee, the entire right, title and interest for the United States and elsewhere in and to the invention and the patent application identified above, and any patents that may issue for said invention in the United States and elsewhere; together with the entire right, title and interest in and to said invention and all patent applications, patents, utility models and designs therefor in all countries foreign to the United States, including the full right to claim for any such application all benefits and priority rights under any applicable convention; together with the entire right, title and interest in and to all continuations, divisions, renewals and extensions of any of the patent applications, patents, utility models and designs defined above; to have and to hold for sole and exclusive use and benefit of the Assignee, its successors and assigns, to the full end of the term or terms for all such patents.

The Assignors hereby covenant and agree, for both the Assignors and the Assignors' legal representative, that Assignors have the full right to convey the interest assigned by this Assignment; and that the Assignors will assist the Assignee in the prosecution of the patent applications identified above, in the making and prosecution of any other applications that the Assignee may elect to make covering the invention identified above, in vesting in the Assignee like exclusive title in and to all such other patent applications and patents, in the prosecution of any interference which may arise involving said invention, or any such patent application or patent, and in assisting Assignee in enforcement of any rights arising out of this Assignment; and that the Assignors will execute and deliver to the Assignee any and all additional papers which may be requested by the Assignee to carry out the terms of this Agreement.

The Commissioner of Patents and Trademarks is hereby authorized and requested to issue patents to the Assignee in accordance with the terms of this Assignment.

IN TESTIMONY WHEREOF, the Assignors have executed this agreement.

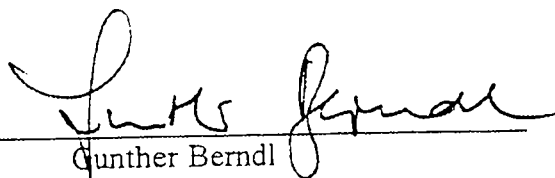
DATED: Feb. 21 2004


Jörg Breitenbach

DATED: _____

Laman Alani

DATED: Feb 2nd 2004


Gunther Berndl

DATED: _____

Soumojeet Ghosh

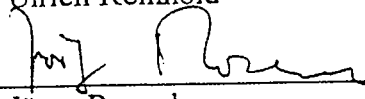
DATED: Feb 102/2004


Bernd Liepold

DATED: F2S/02/2004


Ulrich Reinhold

DATED: FEB/05/2004


Jörg Rosenberg

ASSIGNMENT

WHEREAS, JÖRG BREITENBACH, LAMÁN ALANI, GUNTHER BERNDL, SOUMOJEET GHOSH, BERND LIEPOLD, ULRICH REINHOLD and JÖERG ROSENBERG hereinafter called the "Assignors", have made the invention described in the United States patent application entitled SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM that has a U.S. Patent Application Serial Number of 10/650,178 and was filed on August 28, 2003;

WHEREAS, Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of Illinois, having a place of business at Abbott Park, Illinois 60064, hereinafter called the "Assignee", desires to acquire the entire right, title and interest in and to the invention and to the patent application identified above, and all patents, foreign and domestic, which may be obtained for said invention, as set forth below;

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00), and other valuable and legally sufficient consideration, the receipt of which by the Assignors from the Assignee is hereby acknowledged, the Assignors have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer to the Assignee, the entire right, title and interest for the United States and elsewhere in and to the invention and the patent application identified above, and any patents that may issue for said invention in the United States and elsewhere; together with the entire right, title and interest in and to said invention and all patent applications, patents, utility models and designs therefor in all countries foreign to the United States, including the full right to claim for any such application all benefits and priority rights under any applicable convention; together with the entire right, title and interest in and to all continuations, divisions, renewals and extensions of any of the patent applications, patents, utility models and designs defined above; to have and to hold for sole and exclusive use and benefit of the Assignee, its successors and assigns, to the full end of the term or terms for all such patents.

The Assignors hereby covenant and agree, for both the Assignors and the Assignors' legal representative, that Assignors have the full right to convey the interest assigned by this Assignment; and that the Assignors will assist the Assignee in the prosecution of the patent applications identified above, in the making and prosecution of any other applications that the Assignee may elect to make covering the invention identified above, in vesting in the Assignee like exclusive title in and to all such other patent applications and patents, in the prosecution of any interference which may arise involving said invention, or any such patent application or patent, and in assisting Assignee in enforcement of any rights arising out of this Assignment; and that the Assignors will execute and deliver to the Assignee any and all additional papers which may be requested by the Assignee to carry out the terms of this Agreement.

The Commissioner of Patents and Trademarks is hereby authorized and requested to issue patents to the Assignee in accordance with the terms of this Assignment.

IN TESTIMONY WHEREOF, the Assignors have executed this agreement.

DATED: _____

Jörg Breitenbach

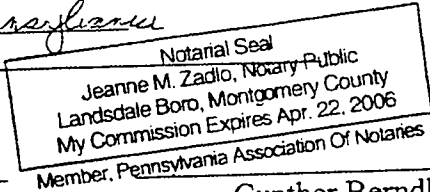
DATED: 1/23/2004

Laman Alani Laman Alani
Laman Alani

State of Pennsylvania)
)ss.
County of Montgomery)

On this 23rd day of Jan., 20 04, before me personally appeared the above
named **Laman Alani**, personally known to me, and known by me to be the person described in
and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same as his
free act and deed, on the day and the year aforesaid.

Jeanne M. Zadlo
Notary Public, State of Pennsylvania
My commission expires _____



DATED: _____ Gunther Berndt

DATED: _____ Soumojeet Ghosh

DATED: _____ Bernd Liepold

DATED: _____ Ulrich Reinhold

DATED: _____ Jörg Rosenberg

ASSIGNMENT

WHEREAS, JÖRG BREITENBACH, LAMAN ALANI, GUNTHER BERNDL, SOUMOJEET GHOSH, BERND LIEPOLD, ULRICH REINHOLD and JÖERG ROSENBERG hereinafter called the "Assignors", have made the invention described in the United States patent application entitled SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM that has a U.S. Patent Application Serial Number of 10/650,178 and was filed on August 28, 2003;

WHEREAS, Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of Illinois, having a place of business at Abbott Park, Illinois 60064, hereinafter called the "Assignee", desires to acquire the entire right, title and interest in and to the invention and to the patent application identified above, and all patents, foreign and domestic, which may be obtained for said invention, as set forth below;

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00), and other valuable and legally sufficient consideration, the receipt of which by the Assignors from the Assignee is hereby acknowledged, the Assignors have sold, assigned and transferred, and by these presents do sell, assign and transfer to the Assignee, the entire right, title and interest for the United States and elsewhere in and to the invention and the patent application identified above, and any patents that may issue for said invention in the United States and elsewhere; together with the entire right, title and interest in and to said invention and all patent applications, patents, utility models and designs therefor in all countries foreign to the United States, including the full right to claim for any such application all benefits and priority rights under any applicable convention; together with the entire right, title and interest in and to all continuations, divisions, renewals and extensions of any of the patent applications, patents, utility models and designs defined above; to have and to hold for sole and exclusive use and benefit of the Assignee, its successors and assigns, to the full end of the term or terms for all such patents.

The Assignors hereby covenant and agree, for both the Assignors and the Assignors' legal representative, that Assignors have the full right to convey the interest assigned by this Assignment; and that the Assignors will assist the Assignee in the prosecution of the patent applications identified above, in the making and prosecution of any other applications that the Assignee may elect to make covering the invention identified above, in vesting in the Assignee like exclusive title in and to all such other patent applications and patents, in the prosecution of any interference which may arise involving said invention, or any such patent application or patent, and in assisting Assignee in enforcement of any rights arising out of this Assignment; and that the Assignors will execute and deliver to the Assignee any and all additional papers which may be requested by the Assignee to carry out the terms of this Agreement.

The Commissioner of Patents and Trademarks is hereby authorized and requested to issue patents to the Assignee in accordance with the terms of this Assignment.

IN TESTIMONY WHEREOF, the Assignors have executed this agreement.

DATED: _____

Jörg Breitenbach

DATED: _____

Laman Alani

Gunther Berndl

DATED: Jan 20, 2004

Soumojeet Ghosh
Soumojeet Ghosh

State of Michigan)
)ss.
County of Wayne)

On this 20 day of January, 2004, before me personally appeared the above named **Soumojeet Ghosh**, personally known to me, and known by me to be the person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same as his free act and deed, on the day and the year aforesaid.

LISA KEMPF

Notary Public, State of Michigan
My commission expires June 28, 2008

LISA KEMPF
NOTARY PUBLIC
WASHTENAW CO., MICHIGAN
MY COMMISSION EXPIRES JUNE 28, 2008

DATED: _____

Bernd Liepold

DATED: _____

Ulrich Reinhold

DATED: _____

Jörg Rosenberg

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 May 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/34119 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/14**

835C Country Club Drive, Libertyville, IL 60048 (US).
SCHMITT, Eric, A.; 310 Evergreen Court, Libertyville,
IL 60048 (US). QIU, Yihong; 6118 Honeysuckle Lane,
Gurnee, IL 60031 (US).

(21) International Application Number: **PCT/US00/31072**

(22) International Filing Date:
10 November 2000 (10.11.2000)

(74) Agents: **SICKERT, Dugal, S. et al.**; D377/AP6D, 100
Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050 (US).

