



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

06-1295.

54 TÍTULO

FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/00, A61P 31/18 A61K 31/395

71 SOLICITANTE

F HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO

BASILEA SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

22 BOGOTÁ, D C

T P 5. 15

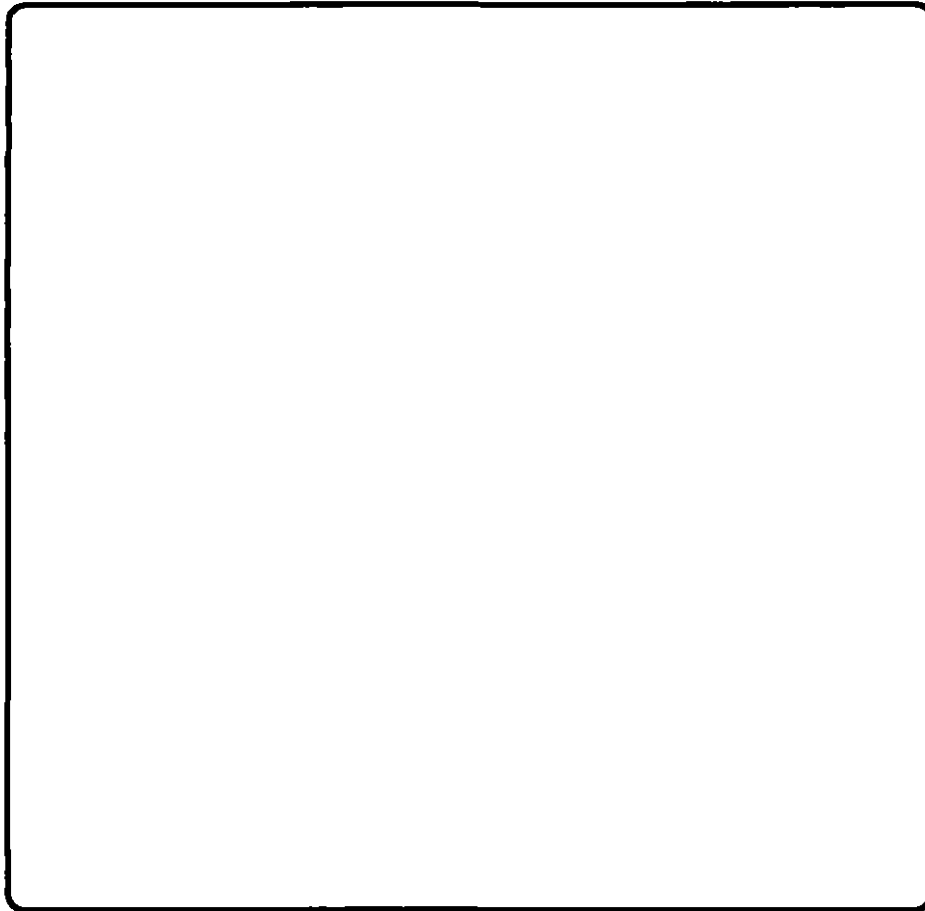
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión de los inventores a HOFFMANN LA ROCHE INC y documento de cesión de HOFFMANN-LA ROCHE INC a F HOFFMANN LA ROCHE AG
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de búsqueda internacional con su traducción publicación con su traducción capítulo reivindicatorio originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de las modificaciones a las reivindicaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C C 89 690 713 Usaquén T P 53 215

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 900176089 2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 06 413
FECHA ENERO 3 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 86001295 00000000 Folios. 101
Fecha (ANO): 2006-01-06 16:28:24
tramite : 011 PCI-PAYMENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Devoluciones: 2006 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PBO	Vr PAGO
LLORENA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309440	03/01/2006	403,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000 00
		TOTAL	\$ 20,000

SOM VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO

3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P No 53 215

TRADUCCION OFICIAL No

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

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel representantes legales de F Hoffmann-La Roche que aparecen en un documento de Poder escrito en español e inglés confiendo a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster bajo el No 2004/20 el 17-08-2004 en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País. Suiza

Este documento público

2 Ha sido firmado por el Lic. iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario público

4 Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5 en Basel (Basilea)

6 el 18 de agosto 2004

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

8 bajo el No 8835/13376

9 Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

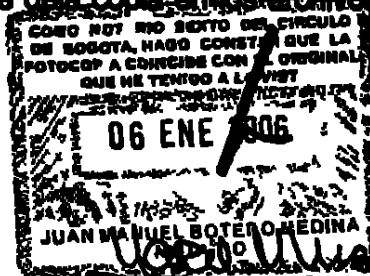
10 Firma

Fdo firma ilegible

Ruedi Eggli

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

Bogotá 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uribechea
Traductora Juramentada
Resolucion 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

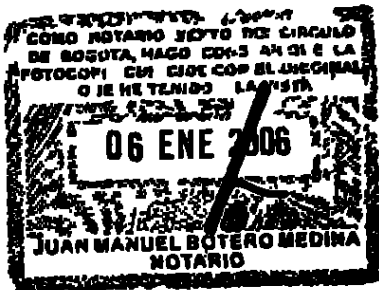
358651

Mano Uncochea
COTIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EN SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



abajo firmados F HOFFMANN-LA ROCHE AG
una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de Suiza

con domicilio en 4070 Basilea Suiza

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
designa 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 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 en caso de producirse
oposición pasando los antecedentes a los tribunales
quedamos facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes pudiendo transar someter a
árbitros desistir percibir y apelar con todas las
demás facultades que resulten necesarias y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio

Asimismo facultamos a los doctores 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

The undersigned F HOFFMANN-LA ROCHE AG a
corporation organized and existing under the laws of
Switzerland

domiciled at 4070 Basel Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA
and/or ENRIQUE ALVAREZ of Bogotá 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 and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
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 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 in case of
opposition where the proceedings be passed over to
the courts 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 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 agents or any one of them
appointed may do for us in connection with the above