(25) Filing Language: **English**

(81) Designated States (*national*): **CA, JP, MX.**

(26) Publication Language: **English**

(84) Designated States (*regional*): European patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(30) Priority Data:
09/438,994 12 November 1999 (12.11.1999) **US**

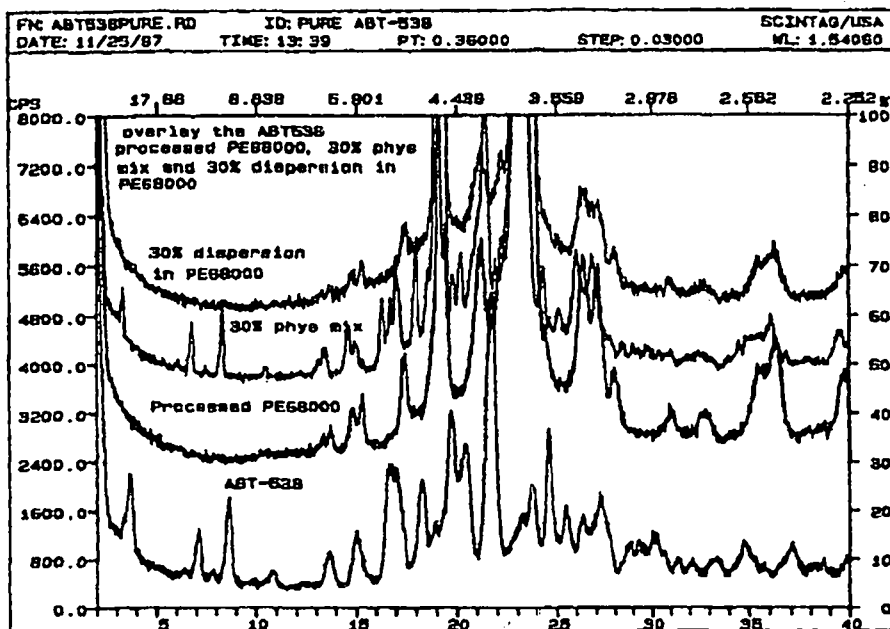
(71) Applicant: **ABBOTT LABORATORIES [US/US];**
D377/AP6D, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL
60064-6050 (US).

Published:
— *Without international search report and to be republished
upon receipt of that report.*

(72) Inventors: **KRILL, Steven, K.**; 5133 Pembroke Court,
Gurnee, IL 60031 (US). **FORT, James, J.**; 2700 Leaffield
Terrace, Midlothian, VA 23113 (US). **LAW, Devalina;**

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: **INHIBITORS OF CRYSTALLIZATION IN A SOLID DISPERSION**



(57) Abstract: A pharmaceutical composition is disclosed which comprises a solid dispersion of a pharmaceutical compound in a water soluble carrier, such as polyethylene glycol (PEG), and a crystallization inhibitor, such as polyvinylpyrrolidone or hydroxypropylmethylcellulose. The solid dispersion may optionally be encapsulated in hard gelatin capsules, compressed into a tablet, or may be granulated with a pharmaceutically acceptable granulating agent. Also disclosed are methods of making said solid dispersion and methods of treatment employing said solid dispersion.

WO 01/34119 A2

Summary of the Invention

The instant invention provides a stable solid dispersion pharmaceutical formulation comprising a
5 pharmaceutical compound, a water soluble carrier, such as
polyethylene glycol (PEG), and a crystallization inhibitor,
such as polyvinylpyrrolidone (PVP) or
hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).

Also provided by the instant invention is a
10 pharmaceutical composition comprising a stable solid
dispersion as described above with additional
pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or
excipients.

Additionally provided by the instant invention is a
15 method for preparing a stable solid dispersion as described
above.

The instant invention still further provides methods
of treatment comprising administering an effective amount
of a stable solid dispersion as described above to a mammal
20 in need of such treatment.

Detailed Description of the Invention

This invention pertains to the preparation of solid dispersion systems for pharmaceuticals which demonstrate a lack of crystallization.

The invention involves dispersion in a hydrophilic matrix of pharmaceuticals which exhibit poor aqueous solubility. The intent of such a formulation is to improve the aqueous dissolution properties and ultimately achieve improved bioavailability. Typically, the intent of such systems is to generate a dispersion of amorphous (high energy) drug within the matrix. The presence of the high energy drug form usually improves the dissolution rate. However, these systems are not often physically stable.

The drug can crystallize over time, causing the loss of the desired properties and reduced shelf-life. The current invention enhances the physical stability of such formulations, thereby making this type of formulation more feasible.

In the instant invention, PEG 8000 is used as the hydrophilic matrix. Also employed in this formulation is polyvinylpyrrolidone (PVP), which is an example of a hydrophilic, amorphous polymer, and is used to inhibit crystallization. Other hydrophilic, amorphous polymers

71

include hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), or other
pharmaceutically acceptable hydrophilic, amorphous
polymers. Specifically, PVP PF 17 is used within the PEG
matrix to inhibit the crystallization of the drug of
5 interest. A range of 1%-95% (w/w) of PVP can be employed,
with a range of 1%-15% (w/w) being preferred.

The benefits of incorporating PVP into the PEG matrix
are two fold. Firstly, processing PVP can be difficult due
to its hygroscopicity. Secondly, when PVP dissolves a
10 viscous layer at the solid-liquid interface forms. This
viscous region can hinder dissolution of the drug. Another
benefit of adding PVP is an increase in amorphous volume of
the polymer matrix where drugs may reside. Since
polyethylene glycols tend to be highly crystalline, this
15 increase in amorphous volume could be important for fast
dissolution. PVP has the added advantage of having a high
Tg, which imparts stabilization of amorphous regions by
reducing mobility. Therefore, this invention affords the
benefits of the PEG properties in a dispersion along with
20 those of PVP.

A solid (molecular) dispersion comprising an HIV
protease inhibiting compound may be prepared by dissolving
or dispersing the HIV protease inhibiting compound in a
sufficient amount of an organic solvent followed by

72

dispersion into a suitable water soluble carrier. Suitable organic solvents include pharmaceutically acceptable solvents such as methanol, ethanol, or other organic solvents in which the protease inhibitor is soluble.

- 5 Suitable water soluble carriers include polymers such as polyethylene glycol (PEG), pluronics, pentaerythritol, pentaerythritol tetraacetate, polyoxyethylene stearates, poly-ε-caprolactone, and the like.

The organic solvent (preferably ethanol) may then be
10 evaporated away, leaving the drug dispersed/dissolved in the molten matrix, which is then cooled. The solid matrix has the compound finely dispersed (molecular dispersion) in such a way that dissolution of the drug is maximized, thus improving the bioavailability of a drug exhibiting
15 dissolution rate limited absorption. Ease of manufacturing is also an attribute to this type of formulation. Once the organic solvent is evaporated to yield a solid mass, the mass may be ground, sized, and optionally formulated into an appropriate delivery system. Thus, by improving the
20 dissolution of a poorly water soluble drug, the drug in a
suitable carrier may be filled into a gelatin capsule as a
solid, or the matrix may potentially be compressed into a
tablet.

73

The delivery system of the present invention results in increased solubility and bioavailability, and improved dissolution rate of the HIV protease inhibiting compound.

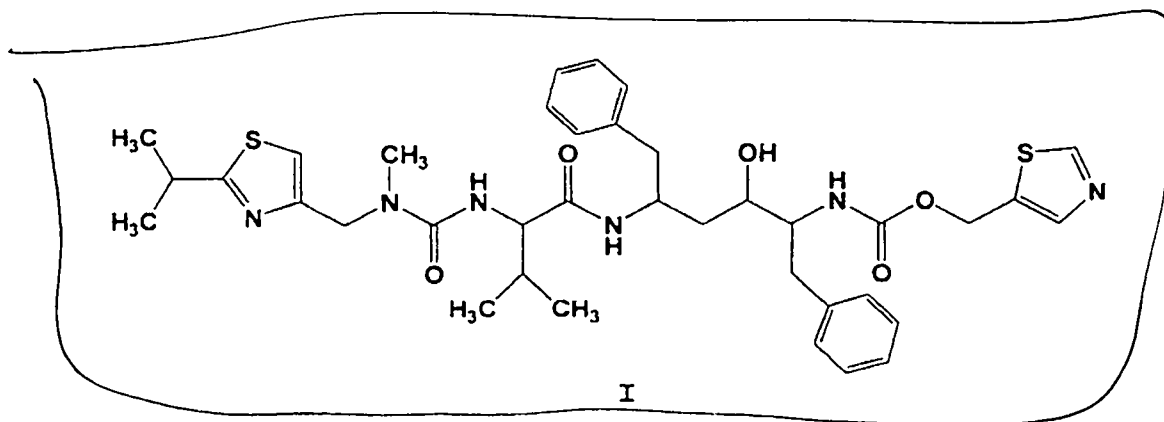
Other pharmaceutically-acceptable excipients may be
5 added to the formulation prior to forming the desired final product. Suitable excipients include lactose, starch, magnesium stearate, or other pharmaceutically-acceptable fillers, diluents, lubricants, disintegrants, and the like, that might be needed to prepare a capsule
10 or tablet.

The resulting composition comprising the pharmaceutical compound may be dosed directly for oral administration, diluted into an appropriate vehicle for oral administration, filled into capsules, or made into
15 tablets for oral administration, or delivered by some other means obvious to those skilled in the art. The composition can be used to improve the oral bioavailability and solubility of said HIV protease inhibiting compound.