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or 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 11th day of August 2008
F Hoffmann-La Roche AG
Fridolin Klausner
Holder of procuration
Denise Strebel
Mandatory

Sulza
Basilea

(ss)

Hoy 17 de Agosto de 2004 compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y ambos ciudadanos y residentes en Suiza de quien me consta que firmó el anterior documento y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F HOFFMANN-LA ROCHE AG la compañía nombrada en el documento que antecede una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado que ejerce su objeto social conforme a las leyes de Suiza 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 Suiza ciudad de Basilea con fecha 19 JUNIO 1997 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos de lo cual da fe

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both, Swiss citizens and Swiss residents, 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 Holder of

Procuration/Mandatory of F HOFFMANN-LA ROCHE AG the company named within a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland domiciled at the City of Basel legally constituted for a period of tenure not yet expired which exercises its corporate purposes according to the laws of, Switzerland 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 Sulza ciudad de Basilea under date of 19th day of June 1997 and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true which he attests

Notary Public (Notario Público)

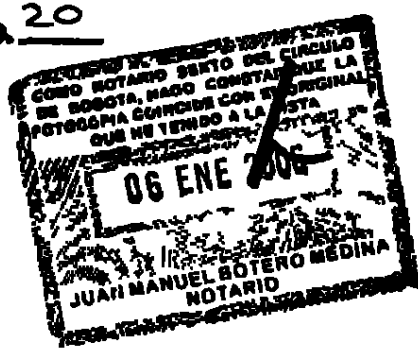
Basel this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH 4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5, 1961)

1 Country Switzerland (Schweiz / Suisse)

2 This official document is signed by *Dr. iur. P. Kuster*

3 in his/her function as *all. Adv.*

4 and certified by the seal of the *Gericht*

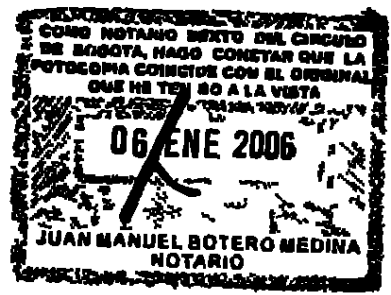
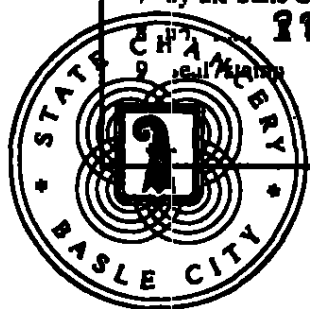
Certified **18. Aug 2004**

5 in the presence of *1835/113326*

7 by the State Chancery of the Canton of Basel Stadt

9 Seal of the State Chancery

10 Signature *R. Egg*



SECRETARIA FOLIO 9 Y 10
PARA TAJERO

No. SOLICITUD INTERNACIONAL PCT/EP2004/007309 05/07/04 , NO 2005/004436, 20/01/05
(21) No. SOLICITUD 06-1295 (51) INT CL. A61K 9/00
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN 06-01-06 (71) SOLICITANTE F HOFFMANN LA ROCHE AG
(30) PRIORIDAD ALBANO Antonio A INFELD
(31) No. DE SOLICITUD 60/486 600 y 60/568 204 (72) INVENTORES Martin Howard PHUAPRADIT
Wantanee SHAH Navnit
Hargovindas y ZHANG Lin
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN 11-07-03 y 05-05-04
(33) PAÍS US (74) REPRESENTANTE ALICIA LLOREDA RICAURTE
LEGAL

(54) TÍTULO

FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR"

(57) RESUMEN

Reivindicación número 1

Una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene del 60% al 80% de saquinavir mesilato micronizado basado en la sal mesilato del 4% al 8% de un aglutinante soluble en agua farmacéuticamente aceptable un desintegrante farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable en la que cada porcentaje se refiere al peso del núcleo de la forma de dosificación farmacéutica

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/007309

A CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 A61K9/28 A61K9/20

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, Dato CHEM ABS

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante la reivindicación No.
Y	US 6 039 975 A (N.H. SHAH Y SUS COL.) 21 de Marzo de 2000 (2000-03 21) reivindicaciones ejemplos 5 6 columna 4 línea 1 – línea 34	1 30
Y	WO 03/005944 A (CIMA LABS) 23 de Enero de 2003 (2003-01 23) reivindicaciones tabla 3	1 30
Y	WO 99/12527 A (ALZA) 18 de Marzo de 1999 (1999-03 18) reivindicaciones pagina 13 línea 10 – página 15 línea 12 ejemplos	1 30

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

Categorías especiales de documentos citados A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular E documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) O documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios P documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención X documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo Y documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica Z documento miembro de la misma familia de patentes
--	--

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
1 de Marzo de 2005	21/03/2005

Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel No. (+31 70) 340-2040 Tx. 31 651 epo nl Fax No. (+31 70) 340-3016	Funcionario autorizado Scarponi U
---	---

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/007309

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6039975	A	21-03-2000	NONE	
WO 03005944	A	23-01-2003	US 2003068356 A1	10-04-2003
			CA 2451106 A1	23-01-2003
			EP 1406568 A1	14-04-2004
			JP 2004534839 T	18-11-2004
			WO 03005944 A1	23-01-2003
			US 2003232080 A1	18-12-2003
			US 2005031677 A1	10-02-2005
WO 9912527	A	18-03-1999	AU 9223098 A	29-03-1999
			WO 9912527 A2	18-03-1999
			US 2002006439 A1	17-01-2002
			US 2002197316 A1	26-12-2002

Forma PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (Enero 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007309

11

51

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
If C 7 A61K9/28 A61K9/20

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

If C 7 A61K

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

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

EFO-Internal WPI Data PAJ CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 039 975 A (N H SHAH ET AL) 21 March 2000 (2000-03-21) claims examples 5 6 column 4 line 1 - line 34	1-30
Y	WO 03/005944 A (CIMA LABS) 23 January 2003 (2003-01-23) claims table 3	1-30
Y	WO 99/12527 A (ALZA) 18 March 1999 (1999-03-18) claims page 13 line 10 - page 15 line 12 examples	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 2005