20 Total daily dosing of the pharmaceutical compound may be administered to a human in single or divided doses in amounts, for example, from 0.001 to 1000 mg/kg body weight daily, but more usually 0.1 to 50 mg/kg body weight daily. Dosage unit compositions may contain such amounts of

submultiples thereof to make up the daily dose. It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drugs administered in combination and the severity of the particular disease undergoing therapy.

One type of pharmaceutical compound that may be employed in the practice of the present invention is an HIV protease inhibitor. An example of an HIV protease inhibitor is ABT-538 (ritonavir), the chemical structure of which is represented hereinbelow as a compound of formula I



A compound of formula I is an HIV protease inhibitor marketed by Abbott Laboratories under the tradename Norvir[®], with the common name ritonavir [(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-

75

WE CLAIM:

1. A pharmaceutical composition comprising a solid dispersion of a pharmaceutical compound, a water soluble carrier, and a crystallization inhibitor selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone (PVP) and hydroxypropylcellulose (HPMC).

2. The composition of Claim 1 wherein said water soluble carrier is polyethylene glycol (PEG).

3. The composition of Claim 1 wherein said pharmaceutical compound is an HIV protease inhibitor dissolved in an organic solvent.

15

4. The composition of Claim 3 wherein said organic solvent is ethanol.

5. The composition of Claim 3 wherein said HIV protease inhibitor is 2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-methyl-N-((2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)amino)carbonyl)L-valinyl)amino-2-(N-((5-thiazolyl)methoxy-carbonyl)-amino)-amino-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexane (ritonavir).

mb navir

76

6. The composition of Claim 3 wherein said HIV
protease inhibitor is (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-
Dimethylphenoxyacetyl)amino-3-hydroxy-5-[2S-(1-tetrahydro-
pyrimid-2-onyl)-3-methyl-butanoyl] amino-1,6-diphenylhexane
5 (ABT-378).

7. The composition of Claim 3 wherein said HIV
protease inhibitor is a combination of 2S,3S,5S)-5-(N-(N-
((N-methyl-N-((2-isopropyl-4-
10 thiazolyl)methyl)amino)carbonyl)L-valinyl)amino-2-(N-((5-
thiazolyl)methoxy-carbonyl)-amino)-amino-1,6-diphenyl-3-
hydroxyhexane (ritonavir) and (2S, 3S, 5S)-2-(2,6-
Dimethylphenoxyacetyl)amino-3-hydroxy-5-[2S-(1-tetrahydro-
pyrimid-2-onyl)-3-methyl butanoyl] amino-1,6-diphenylhexane
15 (ABT-378).

8. The composition of Claim 2 wherein said solid
dispersion is encapsulated in a hard gelatin capsule.

20 9. The composition of Claim 2 wherein said solid
dispersion is compressed into a tablet.

10. The composition of Claim 1 further comprising an
additive or a mixture of additives independently selected

77

from the group consisting of pharmaceutically acceptable
surfactants and antioxidants.

11. The composition of Claim 1 wherein said
5 pharmaceutical compound is fenofibrate.

12. The composition of Claim 1 wherein said
pharmaceutical compound is griseofulvin.

10 13. A method of preparing a composition of Claim 1
which comprises:

- a) dissolving a pharmaceutical compound inhibitor
into an organic solvent to form a solution;
- b) adding a water soluble carrier to said
15 solution to form a mixture;
- c) adding PVP to said mixture of step b);
- d) optionally flash evaporating said solvent;
- e) optionally drying the resulting residue
remaining after evaporation;
- 20 f) optionally grinding and sieving the solid
dispersion to obtain a resultant product.

SURFACTANTS IN PHARMACEUTICAL PRODUCTS AND SYSTEMS

Owen I. Corrigan

Anne Marie Healy

University of Dublin, Trinity College, Dublin, Ireland

INTRODUCTION

Surface-active agents (surfactants) are substances which, at low concentrations, adsorb onto the surfaces or interfaces of a system and alter the surface or interfacial free energy and the surface or interfacial tension. Surface-active agents have a characteristic structure, possessing both polar (hydrophilic) and nonpolar (hydrophobic) regions in the same molecule. Thus surfactants are said to be amphipathic in nature. The wide range of uses for surfactants in pharmaceutical products and systems is the subject of this article.

PHYSICO-CHEMICAL BACKGROUND

Surface and Interfacial Tension; Surface and Interfacial Free Energy

Atoms and molecules at surfaces and interfaces possess energies significantly different from those of the same species in the bulk phase. The term "surface" is usually reserved for the region between a condensed phase (liquid or solid) and a gas phase or vacuum, while the term "interface" is normally applied to the region between two condensed phases.

In the case of a liquid-gas interface, molecules of the liquid in the boundary can only develop attractive cohesive forces with molecules situated below and adjacent to them. They can develop attractive adhesive forces with molecules of the gaseous phase. However at the gas-liquid interface, these adhesive forces are quite small. The net effect is that molecules at the surface of the liquid have potential energies greater than those of similar molecules in the interior of the liquid and experience an inward force toward the bulk of liquid. This force pulls the molecules of the interface together and the surface contracts.

Thus, the surface of a liquid behaves as if it were in a state of tension—the surface tension (γ)—due to the contracting force acting in all directions in the plane of the surface.

In order to extend the surface of a liquid it is necessary to bring molecules from the interior to the surface against the inward pull. The work required to increase the surface area by unit area is termed the *surface free energy*.

At the interface between two condensed phases, the dissimilar molecules in the adjacent layers facing each other have potential energies greater than those of similar molecules in the respective bulk phases. This is due to the fact that cohesive forces between like molecules tend to be stronger than adhesive forces between dissimilar molecules. Thus the interfacial tension is the force per unit length existing at the interface between two immiscible or partially miscible condensed phases and the interfacial free energy is the work required to increase the interface by unit area.

Adsorption Phenomena

Adsorption may be defined as the process of enrichment of one or more substances at a surface (1) or as the taking up of one substance at the surface of another (2). It can occur at any type of interface. However, in the context of pharmaceutical systems the interfaces where surfactant adsorption is important are the gas-liquid, liquid-liquid, gas-solid, and liquid-solid interfaces.

Adsorption at liquid-liquid and liquid-gas interfaces

Considering a system of two immiscible phases (e.g., heptane and water), a surface-active molecule that is adsorbed at the interface between the two liquids will tend to orient itself with its hydrophilic end toward the more polar liquid (water), and its hydrophobic end toward the less polar liquid (heptane). Thus the surfactant molecules replace water and/or heptane molecules of the original interface. The interaction across the interface is then between the hydrophilic group of the surfactant and the water molecules on one side of the interface, and between the hydrophobic group of surfactant and heptane on the other side of the interface. These interactions are much stronger than the original interactions between the unlike

Super Disintegrants: Characterization and Function

44. Gould, P.L.; Tan, S.B. The Effect of Recompaction on the Swelling Kinetics of Wet Massed Tablets. *Compositing Super Disintegrants*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1985, 11, 1819-1836.
45. Borzolat, J.E.; Small, L.E.; Augburger, L.L. Effect of Disintegrants on Drug Dissolution from Capsules Filled on Traction-Type Automatic Capsule-Filling Machine. *Int. J. Pharm.* 1982, 12, 341-349.
46. Borzolat, J.E.; Augburger, L.L. The Role of Disintegrants in Hard-Gelatin Capsules. *J. Pharm. Pharmacol.* 1984, 36, 71-84.
47. Borzolat, J.E.; Augburger, L.L. Disintegrating Agents in Hard-Gelatin Capsules. Part I: Mechanism of Action. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1988, 14, 29-41.
48. Antony, P.J.; Sanghani, N.M. A New Disintegrant for Pharmaceutical Dosage Forms. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997, 23, 413-415.
49. Rizk, S.; Barbelony, C.; Daru, C.; Guyon-Hermann, A.M. Investigation on a New Modified USP Xanthan with Tablet Disintegrating Properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997, 23, 19-26.

BIBLIOGRAPHY

30. Smallbrook, A.J.; Bobhuis, G.K.; Lerk, C.F. The Effect of Particle Size of Disintegrants on the Disintegration of Tablets. *Pharm. Weekblad* 1981, 116, 172-175.
31. Schwartz, J.B.; Zolinski, J.A. The Binding and Disintegrant Properties of the Corn Starch Fraction Amylose and Amylopectin. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1978, 4, 463-483.
32. Shurt, W.R.; Berezney, L.; Thewissen, C.T. *Carboxymethylcellulose: Effect of the Degree of Polymerization and Substitution on Tablet Disintegration and Dissolution. III. Uniformity of Tablets from Rapid and Controlled Release Formulation*. Program and Abstracts, APHA Acad. Pharm. Sci. Mtg., IPT Section, Nov 17, 1983; American Pharmaceutical Assoc. Washington, DC, 1983; 34-35.
33. Khan, K.A.; Rhodes, C.T. Disintegration Properties of Calcium Phosphate Dibasic Dihydrate Tablets. *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 166-168.
34. Khan, K.A.; Rhodes, C.T. Effect of Variation in Compression Force on Properties of Six Direct Compression Tablet Formulations. *J. Pharm. Sci.* 1976, 65, 1835-1837.
35. Munoz, N.; Ferrero, C.; Munoz-Ruiz, A.; Velasco, M.V.; Jimenez-Castellanos, R. Effect of Euphausia[®] On the Tablability of a Poorly Soluble Drug. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998, 24, 783-791.
36. Ferrero, C.; Munoz, N.; Velasco, M.V.; Munoz-Ruiz, A.; Jimenez-Castellanos, R. Disintegrating Efficiency of Croscarmellose Sodium in a Direct Compression Formulation. *Int. J. Pharm.* 1997, 147, 11-21.
37. Murthy, K.S.; Ghosh-Sellase, I. Current Perspectives on the Dissolution Stability of Solid Oral Dosage Forms. *J. Pharm. Sci.* 1993, 82, 113-126.
38. Shotton, E.; Leonard, G.S. Effect of Intragranular and Extragranular Disintegrating Agents on Particle Size of Disintegrating Tablets. *J. Pharm. Sci.* 1976, 65, 1170-1174.
39. Van Kamp, H.V.; Bobhuis, G.K.; Lerk, C.F. Improvement by Super Disintegrants of the Properties of Tablets Containing Lactose. Prepared by Wet Granulation. *Pharm. Weekblad Sci.* Ed 1983, 3, 165-171.
40. Gordon, M.S.; Chatterjee, B.; Chowhan, Z.T. Effect of the Mode of Croscarmellose Sodium Incorporation on Tablet Dissolution and Friability. *J. Pharm. Sci.* 1990, 79, 43-47.
41. Khatib, I.; Menon, A.; Sahr, A. Effect of Mode of Incorporation of Disintegrants on the Characteristics of Fluid-Bed Wet-Granulated Tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1993, 45, 687-691.
42. Becker, D.; Rigassi, T.; Bauer-Brendl, A. Effectiveness of Binders in Wet Granulation: A Comparison Using Model Formulations of Different Tablability. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997, 23, 791-808.
43. Gould, P.L.; Tan, S.B. The Effect of Recompaction on Disintegrant Efficiency in Tablets Prepared by Wet Granulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1985, 11, 441-460.

mmolecules are present in the center of the micelle with the hydrocarbon chains extending outward into the solvent. ~~These dipole interactions hold the hydrophobic heads of~~ the surfactant molecules together in the core, and in certain cases hydrogen bonding between head groups can also occur.

micellar shape can be affected by changes in temperature, concentration and the presence of added electrolyte to the liquid phase. Changes in any of these factors may affect micellar size, shape, and aggregation number (number of surfactant monomers in the micelle).

Phase Behavior of Surfactants

Equilibrium phase structures

As the concentration of a surfactant solution is increased, structures of the types depicted in Fig. 3 may be encountered (5). At concentrations well above the CMC,

a more ordered structuring of the solution occurs. Two main liquid crystalline phases may be identified: the *monodomain phase*, M_1 , exhibiting a hexagonal array of indefinitely long, mutually parallel rods, and the near-biphasic phase, G, with a lamellar structure. The liquid crystalline phase of a lamellar structure can exist either in *normal* or *reverse* orientation. The order of phase structures formed upon increasing surfactant concentration generally follows a well defined sequence (Fig. 4) with a "narrow plane" through the lamellar phase in such a way that normal phase structures can be considered to be "oil-in-water" and the reverse structures to be "water-in-oil" (5).

Modified phase structures

In addition to the equilibrium phase structures mentioned above, nonequilibrium surfactant phase structures exist that are also finding applications in drug delivery. Vesicular forms of surfactants are generally formed by dispersing amellar phases in an excess of water for nonsaqueous molar

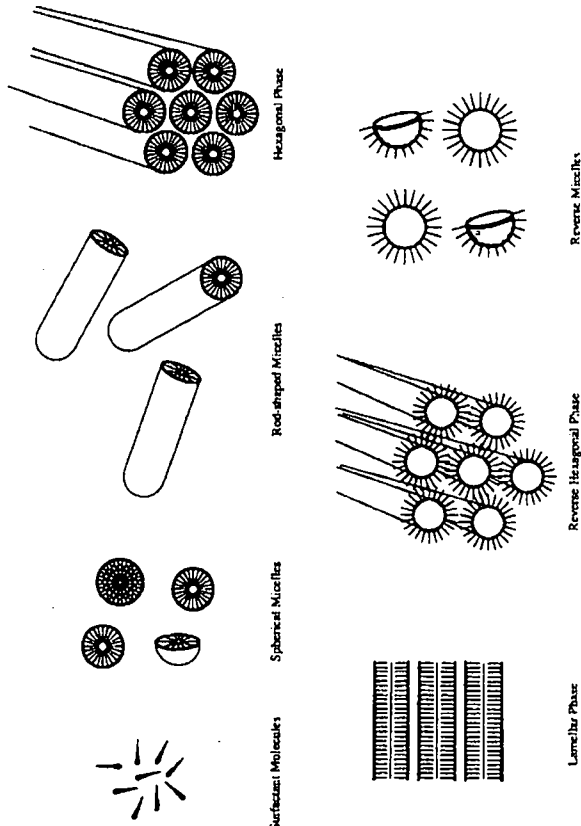


Fig. 3 Equilibrium phase structures of surfactant molecules. (From Lawrence, M.J. *Chem. Soc. Rev.* 1994, 23 (6), 417–424, reproduced by permission of the Royal Society of Chemistry.)

Interlocking coefficient's concentration
 'oil-to-water' 'mirror plane' 'water-to-oil'
 $\gamma_1 \approx \text{interfacial } (\text{H}_2\text{O}) \times \text{lamination } (\text{H}_2\text{O}) \times \text{Recessed } (\text{H}_2\text{O})$
 Cubic (H_2O) Cubic (H_2O) Cubic (H_2O)

My. 6-localized phase: sequence in surfactant-water systems. (From Lawrence, M.J. Chem. Soc. Rev. 1994, 23 (6), 417-424, reproduced by permission of the Royal Society of Chemistry.)

solvents such as ethylene glycol or dimethylformamide) or, in the case of reversed vesicles, in an excess of oil. With common surfactants, vesicles are nonequilibrium structures that will eventually re-equilibrate back into the lamellar phases from which they originated. Vesicles are structural analogs of liposomes (discussed later); they are approximately spherical structures and have the ability to "solubilize" both lipid soluble and water soluble agents.

Several of the phase structures produced by surfactants have potential as carriers and vehicles for drugs and also as targeting systems, used to direct the drug to a specific site in the body (5).

N-Dodecyl-*N,N*-Dimethylbetaine, $C_{12}H_{25}N^+(CH_3)_2CH_2COO^-$

Tables 1-4 in the article *Surfactants in Pharmaceutical Products and Systems* in Volume 14 of the first edition of this encyclopedia (6), together with the references cited herein, give listings of some of the surfactants most commonly used in pharmaceuticals, along with the purpose(s) for which they are usually employed.

SURFACTANT CLASSIFICATION

Surfactant molecules may be classified based on the nature of the hydrophilic group within the molecule. The four main groups of surfactants are defined as follows:

1. *Anionic surfactants*, where the hydrophilic group carries a negative charge, such as carboxyl (RCOO^-), sulphonate (RSO_3^-) or sulphate (ROSO_3^-). Examples of pharmaceutical importance include potassium laurate, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COO}^- \text{K}^+$, and sodium lauryl sulphate, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SO}_3^- \text{Na}^+$.
2. *Cationic surfactants*, where the hydrophilic group carries a positive charge (e.g., quaternary ammonium halides, $\text{R}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$). Examples of pharmaceutical importance include cetrimide, a mixture consisting mainly of tetradecyl (ca. 68%), dodecyl (ca. 22%), and hexadecyltrimethylammonium bromides (ca. 7%), as well as benzalkonium chloride, a mixture of alkylbenzyltrimethylammonium chlorides of the general formula $[\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n\text{N}^+(\text{CH}_3)_3]\text{Cl}^-$, where R represents a mixture of the alkylys from C_8 to C_{15} .
3. *Ampholytic surfactants (also called zwitterionic surfactants)*, where the molecule contains, or can potentially contain, both a negative and a positive charge, (e.g., the sulfoacetates, $\text{RN}^+(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$). Examples of pharmaceutical importance include

SURFACTANT USES IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Because of their unique functional properties, surfactants are used in a wide range of uses in pharmaceutical preparations. These include, depending on the type of product, improving the solubility or stability of a drug in a liquid preparation, stabilizing and modifying the texture of a semisolid preparation, or altering the flow properties of a granulate, thus aiding in the processing of the final tablet dosage form. In addition to their use as excipients to improve the physical and chemical characteristics of the formulation, surfactants may be included to improve the efficiency or bioperformance of the product. The properties of surfactants are such that they can alter the thermodynamic activity, solubility, diffusion, disintegration, and dissolution rate of a drug. Each of these parameters influence the rate and extent of drug absorption. Furthermore, surfactants can alter direct effects on biological membranes thus altering drug transport across the membrane. The overall effect of the inclusion of a surfactant in a pharmaceutical formulation is complex and may be beyond those initially intended.

solubilizing, detergent and penetration-enhancing properties.

Water-in-oil emulsions traditionally contain surfactants of natural origin such as cholesterol, wool fat, wool alcohols, lanolin, divalent salts of fatty acids soaps, calcium oleate and/or synthetic agents of low hydrophilic-lipophilic balance (HLB) (indicating high lipophilicity), such as Spans (fatty acid esters of sorbitan). An example of such a product is Oily Cream B.P. which consists of a 1:1 mixture of wool alcohols and water.

Oil-in-water creams, for topical use, generally contain mixed emulsifiers/surfactants; one of which is a water soluble surfactant with a high HLB, the other being an amphiphile, usually a long chain fatty alcohol (e.g., of chain length C_{14} to C_{18}) or acid (e.g., palmitic or stearic). The water soluble surfactant may be anionic (e.g., sodium lauryl sulphate), cationic (e.g., cetrimide), or nonionic (e.g., cetomacrogol, Tweens).