Date of mailing of the international search report

21/03/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Scarponi U

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/007309

12

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6039975	A	21-03-2000	NONE	
WO 03005944	A	23-01-2003	US 2003068356 A1	10-04-2003
			CA 2451106 A1	23-01-2003
			EP 1406568 A1	14-04-2004
			JP 2004534839 T	18-11-2004
			WO 03005944 A1	23-01-2003
			US 2003232080 A1	18-12-2003
			US 2005031677 A1	10-02-2005
WO 9912527	A	18-03-1999	AU 9223098 A	29-03-1999
			WO 9912527 A2	18-03-1999
			US 2002006439 A1	17-01-2002
			US 2002197316 A1	26-12-2002

1A

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

20 de Enero de 2005 (20 01 2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/004836 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ A61K 9/00

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP2004/007309

(22) Fecha de Registro Internacional 5 de Julio de 2004
(05 07 2004)

(25) Idioma de registro INGLÉS

(26) Idioma de Publicación INGLÉS

(30) Información de Prioridad
60/486,600 11 de Julio 2003 (11 07 2003) US
60/468,204 5 de Mayo 2004 (05 05 2004) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto
Estado Unidos) F HOFFMANN LA ROCHE AG
[CH/CH] Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores e

(75) Inventores/solicitantes (para los Estados Unidos
únicamente) ALBANO, Antonio, A. [US/US] 58
Stannond Avenue, Clifton, NJ 07013 (US) INFELD,
Martin, Howard [US/US] 6 Puers Place Upper Montclair
NJ 07043 (US). PHUAPRADIT Wantanee [US/US] 4
Effingham-Low Court, Montville NJ 07045 (US). SHAH,
Navalt Hargoviadas [US/US] 203 Beverly Hill Road
Clifton NJ 07012 (US) ZHANG Lin [CN/US] 14 Patton
Drive Bloomfield NJ 07003 (US).

(74) Agente RAUBER, Beat Grenzacherstrasse 124 CH
4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible): AE,
AG AL, AM AT AU AZ BA, BB BG BR, BW BY
BZ CA CH CN CO CR, CU CZ, DE, DK, DM DZ, EC,
EE, EG ES FI GB GD GE GH GM HR, HU ID IL,
IN IS, JP KE, KG KP KR, KZ, LC, LK, LR, LS LT LU
LV MA, MD MG MK, MN MW MX MZ, NA NI NO
NZ, OM PG PH PL, PT RO RU SC, SD SE, SG SK,
SL, SY TJ TM TN TR, TT TZ, UA, UG US, UZ VC,
VN YU ZA, ZM ZW

(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible)
ARIPO (BW GH GM KE, LS MW MZ, NA SD SL,
SZ TZ, UG ZM ZW) euroasiática (AM AZ, BY KG
KZ MD RU TJ TM) europea (AT BE, BG CH CY CZ,
DE, DK, EE, ES FI FR, GB GR, HU IE, IT LU MC
NL, PL, PT RO SE, SI SK, TR) OAPI (BF BJ CF CG
CI CM GA, GN GQ, GW ML, MR, NE, SN TD TO)

Publicado

— *sin reporte de búsqueda internacional y para ser
publicado bajo el recibido de este reporte*

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

(54) Título FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR

(57) Resumen Se proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida unitaria oral de saquinavir mesilato que
contiene el saquinavir mesilato micronizado en una cantidad comprendida entre 250 mg y 800 mg, calculada como base
libre y un aglutinante farmacéuticamente aceptable un desintegrante y un excipiente soluble en agua Se proporciona una
forma de dosificación sólida unitaria de saquinavir mesilato que contiene del 60% a 80% de saquinavir mesilato
micronizado basado en la sal mesilato, del 4% al 8% de aglutinante soluble en agua, un desintegrante y un excipiente en
la que cada porcentaje se refiere al peso del núcleo

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



19 51

(43) International Publication Date
20 January 2005 (20 01 2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/004836 A2

- (51) International Patent Classification⁷ A61K 9/00 (74) Agent RAUBER Bent Grenzacherstrasse 1A CH-4070 Basel (CH)
- (21) International Application Number PCT/EP2004/007309 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (22) International Filing Date 5 July 2004 (05 07 2004) (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language English
- (26) Publication Language English
- (30) Priority Data
60/486,600 11 July 2003 (11.07.2003) US
60/568,004 5 May 2004 (05.05.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH] Grenzacherstrasse 1A, CH-4070 Basel (CH)
- (72) Inventors and
(75) Inventors/Applicants (for US only) AI BANO, Antonio, A [US/US] 58 Starmond Avenue Clifton NJ 07013 (US) INFELI D, Martin Howard [US/US] 6 Piers Place, Upper Montclair NJ 07043 (US) PHUAPRADIT Wattanee [US/US] 4 Birmingham Low Court, Montville NJ 07045 (US) SHAH Navnit Hargovindas [US/US] 703 Beverly Hill Road, Clifton NJ 0701 (US) ZHANG Lin [CN/US] 14 Patton Drive, Bloomfield NJ 07003 (US)
- Published
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations refer to the Guidance Notes on Codes and Abbreviations appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title SAQUINAVIR MESYLATE ORAL DOSAGE FORM

(57) Abstract A solid unit oral pharmaceutical dosage form of saquinavir mesylate is provided comprising micronized saquinavir mesylate in an amount of from 50 mg to 800 mg calculated as free base, and a pharmaceutically acceptable binder, disintegrant, and water soluble carrier. A solid unit dosage form of saquinavir mesylate is provided comprising from 60% to 80% micronized saquinavir mesylate based on the mesylate salt, 4% to 8% water soluble binder, a disintegrant and a carrier wherein each percentage is of the kernel weight.