These mixed-surfactant systems are used not only for their ability to form complex condensed films at the liquid-liquid interface, enhancing the stability of the emulsion, but also because of their ability to impart "body" to the product, resulting in a semisolid product rather than a liquid. Mixed emulsifiers control the consistency of a cream by forming a viscoelastic network throughout the continuous phase of the emulsion. The network results from the interaction of the mixed emulsifier with water, forming a liquid crystalline phase.

Foams

Emulsification is used in aerosol products to produce foams which are generally formulated as o/w emulsions. The liquified propellant forms the disperse phase of the emulsion, and the medication is usually in the aqueous continuous phase. On discharge from the pressurized container, the propellant vaporizes to form bubbles which remain trapped within the aqueous phase giving rise to a foam. These are referred to as "stable foam" products. Nonaqueous stable foams may also be formulated, where the water is replaced by various glycols such as polyethylene glycol. "Quick breaking foams" result when the propellant is in the external phase. The product is emulsified as a foam and collapses into a liquid.

Biological Effects on Percutaneous Absorption

Surfactants—traditionally common constituents and stabilizers of topical vehicles, ranging from hydrophobic agents such as oleic acid to hydrophilic sodium lauryl

sulphate—have been tested as penetration enhancers to improve transdermal drug delivery. Ionic surfactants are thought to enhance transdermal absorption by disrupting the lipid layer of the stratum corneum and by denaturation of keratin. The use of penetration enhancers in general, and surfactants in particular, in transdermal therapeutic systems has been reviewed by Walters (23).

SOLID DOSAGE FORMS

Surface-active agents have been widely shown to enhance drug dissolution rates. This may be due to wetting effects, resulting in increased surface area, effects on solubility and effective diffusion coefficient or a combination of effects. Consequently surfactants have been included in tablet and capsule formulations to improve wetting and deaggregation of drug particles and thus increase the surface area of particles available for dissolution.

This wetting effect is found to be operative at concentrations below the CMC. The effect of surfactants on the dissolution of solids is complex. In addition to effects on the available surface area, surfactants in concentrations above the CMC can increase drug solubility and hence the effective concentration gradient. However they also reduce the effective rate of drug diffusion as a consequence of drug solubilization within micelles. Models to quantify the effect of surfactant concentration on drug dissolution have been developed (24). For solids whose dissolution is under significant surface control, surfactants may further influence the dissolution process. In this regard the enhancing effect of surfactants on the dissolution rate of cholesterol has been widely studied (25).

Hard Gelatin Capsules and Tablets

Wetting agents

Surfactants are used in capsule (26) and tablet formulations as wetting agents to aid dissolution. Lubricants, anti-adherents, and glidants

The primary function of tablet lubricants is to reduce the friction arising at the interface of tablet and die walls during compression and ejection. Lubricants also possess antiadherent (prevention of sticking to the punch and, to a lesser extent, to the die wall) and glidant (improvement of flow characteristics of powders or granulates) characteristics and are useful in the processing of hard gelatin capsules.

Magnesium stearate is used extensively as a lubricant in tablet manufacture. It is an example of a "boundary lubricant," that is, the polar regions of the molecule adhere to the metal surface of the die wall (in tablet manufacture). Adsorption of magnesium stearate to the powder or granule surfaces also prevents agglomeration of the feed material and aids flow.

Lubricants may be classified as water-soluble or water-insoluble. The latter are generally more effective than water-soluble lubricants and can be used at a lower concentration (27). Common water-insoluble lubricants (which are surfactants) include magnesium stearate, calcium stearate, sodium stearate, and stearic acid; water-soluble lubricants include sodium lauryl sulphate and magnesium lauryl sulphate.

Sodium lauryl sulphate is used in the production of hard gelatin capsules where it is added to the gelatin solution during the preparation stage. The stainless steel molds are lubricated prior to dipping into the gelatin solution and sodium lauryl sulphate is added to reduce the surface tension of the mix and cause the mold pins to wet more uniformly (28).

Solid Dispersion Systems

The bioavailability of hydrophobic drugs can be increased by strategies designed to enhance the dissolution rate of the drug. This has been achieved in many cases by forming a solid dispersion of the drug in a suitable carrier, often a hydrophilic polymer such as polyethylene glycol (PEG) or polyvinylpyrrolidone (PVP). The drug is dispersed in the carrier by coprecipitation from a suitable solution containing both drug and carrier, by melting both components together, or by some other process involving a phase change. By using relatively high concentrations of carrier and a rapid precipitating process, the drug may form as an amorphous or molecularly dispersed high energy phase in the carrier. A number of workers have used surfactants as the carrier material to achieve this enhanced dissolution effect. Among the surfactants employed are polyoxyethylene stearate, Renex 630, poloxamer 188, Tetraol AIP deoxycholic acid, and Tween-80. Spans and other surfactants have also been added to conventional drug-polymer solid dispersions to further improve drug release properties. Sjöqvist et al. (29) found that the incorporation of sodium dodecyl sulphate (1–2%) in griseofulvin (3–10%) PEG solid dispersions eliminated any traces of crystalline drug, griseofulvin being present as a solid solution. Other three-component solid dispersions containing surfactants have also been reported such as Tween 20-Griseofulvin-PEG and Tween 20-Oxodipine.

PEG (30). Problems have been reported however as to the physical stability of surfactant-containing systems—dissolution rates decreasing over a 12-month period (31).

Matrix Systems

Drug release from nondisintegrating inert matrices, fabricated from hydrophobic carriers such as polyethylene, is improved by the presence of surfactants in the dissolution medium. Drug release was shown to be a function of the pore size distribution of the matrix and the permeation pressure of the release media defined by its surface tension and contact angle. Inclusion of dioctyl sodium succinate, which reduced the contact angle below 90°, greatly enhanced drug release; increasing the concentration of polysorbate in the range of 0.001–0.1% had the same effect (32). Surfactants have also been included in matrix-type drug delivery systems to aid penetration of the dissolution medium thus increasing the rate and extent of drug release.

Suppositories

Several nonionic surface-active materials have been developed as suppository vehicles. Many of these bases, known as water-dispersible bases, can be used for the formulation of both water-soluble and oil-soluble drugs (33). The surfactants most commonly used are the polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (Tweens), the polyoxyethylene stearates, and the sorbitan fatty acid esters (Spans). These surfactants may be used alone, blended or with other suppository base materials to yield a wide range of melting points and consistencies.

Surface-active agents are widely used in combination with other suppository bases. The inclusion of these agents in the formulation may improve the wetting and water-absorption properties of the suppository. In addition, emulsifying surfactants help to keep insoluble substances suspended in a fatty base suppository (33).

The inclusion of a surfactant in the suppository formulation may enhance the rectal absorption of drugs. The effect has been attributed to the formation of mixed micelles. It has been suggested that the presence of the micelle facilitates the incorporation of the lipid component of the mixed micelle into the biological membrane. This lipid then enhances the fluidity and permeability of the membrane to the poorly absorbed drug. It appears that the colorectal mucous membrane is more sensitive to the effects of mixed micelles than the gastrointestinal membrane of the small intestine.

Surfactant Influence on Drug Absorption from the Gastrointestinal Tract

In the context of oral dosage forms containing surfactants, these agents may play a role in reducing the rate of gastric emptying and retarding the movement of drug to the absorption site by increasing the viscosity of the formulation. This is thought to be especially true of polyoxyethylene derivatives. Bile salts, which are physiological surfactants, have been shown to affect the rate of gastric emptying. The presence of bile salts in the stomach has also been shown to affect ionic movement across the gastric mucosa, thus increasing the movement of hydrogen and chloride ions out of the lumen.

Surfactants may also affect the rate and extent of drug absorption by exerting an influence on the permeability of the biomembrane. Competitive binding of the surfactant to the membrane protein is considered to be partially responsible for enhanced drug absorption in many cases. Alternatively, the enhancement may be due to allosteric rearrangement of the membrane protein which is triggered by the binding of one or more permeating species.

Nakanishi et al. (34) studied the effect of a range of surfactants on the rectal absorption of sulphaguanidine and found absorption to be increased. The increase was associated with histological changes in rectal membrane, increasing the rectal permeability. The same authors found that surfactants such as sodium deoxycholate and sodium dodecyl sulphate used together with the chelating agent EDTA could increase the rectal absorption of macromolecules such as insulin, insulin, and albumin.

The membrane effects of surfactants are explained by a combination of membrane-surfactant binding, disruption of membranes through solubilization into lipoproteins, proteins, and mixed micelles, protein-protein interactions, and selective solubilization of some membrane components by the surfactant. The structure of the surfactant may play a role in determining the range and extent of the influence of a particular surfactant on drug absorption. It appears that the greatest effect is achieved by molecules having a C12-C16 hydrocarbon chain, polyoxyethylene chain lengths between 10 and 20, and molecular areas between 1.0 and 1.6 nm² (4). These effects, in the case of drugs of low aqueous solubility, are in addition to the higher absorption rate, arising from an increase in drug solubility (35, 36).

Surfactants, at high concentrations, exhibit some toxicity and have the ability in many cases to disrupt a membrane. Both ionic and nonionic surfactants have been shown to assist the breakdown of the mucous layer covering the epithelium and at high concentrations are thought to interfere with the membrane itself, which may

lead to disruption of membrane metabolism, particularly with regard to enzyme systems associated with the membrane. ~~Adverse reactions to drug formulations~~ including surfactants have been reviewed by Weiner and Bernatzen (37).

DIRECT ACTIONS OF SURFACTANTS

Detergents

Detergents are surfactants that are used for the removal of foreign matter from a solid surface. The process involves many of the actions specific to surfactant molecules. The surfactant requires good wetting properties to ensure good contact with the solid surface. It must also have the ability to remove dirt into the bulk liquid. This is achieved by a lowering the dirt-liquid and solid-liquid interfacial tensions, thus reducing the work of adhesion between the dirt and the solid and enabling the dirt to be readily detached. Once detached, adsorption of surfactant at the dirt particle surface prevents deposition, allowing the dirt to be washed away. If the dirt is oily it may be emulsified or solubilized by the surfactant.

Antimicrobial Activity

Significant antimicrobial effects have been associated with cationic surfactants, in particular the quaternary compounds. The action mechanism of quaternary surfactants involves disruption of the cell membrane, protein denaturation, and enzyme inhibition. Quaternary compounds are able to lyse cells at relatively low concentration, resulting in leakage of cell contents into the surrounding medium. Quaternary ammonium and some phosphonium surfactants are used as topical disinfectants in commercial dermatological products, in surgical hand scrubs, and in the irrigation of skin wounds. The most commonly used quaternary compounds employed for their antimicrobial effects are cetylpyridinium chloride, benzalkonium chloride, benzethonium chloride and cetyltrimethylammonium bromide (38). Other surfactants, containing more than one quaternary (or positively ionizable group) are among the most active substances known in terms of antimicrobial activity. Included in this group are dequalinium acetate and chlorhexidine gluconate which have been used in throat lozenges and mouthwashes. The lysis of cells can also occur in the presence of anionic surfactants, although these are in general weaker in their antimicrobial activity. A wide range of anionics, in particular sodium lauryl sulphate and its homologs, finds wide application in mouthwashes (38).

Respiratory Distress Syndrome (RDS)

In 1959, surfactant deficiency was identified as the major pathogenic factor in ~~the respiratory distress syndrome~~ in infants (39). Pulmonary surfactant is a complex mixture of phospholipids, neutral lipids, and specific proteins which spread as a monolayer at the air-liquid interfaces of the lung and lower surface tension at end-expiration thus preventing alveolar collapse. If the amount or quality of endogenous surfactant is inadequate, inspiratory pressure and the work of breathing must increase in order to re-expand the alveoli with each breath and permit adequate gas exchange. As the infant grows tired, progressive respiratory failure occurs.

Phosphatidylcholine is the major component of endogenous surfactant, constituting about 60% of total phospholipids, and dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) is the primary surface-tension lowering phospholipid.

The surfactant replacement therapy treatment used may be either "natural" or "artificial." Natural surfactants are derived from bovine or porcine animal lungs or human amniotic fluid. Synthetic or artificial surfactants are composed of DPPC and spreading agents such as unsaturated phosphatidylglycerol or tyloxapol and hecaneol (40).

NATURALLY OCCURRING SURFACTANTS

Of the naturally occurring surfactants, the bile salts and phospholipids are of particular importance.

Phospholipids

The phospholipids are widely found in biological membranes and can be used as emulsifiers especially for intravenous fat emulsions, and as a key component of liposomes. The elucidation of factors governing the solubilization of drugs in phospholipid dispersions can provide some clues as to the biological role of interactions with lipid systems in vivo (4). Phospholipids have been discussed above and in reference (22) in the context of liposomes.

Bile Salts

Bile salts are carboxylic acids (C22-C28) with a cyclopentanoperimethene nucleus containing a branched chain of 3-9 carbon atoms ending in a carboxyl group. Structurally they form micelles which are different from the conventional spherical micelles

synonymous with amphiphiles having a distinct hydrocarbon chain. The hydrophobic feature of the bile salts is associated with one surface of the steroid nucleus, and consequently intermolecular association is much more restricted. Primary and secondary micelles have been proposed, the former consisting of two to four molecules, the latter being composed of aggregates of the primary micelles. The CMC is less distinct and is highly dependent on the structure of the specific bile salt, in particular the number of hydroxy groups and their orientation.

Many studies have been completed in order to assess the effect of bile salts on the bioavailability of poorly soluble drugs. Bile salts for example, have been shown to enhance the absorption of sulphaguanidine and urethane. Bile salts may also play a role in enhancing the transport of a compound from the lumen of the intestine to the systemic circulation. Such absorption involves overcoming the resistance of the aqueous boundary layer and the membrane epithelium to the passage of the drug.

Bile salts readily form mixed micelles with lipid-like molecules such as lecithins or fatty acids. These mixed micelles are structurally very different from the simple micelles and generally have a much greater solubilizing capacity for hydrophobic molecules, both biological and synthetic. The solubility of DDT, a nonpolar, water insoluble molecule, for example, in bile salt micellar solution can be increased to a far greater extent by the addition of unsaturated long chain fatty acids, probably because of mixed micelle formation.

Saponins

Saponins are glycosides found in certain plants which are characterized by their property of producing a frothing aqueous solution. The term "saponin" is derived from the Latin "sapo" meaning soap. Plant materials containing saponins have been used for a long time in many parts of the world for their detergent properties, for example, in Europe, the root of *Saponaia officinalis* and in South America the bark of *Quillaja saponaria* (41).

The saponin structure is either of the steroidal (commonly tetraacyclic triterpenoids) or penacyclic triterpenoid type. Triterpenoid saponins are found, for example in *Quillaja bark* and in liquorice root. Quillaja B.P. is defined as the dried inner part of the bark of *Quillaja saponaria* and other species of *Quillaja* and is used as an emulsifying agent. Liquorice, the root of which also contains triterpenoid saponins, has long been used in pharmacy as a flavoring agent, demulcent, and mild expectorant.

C1)82

Sorbitan Esters (Sorbitan Fatty Acid Esters)

1 Nonproprietary Names

BP:	Sorbitan laurate
	Sorbitan oleate
	Sorbitan palmitate
	Sorbitan stearate
	Sorbitan trioleate
JP:	Sorbitan sesquioleate
PhEur:	Sorbitani lauras
	Sorbitani oleas
	Sorbitani palmitas
	Sorbitani sesquioleas
	Sorbitani stearas
USPNE:	Sorbitan monolaurate (sorbitan, esters mono-
	decanoate)
	Sorbitan monooleate
	Sorbitan monopalmitate
	Sorbitan monostearate
	Sorbitan sesquioleate
	Sorbitan trioleate

2 Synonyms

See Table I.

3 Chemical Names and CAS Registry Numbers

See Table II.

Table II: Chemical name and CAS Registry Number of selected sorbitan esters.

Name	Chemical name	CAS number
Sorbitan diisostearate	Sorbitan diisooctadecanoate	[68238-87-9]
Sorbitan dioleate	(Z,Z)-Sorbitan di-9-octadecanoate	[29116-98-1]
Sorbitan monolaurate	Sorbitan monododecanoate	[1338-39-2]
Sorbitan monoisostearate	Sorbitan monoisooctadecanoate	[71902-01-7]
Sorbitan monooleate	(Z)-Sorbitan mono-9-octadecenoate	[1338-43-8]
Sorbitan monopalmitate	Sorbitan monohexadecanoate	[26266-57-9]
Sorbitan monostearate	Sorbitan mono-octadecanoate	[1338-41-6]
Sorbitan sesquiisostearate	Sorbitan sesquiisooctadecanoate	[71812-38-9]
Sorbitan sesquioleate	(Z)-Sorbitan sesqui-9-octadecenoate	[8007-43-0]
Sorbitan sesquistearate	Sorbitan sesqui-octadecanoate	[51938-44-4]
Sorbitan triisostearate	Sorbitan triisooctadecanoate	[54392-27-7]
Sorbitan trioleate	(Z,Z,Z)-Sorbitan tri-9-octadecenoate	[26266-58-0]
Sorbitan tristearate	Sorbitan tri-octadecanoate	[26658-19-5]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

See Table III.

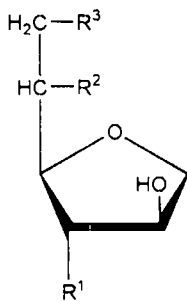
Table I: Synonyms of selected sorbitan esters.