WO 2005/004836 A2

76

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

Reivindicaciones

- 1 Una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene del 60% al 80% de saquinavir mesilato micronizado basado en la sal mesilato del 4% al 8% de un aglutinante soluble en agua farmacéu-
5 ticamente aceptable un desintegrante farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable en la que cada porcentaje se refiere al peso del núcleo de la forma de dosificación farmacéutica
- 10 2 La forma de dosificación según la reivindicación 1 en la que el saquinavir mesilato constituye del 70% al 75% del peso del núcleo de la forma de dosificación farmacéutica
- 3 La forma de dosificación según la reivindicación 1 ó 2 en la que el saquinavir mesilato en la forma de
15 dosificación farmacéutica está presente en una cantidad de 200 mg a 700 mg calculada como saquinavir base libre
- 4 La forma de dosificación según las reivindicaciones de 1 a 3 en la que el saquinavir mesilato en la forma de dosificación farmacéutica está presente en una cantidad de
20 250 mg a 700 mg calculada como saquinavir base libre
- 5 La forma de dosificación según las reivindicaciones de 1 a 4 en la que el saquinavir mesilato en la forma de dosificación farmacéutica está presente en una cantidad de 500 mg calculada como saquinavir base libre
- 25 6 La forma de dosificación según la reivindicación 1 en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es soluble en agua

17

7 La forma de dosificación segun la reivindicación 6 en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad del 3% al 10% del peso del núcleo

8 La forma de dosificación segun las reivindicaciones 5 6 y 7 en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable tiene un tamaño de partícula de 30 micras a 200 micras

9 La forma de dosificación según las reivindicaciones de 6 a 8 en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es la lactosa monohidratada

10 10 La forma de dosificación según la reivindicación 9 en la que la lactosa monohidratada tiene un tamaño de partícula de 100 micras a 150 micras

11 La forma de dosificación según la reivindicación 1 en la que el aglutinante farmacéuticamente aceptable soluble en agua está presente en una cantidad del 4% al 8% del peso del núcleo

12 La forma de dosificación según la reivindicación 11 en la que el aglutinante farmacéuticamente aceptable soluble en agua es la polivinilpirrolidona

13 La forma de dosificación segun la reivindicación 1 en la que el desintegrante farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad del 3% al 10% del peso del núcleo

14 La forma de dosificación según la reivindicación 13 en la que el desintegrante se elige entre la croscarmelosa sódica y la crospovidona

15 La forma de dosificación segun la reivindicación 1 que contiene además celulosa microcristalina

17

16 La forma de dosificación según la reivindicación
15 en la que la celulosa microcristalina está presente en
una cantidad comprendida entre el 5% y el 20% del peso del
núcleo

5 17 La forma de dosificación según la reivindicación 1
en la que la forma de dosificación contiene además un lubri-
cante

18 La forma de dosificación según la reivindicación
17 en la que el lubricante es el estearato magnésico

10 19 La forma de dosificación según la reivindicación 1
en la que el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica
consiste en una mezcla de un granulado y un extra-granulado
en la que dicho granulado contiene el saquinavir mesilato
micronizado el aglutinante el excipiente y el desintegrante
15 y el extra-granulado contiene un desintegrante en la que la
proporción entre el desintegrante del granulado y el desin-
tegrante del extra-granulado se sitúa entre 3 1 y 1 1

20 La forma de dosificación según la reivindicación
19 que contiene además un lubricante que se incorpora al
20 extra-granulado del núcleo

21 La forma de dosificación según las reivindicaciones
de 1 a 20 que se elige entre el grupo formado por una
tableta una cápsula y un capuchón

22 La forma de dosificación según las reivindicaciones
25 de 1 a 21 que tiene un peso comprendido entre 400 mg y 1 5
g

23 Una forma de dosificación farmacéutica oral
unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene

saquinavir mesilato micronizado en una cantidad de 200 mg a 800 mg calculada como base libre un aglutinante soluble en agua farmacéuticamente aceptable un desintegrante farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable

24 La forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria según la reivindicación 23 en la que el saquinavir mesilato micronizado está presente en una cantidad de 250 mg a 700 mg

25 La forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria según las reivindicaciones de 1 a 24 en la que el saquinavir mesilato está en forma cristalina

26 Un proceso para fabricar una forma de dosificación farmacéutica sólida oral según las reivindicaciones de 1 a 25 que consiste en micro-granular una mezcla de saquinavir mesilato micronizado un aglutinante soluble en agua farmacéuticamente aceptable un excipiente farmacéuticamente aceptable y un desintegrante farmacéuticamente activa y después en moler

27 Un proceso según la reivindicación 26 que consiste en las etapas siguientes

- a) se mezcla el saquinavir mesilato micronizado en una cantidad de 200 mg a 800 mg (calculado como base libre) por dosis unitaria con un excipiente hidrófilo y un desintegrante en un granulador de mucho cizallamiento
- b) se pulveriza o se añade lentamente una solución acuosa del aglutinante a la mezcla pulverulenta de la etapa (a)

al tiempo que se mezcla para lograr el punto final óptimo del granulado

- c) desapelmaza el granulado húmedo de la etapa (b) para lograr un granulado uniforme
- 5 d) se seca el granulado húmedo de la etapa (c) en una estufa de aire forzado entre 40 y 50°C o en un secador de lecho fluidizado con una temperatura de entrada de aire de 50 a 60 C hasta que la humedad residual del granulado se situe dentro del intervalo del 1.5 al 2%
- 10 e) se muele el granulado seco de la etapa (d)
- f) se mezcla el granulado molido de la etapa (e) con un diluyente adecuado de tableta
- g) se lubrica la mezcla de la etapa (f) con un lubricante idóneo
- 15 h) se comprime la mezcla final de la etapa (g) en una prensa de tabletas y
- i) se aplica un recubrimiento de película acuosa sobre la tableta de la etapa (h)

28 La forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria según las reivindicaciones de 1 a 27 para el uso en terapia

29 La forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria para el uso en la terapia de las enfermedades mediadas por el VIH