Name	Synonym
Sorbitan monoisostearate	1,4-Anhydro-D-glucitol, 6-isooctadecanoate; anhydrosorbitol monoisostearate; Arlacel 987; Crill 6; sorbitan isostearate.
Sorbitan monolaurate	Arlacel 20; Armotan ML; Crill 1; Dehymuls SML; E493; Glycomul L; Hodag SML; Liposorb L; Montane 20; Protachem SML; Sorbester P12; Sorbirol L; sorbitan laurate; Span 20; Tego SML.
Sorbitan monooleate	Ablunol S-80; Arlacel 80; Armotan MO; Capmul O; Crill 4; Crill 50; Dehymuls SMO; Drewmulse SMO; Drewsorb 80K; E494; Glycomul O; Hodag SMO; Lamesorb SMO; Liposorb O; Montane 80; Nikkol SO-10; Nissan Nonion OP-80R; Norfox Sorbo S-80; Polycon S80 K; Proto-sorb SMO; Protachem SMO; S-Maz 80K; Sorbester P17; Sorbirol O; sorbitan oleate; Sorgen 40; Sorgon S-40-H; Span 80; Tego SMO.
Sorbitan monopalmitate	1,4-Anhydro-D-glucitol, 6-hexadecanoate; Ablunol S-40; Arlacel 40; Armotan MP; Crill 2; Dehymuls SMP; E495; Glycomul P; Hodag SMP; Lamesorb SMP; Liposorb P; Montane 40; Nikkol SP-10; Nissan Nonion PP-40R; Protachem SMP; Proto-sorb SMP; Sorbester P16; Sorbirol P; sorbitan palmitate; Span 40.
Sorbitan monostearate	Ablunol S-60; Alkamuls SMS; 1,4-Anhydro-D-glucitol, 6-octadecanoate; anhydrosorbitol monostearate; Arlacel 60; Armotan MS; Atlas 110K; Capmul S; Crill 3; Dehymuls SMS; Drewmulse SMS; Drewsorb 60K; Durtan 60; Durtan 60K; E491; Famodan MS Kosher; Glycomul S FG; Glycomul S KFG; Hodag SMS; Lamesorb SMS; Liposorb S; Liposorb SC; Liposorb S-K; Montane 60; Nissan Nonion SP-60R; Norfox Sorbo S-60FG; Polycon S60K; Protachem SMS; Prote-sorb SMS; S-Maz 60K; S-Maz 60KHS; Sorbester P18; Sorbirol S; sorbitan stearate; Sorgen 50; Span 60; Span 60K; Span 60 VS; Tego SMS.
Sorbitan sesquiisostearate	Protachem SGL.
Sorbitan sesquioleate	Arlacel C; Arlacel 83; Crill 43; Glycomul SOC; Hodag SSO; Liposorb SQO; Montane 83; Nikkol SO-15; Nissan Nonion OP-83RAT; Protachem SOC; Sorgen 30; Sorgen S-30-H.
Sorbitan trilaurate	Span 25.
Sorbitan trioleate	Ablunol S-85; Arlacel 85; Crill 45; Glycomul TO; Hodag STO; Liposorb TO; Montane 85; Nissan Nonion OP-85R; Protachem STO; Prote-sorb STO; S-Maz 85K; Sorbester P37; Span 85; Tego STO.
Sorbitan tristearate	Alkamuls STS; Crill 35; Crill 41; Drewsorb 65K; E492; Famodan TS Kosher; Glycomul TS KFG; Hodag STS; Lamesorb STS; Liposorb TS; Liposorb TS-K; Montane 65; Protachem STS; Proteo-sorb STS; Sorbester P38; Span 65; Span 65K.

Table III: Empirical formula and molecular weight of selected sorbitan esters.

Name	Formula	Molecular weight
Sorbitan diisostearate	C ₄₂ H ₈₀ O ₇	697
Sorbitan dioleate	C ₄₂ H ₇₆ O ₇	693
Sorbitan monoisostearate	C ₂₄ H ₄₆ O ₆	431
Sorbitan monolaurate	C ₁₈ H ₃₄ O ₆	346
Sorbitan monooleate	C ₂₄ H ₄₄ O ₆	429
Sorbitan monopalmitate	C ₂₂ H ₄₂ O ₆	403
Sorbitan monostearate	C ₂₄ H ₄₆ O ₆	431
Sorbitan sesquiisostearate	C ₃₃ H ₆₃ O _{6.5}	564
Sorbitan sesquioleate	C ₃₃ H ₆₀ O _{6.5}	561
Sorbitan sesquistearate	C ₃₃ H ₆₃ O _{6.5}	564
Sorbitan triisostearate	C ₆₀ H ₁₁₄ O ₈	964
Sorbitan trioleate	C ₆₀ H ₁₀₈ O ₈	958
Sorbitan tristearate	C ₆₀ H ₁₁₄ O ₈	964

5 Structural Formula



R¹ = R² = OH, R³ = R (see below) for sorbitan monoesters
R¹ = OH, R² = R³ = R for sorbitan diesters
R¹ = R² = R³ = R for sorbitan triesters
where R =
(C₁₇H₃₅)COO for isostearate
(C₁₁H₂₃)COO for laurate
(C₁₇H₃₃)COO for oleate
(C₁₅H₃₁)COO for palmitate
(C₁₇H₃₅)COO for stearate

The sesquiesters are equimolar mixtures of monoesters and diesters.

6 Functional Category

Emulsifying agent; nonionic surfactant; solubilizing agent; wetting and dispersing/suspending agent.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Sorbitan monoesters are a series of mixtures of partial esters of sorbitol and its mono- and dianhydrides with fatty acids. Sorbitan diesters are a series of mixtures of partial esters of sorbitol and its monoanhydride with fatty acids.
Sorbitan esters are widely used in cosmetics, food products, and pharmaceutical formulations as lipophilic nonionic surfactants. They are mainly used in pharmaceutical formulations as emulsifying agents in the preparation of creams, emulsions, and ointments for topical application. When used alone, sorbitan esters produce stable water-in-oil emulsions and microemulsions but are frequently used in combination with varying

proportions of a polysorbate to produce water-in-oil or oil-in-water emulsions or creams of varying consistencies.

Sorbitan monolaurate, sorbitan monopalmitate and sorbitan trioleate have also been used at concentrations of 0.01–0.05% w/v in the preparation of an emulsion for intramuscular administration. See Table IV.

Table IV: Uses of sorbitan esters.

Use	Concentration (%)
Emulsifying agent	
Used alone in water-in-oil emulsions	1–15
Used in combination with hydrophilic emulsifiers in oil-in-water emulsions	1–10
Used to increase the water-holding properties of ointments	1–10
Solubilizing agent	
For poorly soluble, active constituents in lipophilic bases	1–10
Wetting agent	
For insoluble, active constituents in lipophilic bases	0.1–3

8 Description

Sorbitan esters occur as cream- to amber-colored liquids or solids with a distinctive odor and taste; see Table V.

Table V: Appearance of selected sorbitan esters.

Name	Appearance
Sorbitan monoisostearate	Yellow viscous liquid
Sorbitan monolaurate	Yellow viscous liquid
Sorbitan monooleate	Yellow viscous liquid
Sorbitan monopalmitate	Cream solid
Sorbitan monostearate	Cream solid
Sorbitan sesquioleate	Amber viscous liquid
Sorbitan trioleate	Amber viscous liquid
Sorbitan tristearate	Cream/yellow solid

9 Pharmacopeial Specifications

See Table VI.

10 Typical Properties

Acid value: see Table VII.
Density: see Table VII.
Flash point: >149°C
HLB value: see Table VII.
Hydroxyl value: see Table VII.
Iodine number: see Table VII.
Melting point: see Table VII.
Moisture content: see Table VIII.
Pour point: see Table VII.
Saponification value: see Table VIII.
Solubility: sorbitan esters are generally soluble or dispersible in oils; they are also soluble in most organic solvents. In water, although insoluble, they are generally dispersible.
Surface tension: see Table VIII.
Viscosity (dynamic): see Table VIII.

Table VI: Continued

Test	JP 2001	PhEur 2005	USPNF 23
Sorbitan monooleate	—	+	72.0–78.0%
Sorbitan monopalmitate	—	+	63.0–71.0%
Sorbitan monostearate	—	+	68.0–76.0%
Sorbitan sesquioleate	—	+	74.0–80.0%
Sorbitan trioleate	—	+	85.5–90.0%
Assay for polyols			
Sorbitan monolaurate	—	—	39.0–45.0%
Sorbitan monooleate	—	—	25.0–31.0%
Sorbitan monopalmitate	—	—	32.0–38.0%
Sorbitan monostearate	—	—	27.0–34.0%
Sorbitan sesquioleate	—	—	22.0–28.0%
Sorbitan trioleate	—	—	13.0–19.0%

Table VII: Typical properties of selected sorbitan esters.

Name	Acid value	Density (g/cm ³)	HLB value	Hydroxyl value	Iodine number	Melting point (°C)	Pour point (°C)
Sorbitan monoisostearate	≤8	—	4.7	220–250	—	—	—
Sorbitan monolaurate	≤7	1.01	8.6	159–169	≤7	—	16–20
Sorbitan monooleate	≤8	1.01	4.3	193–209	—	—	–12
Sorbitan monopalmitate	3–7	1.0	6.7	270–303	≤1	43–48	—
Sorbitan monostearate	5–10	—	4.7	235–260	≤1	53–57	—
Sorbitan sesquioleate	8.5–13	1.0	3.7	188–210	—	—	—
Sorbitan trioleate	10–14	0.95	1.8	55–70	—	—	—
Sorbitan tristearate	≤7	—	2.1	60–80	—	—	—

Table VIII: Typical properties of selected sorbitan esters.

Name	Saponification value	Surface tension of 1% aqueous solution (mN/m)	Viscosity at 25°C (mPa s)	Water content (%)
Sorbitan monoisostearate	143–153	—	—	≤1.0
Sorbitan monolaurate	159–169	28	3900–4900	≤0.5
Sorbitan monooleate	149–160	30	970–1080	≤0.5
Sorbitan monopalmitate	142–152	36	Solid	≤1.0
Sorbitan monostearate	147–157	46	Solid	≤1.0
Sorbitan sesquioleate	149–160	—	1500	≤1.0
Sorbitan trioleate	170–190	32	200–250	≤1.0
Sorbitan tristearate	172–185	48	Solid	≤1.0

11 Stability and Storage Conditions

Gradual soap formation occurs with strong acids or bases; sorbitan esters are stable in weak acids or bases.
Sorbitan esters should be stored in a well-closed container in a cool, dry place.