25 30 Uso de una forma de dosificación farmacéutica sólida oral unitaria según las reivindicaciones de 1 a 27 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad mediada por el VIH

Claims

What is claimed is

- 1 A solid unit oral pharmaceutical dosage form of saquinavir mesylate
5 comprising from about 60% to about 80% micronized saquinavir mesylate based on the
mesylate salt from about 4% to about 8% of a pharmaceutically acceptable water soluble
binder a pharmaceutically acceptable disintegrant, and a pharmaceutically acceptable
carrier wherein each percentage is of the kernel weight of the pharmaceutical dosage
form.
- 10 2 The dosage form according to claim 1 wherein the saquinavir mesylate is from
about 70% to about 75% of the kernel weight of the pharmaceutical dosage form
- 3 The dosage form according to claim 1 or 2 wherein the saquinavir mesylate in
the pharmaceutical dosage form is in an amount of from about 200 mg to about 700 mg
calculated as saquinavir free base
- 15 4 The dosage form according to claims 1 to 3 wherein the saquinavir mesylate in
the pharmaceutical dosage form is in an amount of from about 250 mg to about 700 mg
calculated as saquinavir free base.
- 5 The dosage form according to claims 1 to 4 wherein the saquinavir mesylate in
the pharmaceutical dosage form is in an amount of about 500 mg calculated as saquinavir
20 free base
- 6 The dosage form according to claims 1 wherein the pharmaceutically acceptable
carrier is water soluble
- 7 The dosage form according to claim 6 wherein the pharmaceutically acceptable
carrier is present from about 3% to about 10% of the kernel weight.
- 25 8 The dosage form according to claims 6 and 7 wherein the pharmaceutically
acceptable carrier has a particle size of from about 30 microns to about 200 microns
- 9 The dosage form according to claims 6 to 8 wherein the pharmaceutically
acceptable carrier is lactose monohydrate
- 10 The dosage form according to claim 9 wherein the lactose monohydrate has a
30 particle size of from about 100 microns to about 150 microns

22

11 The dosage form according to claim 1 wherein the pharmaceutically acceptable water soluble binder is present from about 4% to about 8% of the kernel weight.

12 The dosage form according to claim 11 wherein the pharmaceutically acceptable water soluble binder is polyvinylpyrrolidone

13 The dosage form according to claim 1 wherein the pharmaceutically acceptable disintegrant is present from about 3% to about 10% of the kernel weight.

14 The dosage form according to claim 13 wherein the disintegrant is selected from croscarmellose sodium and crospovidone.

15 The dosage form according to claim 1 further comprising microcrystalline cellulose.

16 The dosage form according to claim 15 wherein the microcrystalline cellulose is present from about 5% to about 20% of the kernel weight

17 The dosage form according to claim 1 wherein the dosage form further comprises a lubricant.

18 The dosage form according to claim 17 wherein the lubricant is magnesium stearate.

19 The dosage form according to claim 1 wherein the kernel of the pharmaceutical dosage form consists of an admixture of a granulation and an extra granulation wherein said granulation comprises the micronized saquinavir mesylate, the binder the carrier and the disintegrant, and the extra granulation comprises disintegrant, wherein the ratio of disintegrant in the granulation to disintegrant in the extra granulation is from about 3:1 to about 1:1

20 The dosage form according to claim 19 further comprising a lubricant, which is comprised in the extra granulation of the kernel

21 The dosage form according to claims 1 to 20 which is selected from the group consisting of a tablet, a capsule and a caplet.

22 The dosage form according to claims 1 to 21 having a weight of from about 400 mg to about 1.5 g

23 A solid unit oral pharmaceutical dosage form of saquinavir mesylate comprising micronized saquinavir mesylate in an amount of from about 200 mg to about

24

800 mg calculated as free base a pharmaceutically acceptable water soluble binder a pharmaceutically acceptable disintegrant, and a pharmaceutically acceptable carrier

24 The solid unit oral pharmaceutical dosage form according to claim 23 in which the micronized saquinavir mesylate is in an amount of from 250mg to about 700 mg

5 25 The solid unit oral pharmaceutical dosage form according to claims 1 to 24 wherein the saquinavir mesylate is in crystalline form

26 A process for making a solid unit oral pharmaceutical dosage form according to claims 1 to 25 comprising micro granulating a blend of micronized saquinavir mesylate, a pharmaceutically acceptable water soluble binder a pharmaceutically acceptable carrier and of a pharmaceutically active disintegrant and comprising subsequent milling

27 A process according to claim 26 comprising the steps of

- a) blending micronized saquinavir mesylate in an amount of from about 200 mg to about 800 mg (calculated as free base) per unit dosage with a hydrophilic carrier and disintegrant in a high shear granulator
- b) spraying or slowly adding an aqueous binder solution in water to the powder mix from step (a) while mixing to achieve the optimal granulation end point,
- c) de lumping the wet granulation from step (b) into a uniform granulation
- d) drying the wet granulation from step (c) in a forced air oven set at 40° to 50°C or in a fluid bed dryer with inlet air temperature of 50° to 60°C until the moisture content of the granulation is in the range of 1.5-2%
- e) milling the dried granulation from step (d)
- f) blending the milled granulation from step (e) with a suitable tablet diluent,
- g) lubricating the blend from step (f) with a suitable lubricant,
- h) compressing the final blend from step (g) on a tablet press and

i) aqueous film coating the tablet from step (h)

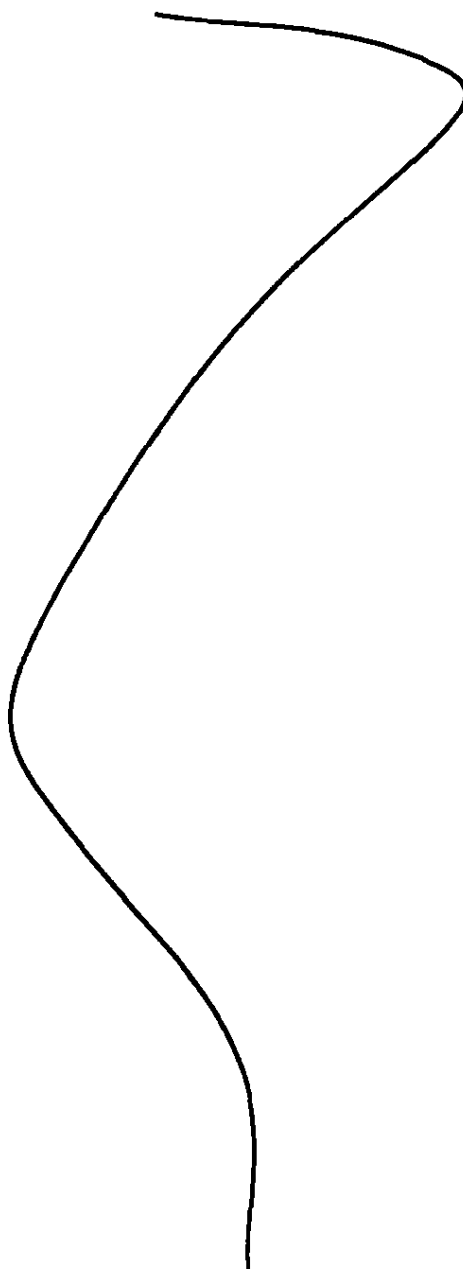
28 The solid unit oral pharmaceutical dosage form according to claims 1 to 27 for use in therapy

29 The solid unit oral pharmaceutical dosage form for use in therapy of HIV mediated diseases

30 Use of a solid unit oral pharmaceutical dosage form according the claims 1 to 27 for the manufacture of a medicament for the treatment of a HIV mediated disease

0

15



ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

**FORMA DE DOSIFICACION ORAL DE MESILATO DE
SAQUINAVIR**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida unitaria oral de saquinavir mesilato que contiene el saquinavir mesilato micronizado en una cantidad comprendida entre 250 mg y 800 mg calculada como base libre y un aglutinante farmacéuticamente aceptable un desintegrante y un excipiente soluble en agua Se proporciona una forma de dosificación sólida unitaria de saquinavir mesilato que contiene del 60% a 80% de saquinavir mesilato micronizado basado en la sal mesilato del 4% al 8% de aglutinante soluble en agua un desintegrante y un excipiente en la que cada porcentaje se refiere al peso del nucleo

El saquinavir mesilato es uno de los diversos inhibidores de proteasa empleados para limitar la replicación vírica y mejorar la función inmunológica de los individuos infectados por el virus VIH. El saquinavir mesilato es un producto comercial que se suministra en forma de cápsulas de 200 mg (calculados como base libre saquinavir). La empresa Hoffmann-La Roche Inc lo suministra con el nombre de INVIRASE® y es indicado para utilizarse en combinación con un análogo de nucleósido antirretrovirico para el tratamiento de la infección avanzada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes seleccionados.

El saquinavir mesilato es un polvo cristalino muy fino de color entre blanco y blanco mate que tiene un peso molecular de 766 96. El peso molecular de la base libre es de 670 86. Este fármaco es muy hidrófobo. Las cápsulas de 200 mg de INVIRASE® (saquinavir mesilato) tienen una baja biodisponibilidad oral que se piensa que puede ser debida a su absorción incompleta y a un extenso metabolismo de primer paso [Physician's Desk Reference 57 ed (2003)]. El saquinavir mesilato tiene muy poca solubilidad en agua (es decir 2.2 mg/ml en agua 0.08 mg/ml en jugo gástrico simulado y es prácticamente insoluble en jugo intestinal simulado a 25°C). Además el fármaco presenta características de solubilidad dependientes del pH, teniendo una solubilidad limitada en jugo gástrico simulado siendo prácticamente insoluble en jugo intestinal simulado. La biodisponibilidad absoluta se sitúa en un valor promedio del 4% (CV 73% intervalo 1-9%) en 8 voluntarios sanos que tomaron una dosis

única de 600 mg (3 cápsulas de 200 mg) de saquinavir después de un desayuno con grasa abundante. Los valores AUC y C_{máx} (n=6) de 24 horas del saquinavir después de la administración de una comida de muchas calorías son en promedio dos veces más elevadas que después de una comida de menos calorías. Se ha puesto de manifiesto que el efecto de la comida persiste durante 2 horas. Para lograr minimizar la variabilidad entre sujetos y el efecto de la comida del saquinavir mesilato observado en el hombre, sería de desear una forma sólida de dosificación oral que tuviera un perfil de disolución del saquinavir mesilato uniforme y rápido.

La reducción del tamaño de partícula es un medio para minimizar la variabilidad entre sujetos y mejorar la biodisponibilidad. La micronización es un intento que se ha practicado para reducir el tamaño de partícula. Sin embargo, después de la micronización, el saquinavir mesilato tiene tendencia a aglomerarse, con lo cual se reduce el área superficial de sus partículas primarias que están en contacto con el medio de disolución. El saquinavir mesilato micronizado presenta una velocidad de disolución baja.

Para pacientes adultos, la dosis recomendada de INVIRASE® en combinación con un análogo de nucleósido es 3 cápsulas de 200 mg tomadas en tres veces al día en el período de 2 a 4 horas que sigue a las comidas. En este régimen de dosificación se ha tenido en cuenta principalmente la comodidad del paciente. El éxito del tratamiento podría mejorarse si se facilitara la toma del medicamento, por ejemplo reduciendo el número de unidades de dosificación que

tienen que tomarse por día Para ello sería útil una forma unitaria de dosificación que contenga una cantidad mayor de saquinavir Sin embargo el problema de la aglomeración del fármaco empeora a medida que se incrementa la carga de fármaco saquinavir mesilato micronizado