12 Incompatibilities

—

13 Method of Manufacture

Sorbitol is dehydrated to form a hexitan (1,4-sorbitan), which is then esterified with the desired fatty acid.

14 Safety

Sorbitan esters are widely used in cosmetics, food products, and oral and topical pharmaceutical formulations and are generally regarded as nontoxic and nonirritant materials. However, there

have been occasional reports of hypersensitive skin reactions following the topical application of products containing sorbitan esters.^(1–4) When heated to decomposition, the sorbitan esters emit acrid smoke and irritating fumes.

The WHO has set an estimated acceptable daily intake of sorbitan monopalmitate, monostearate, and tristearate,⁽⁵⁾ and of sorbitan monolaurate and monooleate⁽⁶⁾ at up to 25 mg/kg body-weight calculated as total sorbitan esters.

Sorbitan monolaurate: LD₅₀ (rat, oral): 33.6 g/kg.⁽⁷⁾
Experimental neoplastigen.
Sorbitan monostearate: LD₅₀ (rat, oral): 31 g/kg.⁽⁷⁾
Very mildly toxic by ingestion. Experimental reproductive effects.

15 Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Eye protection and gloves are recommended.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	06019306A
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	Nº 17923
	Folios	022

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional	PCT/US2004/027401
Fecha de Presentación Internal.	23/08/2004.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios: 15 a 35	01/Septiembre/2010
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 36 a 38	01/Septiembre/2010
<u>Prioridad</u> US 10/650,178)	Folio 1	28/Agosto/2003.

Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Forma de dosis farmacéutica sólida.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en una forma de dosificación sólida que comprende ritonavir en dispersión sólida.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar formulaciones sólidas mejoradas para inhibidores de proteasa de VIH que tengan biodisponibilidad oral adecuada.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende ritonavir en dispersión sólida, al menos un polímero soluble en agua que tiene un Tg de al menos 50° C y al menos un surfactante.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/00.

De la solicitud de Patente

Título : Se requiere al solicitante ajustar el título de la solicitud al objeto de la invención.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 1, 3-6,8-10, 16 no son concisas porque utilizan las expresiones “ al menos”, “comprende otro surfactante y otro polímero”, “comprende adicionalmente otro inhibidor de proteasa de VIH” ya que no tienen un significado preciso y derivan en un número ilimitado de formulaciones que no permiten delimitar el verdadero alcance de la invención. Además la expresión “inhibidor de proteasa de VIH” no es adecuada dentro de una reivindicación 7 porque con ella se define un mecanismo de acción farmacológica más no un ingrediente activo como tal.
- Las reivindicaciones 1, 2, 6, 8-9 no son claras ni concisas cuando utilizan las expresiones “al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable que tiene un Tg de al menos 50”, “tiene un Tg de entre 80°C y 180°C”, “un valor de HLB entre 4.0 y 10”, ya que la formulación reivindicada se esta caracterizando por propiedades o parámetros mensurables de los elementos que los conforman (en este caso surfactante y polímero), más no se define de manera específica por sus elementos constitutivos.

Se le recuerda al solicitante, que en las formulaciones o composiciones farmacéuticas las características técnicas que las definen, son sus componentes en sí (por ejemplo en surfactantes: el monoesterato de sorbitán o en polímeros: como la hidroxipropilmetilcelulosa) y sus proporciones, más no por la propiedades o parámetros de dichos componentes.

- La reivindicación 7 no es clara y es redundante, ya que la frase “que contiene en almacenamiento [...] al menos 98% del contenido inicial de dicho inhibidor de proteasa de VIH”, es un resultado a alcanzar y no un elemento técnico de la formulación por lo que incluirlas le resta claridad a la solicitud.
- Las reivindicaciones 11 a 15, repiten el contenido de la reivindicación independiente 1 tanto del preámbulo como de la parte característica, por más de que su dependencia sea de reivindicaciones diferentes, lo cual, le resta concisión a la solicitud.

Se le sugiere al solicitante, replantear el capítulo reivindicatorio de su solicitud, de acuerdo con las observaciones realizadas, definiendo de manera precisa los componentes que conforman la formulación reclamada y/o caracterizándola de manera apropiada.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 28-08-2003, se consultaron las bases de datos y los

archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO01/34119.	Inhibitors of Crystallization in a solid Dispersion	17-05-2001
D2	Encyclopedia of Pharmaceutical Technology volume 14 Marcel Dekker	Surfactants in Pharmaceutical Products and System.	2002

D1 (folios 68 a 77) divulga formulaciones en dispersión sólida que comprende inhibidores de proteasa de VIH entre ellos el ritonavir.

D2 (folios 78 a 81) enseña los sistemas de dispersión sólida, los cuales modifican la biodisponibilidad de activos hidrofóbicos (poco solubles) mejorando la tasa de disolución por la formación de una dispersión sólida del activo en un vehículo adecuado como un polímero hidrófilo (PEG o PVP). Se utilizan tensioactivos como material de soporte para conseguir una mayor disolución.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486).

La reivindicación 1 dice: Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende ritonavir formulado en una dispersión sólida, donde dicha dispersión sólida comprende:

- Al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable
- Y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable.
- Y en donde cada uno de dicho al menos polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable tiene un Tg de al menos 50°C,
- Y en donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y el 85% de la forma de dosis total de al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable en agua.

SOLICITUD	D1
Ritonavir	Ritonavir
Al menos un polímero soluble en agua con un Tg de al menos 50	Polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa
Al menos un Surfactante	Surfactantes
En donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y 85% en peso de la forma de dosis total de dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.	Un rango de 1% al 95% de PVP

D1 (folios 68 a 77) divulga formulaciones en dispersión sólida que comprende inhibidores de proteasa de VIH, entre ellos el ritonavir, un polímero soluble en agua con un Tg de al menos 50°C (Polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa, ver folio 71, página 11, líneas 1 y 7 a 20) y surfactantes como aditivos adicionales.

Por lo tanto, D1 divulga todas las características técnicas esenciales de la reivindicación 1: Una forma farmacéutica en dispersión sólida que comprende: ritonavir (Ver folio74, página 14, compuesto de fórmula I y folio 75, página 29, reivindicación 5), al menos un polímero soluble en agua con un Tg de al menos

50°C tal como la Polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa (Ver folio 71 , página 11, líneas 1 y 7 a 20 en una proporción del 1 al 95% para la PVP (Ver folio 71, página 11, línea 5 , y surfactantes como aditivos adicionales (Folios 76-77 , páginas 30-31, reivindicación 10) , tal como se expone en el cuadro comparativo. En consecuencia, la forma farmacéutica sólida reclamada no es nueva.

Nivel inventivo (artículo18 D486)

La reivindicación 2 dice: la forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor HLB entre 4.0 y 10.

SOLICITUD	D1	D2
RITONAVIR	RITONAVIR	Aplicable a activos hidrofóbicos pobremente solubles
Un polímero soluble en agua con un Tg de al menos 50	Polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa	Polivinil pirrolidona
Un surfactante que tiene un valor de HLB entre 4.0 Y 10.	Surfactantes	surfactantes tipo Spans.
En donde dicha forma de dosificación comprende entre el 50% y 85% en peso de la forma de dosis total de dicho al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable.	Un rango de 1% al 95% de PVP	No se especifica.

La solicitud se diferencia de D1 en que la forma solida en dispersión sólida especifica el uso de surfactantes con un HLB entre 4 y 10.

El efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar otras formas farmacéuticas de dispersión sólida que contengan ritonavir, donde se modifique su biodisponibilidad.

El problema técnico objetivo de esta solicitud, es como obtener otras formas farmacéuticas de dispersión sólida que contengan ritonavir, donde se modifique su biodisponibilidad.

D2 (folios 78 a 81) enseña los sistemas de dispersión sólida, los cuales modifican la biodisponibilidad de activos hidrofóbicos (poco solubles), mejorando la tasa de disolución por la formación de una dispersión sólida del activo en un vehículo adecuado como un polímero hidrófilo (PEG o PVP); se utilizan surfactantes como material de soporte para conseguir una mayor disolución y para mejorar aún más las propiedades de liberación de fármacos. Entre los surfactantes específicamente nombrados se encuentran los Spans (los cuales tienen un HLB entre 4-10 ⁽¹⁾ , Ver folio 80, página 2649, Solid dispersion systems).

Por lo tanto, la persona del oficio medianamente versada en la materia en vista del estado de la técnica en su totalidad, es decir, en vista de D1 y D2 se encontraba en capacidad de inferir la aplicación de los tensioactivos con un HLB entre 4-10 (Spans) según lo divulgado en D2, dentro de las formulaciones farmacéuticas en dispersión sólida de ritonavir divulgadas en D1 y así, obtener la forma de dosis farmacéutica sólida reclamada.

De manera que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en las reivindicaciones 2 a 16 es obvia y no tiene nivel inventivo.

(1) *Raymond C Rowe. Handbook of Pharmaceutical excipients. (Folios 82 a 84).*

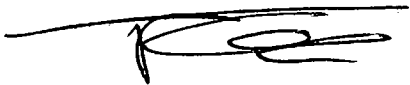
Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO01/34119.	1-16	Novedad y Nivel inventivo
D4	Encyclopedia of Pharmaceutical Technology volumen 14 Marcel Dekker	1-16	Nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JÓSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
18 NOV. 2011

Elaborado por: Jacqueline Alfonso. 
Revisado por: Consuelo Leguizamón. 