La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene del 60% al 80% de saquinavir mesilato micronizado basado en la sal mesilato del 4% al 8% de un aglutinante soluble en agua farmacéuticamente aceptable un desintegrante farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable en la que cada porcentaje se refiere al peso del núcleo de la forma de dosificación farmacéutica (El porcentaje del 60% al 80% de saquinavir mesilato micronizado equivale a una cantidad comprendida entre 200 mg y 800 mg de saquinavir mesilato calculado como saquinavir base libre)

En una forma preferida de ejecución el saquinavir mesilato constituye del 70% al 75% del peso del núcleo de la forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida

La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene saquinavir mesilato micronizado en una cantidad de 250 mg a 800 mg calculada como base libre, un aglutinante farmacéuticamente aceptable un desintegrante farmacéuticamente aceptable y un excipiente soluble en agua y farmacéuticamente aceptable

Breve descripción de las figuras

En la figura 1 se representan los perfiles de disolución de la formulación de la invención en una forma de dosificación de tableta en el ejemplo 1 (500 mg en forma de base libre) se indica la reproducibilidad lote tras lote

5 En la figura 2 se representan los perfiles de disolución de la formulación habitual del mercado en una forma de dosificación de cápsula en el ejemplo 2 (200 mg en forma de base libre) se indica la variabilidad lote tras lote

10 En la figura 3 se representan los perfiles de disolución de la formulación de la invención en una forma de dosificación de tableta (ejemplo 1) comparada con la formulación habitual del mercado en una forma de dosificación de cápsula (ejemplo 2) en una dosis de 1000 mg de saquinavir
15 base libre

En la figura 4 se representan los perfiles de disolución de la formulación de la invención en una forma de dosificación de cápsula (ejemplo 3) comparada con la formulación habitual del mercado en una forma de dosificación
20 de cápsula (ejemplo 2) en una dosis de 1000 mg de saquinavir base libre

En la figura 5 se representan los perfiles de disolución de la formulación de la invención en una forma de dosificación de tableta el ejemplo 1 (500 mg en forma de
25 saquinavir base libre) indica un perfil de disolución rápida y muy reproducible con independencia de la fuerza de compresión aplicada

En la figura 6 se representan los perfiles de

disolución de la formulacion de la invención en una forma de dosificación de tableta (ejemplo 1) comparada con una formulación de tableta convencional (ejemplo 4) en una dosis de 1000 mg de saquinavir base libre

5 En la figura 7 se representan los perfiles de disolución de la formulación de la invención en una forma de dosificación de tableta el ejemplo 1 (500 mg en forma de base libre) indica un perfil de disolución rápida y muy reproducible con independencia del punto final de granulación

10 La forma de dosificación farmacéutica del saquinavir mesilato micronizado con arreglo a la presente invención proporciona un perfil de disolución rápida y muy reproducible la forma de dosificación del saquinavir mesilato de la presente invención puede utilizarse para
15 tratar individuos infectados con el virus VIH Se contempla la co-administración de otros fármacos antirretrovíricos por ejemplo el ritonavir

La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir
20 mesilato que contiene saquinavir mesilato micronizado en una cantidad de 200 mg a 800 mg con preferencia de 200 a 700 mg con mayor preferencia de 250 a 700 mg con preferencia especial de 500 mg calculado como saquinavir base libre

La forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria de saquinavir mesilato contiene además un excipiente
25 farmacéuticamente aceptable que es con preferencia soluble en agua y que está presente en una cantidad del 3% al 10% con preferencia del 4% al 6% del peso del núcleo El exci-

piente soluble en agua tiene de modo conveniente un tamaño de partícula comprendido entre 30 micras y 200 micras. Un excipiente soluble en agua preferido es la lactosa monohidratada que tiene un tamaño de partícula comprendido
5 entre 100 micras y 150 micras.

Un aglutinante soluble en agua y farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad comprendida entre el 4% y el 8% con preferencia entre el 4% y el 6% del peso del núcleo. Un aglutinante soluble en agua preferido es la
10 polivinilpirrolidona. Son idóneas las polivinilpirrolidonas comercializadas con el nombre de Povidona, por ejemplo la Povidona K30.

Un desintegrante farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad comprendida entre el 3% el 10% con
15 preferencia entre el 4% y el 8% del peso del núcleo. Los desintegrantes farmacéuticamente aceptables preferidos se elige entre la croscarmelosa sódica y la crospovidona.

Se prepara un granulado del saquinavir mesilato, el excipiente, el aglutinante y por lo menos una porción del
20 desintegrante. Este granulado consta de varios tamaños de partícula de aglomerados de saquinavir mesilato, excipiente, aglutinante y desintegrante, y el polvo resultante tiene buena fluidez con propiedades ventajosas de compactación y humectación. Si la dosificación unitaria es una tableta, la
25 tableta se fabrica en parte con estos aglomerados. Si la tableta se expone al jugo gastrointestinal, entonces se desintegra y libera el saquinavir mesilato micronizado para una disolución rápida.

Una vez preparado el granulado puede añadirse la celulosa microcristalina (MCC) en calidad de componente extra-granular para mejorar la resistencia mecánica de las tabletas fabricadas. La MCC está presente de modo conveniente en una cantidad del 5 al 20% con preferencia del 5% al 15% del peso del núcleo

Como componente extra-granular puede añadirse también un lubricante por ejemplo el estearato magnésico en una cantidad comprendida entre el 0.5 y el 1.2% del peso del núcleo

La presente invención proporciona además un proceso de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato. El procedimiento consiste en la micro-granulación del fármaco con un desintegrante y un aglutinante hidrófilo y un excipiente. La forma de dosificación fabricada de este modo contiene el saquinavir mesilato en forma cristalina

La formulación de la invención en una forma de dosificación ya sea de tableta ya sea de cápsula presenta un perfil de disolución relativamente rápida y mucho más reproducible que el perfil de la formulación de cápsula habitual del mercado. Además la forma de dosificación oral publicada en este documento proporciona un perfil de disolución rápida y muy reproducible con independencia de la fuerza de compresión y del punto final de granulación. La forma de dosificación de la presente invención tiene con ventaja un peso comprendido entre 400 mg y 1.5 g

La forma de dosificación farmacéutica oral sólida

unitaria de la presente invención contiene un nucleo y una porción que envuelve al núcleo El núcleo de la presente invención contiene el saquinavir mesilato el aglutinante el desintegrante y el excipiente El nucleo contiene opcional-
5 mente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables por ejemplo la lactosa monohidratada El nucleo consta con preferencia de una mezcla de un granulado y los excipientes añadidos al granulado (extra-granulado) La porción que envuelve al nucleo puede ser por ejemplo un recubrimiento
10 de tipo película (film) una cápsula o un recubrimiento de capuchón

El saquinavir mesilato utilizado en la presente invención se microniza hasta un pequeño tamaño de partícula El saquinavir mesilato micronizado es por ejemplo el
15 saquinavir mesilato que tiene partículas comprendidas entre 1 y 20 micras Para fabricar la forma de dosificación farmacéutica oral solida unitaria se utiliza el saquinavir mesilato micronizado calculado sobre la base de la sal mesilato en una cantidad comprendida entre el 60% y el 80%
20 del peso del núcleo Esto equivale a una cantidad de saquinavir mesilato micronizado calculado como saquinavir base libre comprendida entre 200 mg y 800 mg

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse opcionalmente en la presente invención incluyen
25 otros tipos de excipientes además de los ya citados Sin embargo el porcentaje de aglutinante y desintegrante en el núcleo por ejemplo permanece en los valores indicados Los excipientes farmacéuticamente aceptable que pueden utilizarse

35

opcionalmente incluyen la celulosa microcristalina y los lubricantes

Los lubricantes incluyen por ejemplo el estearato magnésico y el talco. Es preferido el estearato magnésico. Puede utilizarse un lubricante como ingrediente del extra-granulado del núcleo. El lubricante está presente con preferencia en una cantidad comprendida entre el 0.5% y el 1.2% del peso del núcleo.

El excipiente que se añade al granulado molido y secado puede elegirse entre el grupo formado por los lubricantes desintegrantes y diluyentes. El excipiente farmacéutico puede ser por ejemplo la celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato magnésico, etc. Para fabricar tabletas la forma de dosificación sólida puede procesarse en una forma de dosificación sólida unitaria de uso oral por granulación, molienda, mezclado, lubricación, compresión (de tabletas) y por ejemplo por aplicación de una película acuosa.

La forma de dosificación farmacéutica de la presente invención se fabrica por micro-granulación del saquinavir mesilato micronizado con el desintegrante y el aglutinante hidrófilo y el excipiente y por molienda. El granulado se mezcla con preferencia con el lubricante, se comprimen en forma de tabletas y se recubren con una película de base acuosa. Durante el proceso de micro-granulación se desaglomera el saquinavir mesilato micronizado y se humecta con el excipiente y el aglutinante hidrófilos, con lo cual se amplía al máximo el área superficial de sus partículas primarias que están en contacto con el medio de disolución.

~~37~~

Se proporciona un método de fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato micronizado que consiste en pulverizar una solución de aglutinante soluble en agua sobre una mezcla de 200 mg a 800 mg de saquinavir mesilato micronizado calculado como base libre un desintegrante farmacéuticamente aceptable y un excipiente soluble en agua y farmacéuticamente aceptable para conseguir un granulado uniforme de la presente invención El excipiente es con preferencia la lactosa monohidratada y el desintegrante es la croscarmelosa sódica

Se incluye con preferencia una porción del desintegrante en el granulado y se añade la porción restante del desintegrante en un componente extra-granular y se mezclan La proporción entre el desintegrante del granulado y el desintegrante del extra-granulado se sitúa entre 3/1 y 1/1 La proporción se sitúa con preferencia entre 2/5/1 y 1/5/1 Con mayor preferencia la proporción es de 2/1

Se añade la celulosa microcristalina con preferencia en forma de componente extra-granular y se mezcla con el granulado para mejorar la resistencia mecánica de las tabletas resultantes La celulosa microcristalina está presente en una cantidad comprendida entre el 5% y el 20% del peso del núcleo con preferencia entre el 5% y el 15%

Se añade con preferencia un lubricante por ejemplo estearato magnésico a la parte externa del granulado para conferir la lubricación adecuada a las herramientas de punzonado de la tableta durante la compresión El lubricante

está presente en una cantidad comprendida entre el 0.5% y el 1.2% del peso del núcleo

En una forma de ejecución de la presente invención se preparan las tabletas del modo siguiente

- 5 a) Se mezcla el saquinavir mesilato micronizado en una cantidad de 200 mg a 800 mg (calculado como base libre) por dosis unitaria con un excipiente hidrófilo y un desintegrante en un granulador de mucho cizallamiento
- b) Se pulveriza o se añade lentamente una solución acuosa
10 del aglutinante sobre la mezcla en polvo de la etapa (a) al tiempo que se mezcla para conseguir el punto final óptimo de la granulación
- c) Se desapelmaza el granulado húmedo de la etapa (b) para conseguir un granulado uniforme
- 15 d) Se seca el granulado húmedo de la etapa (c) en una estufa de aire forzado cuya temperatura se sitúa en 40°-50°C o en un secador de lecho fluidizado con una temperatura de entrada de aire de 50 -60°C hasta que la humedad residual del granulado se sitúa en el intervalo
20 del 1.5-2%
- e) Se muele el granulado seco de la etapa (d)
- f) Se mezcla el granulado molido de la etapa (e) con otros diluyentes idóneos de tableta por ejemplo la celulosa microcristalina y un desintegrante
- 25 g) Se lubrica la mezcla de la etapa (f) con un lubricante idóneo por ejemplo estearato magnésico
- h) Se comprime la final mezcla de la etapa (g) en una prensa de tabletas

- 1) Se recubre la tableta de la etapa (h) con una película acuosa

Ejemplos

En los ejemplos siguientes el punto final óptimo de la granulación se determina por inspección visual como el punto en el que el granulado deja de presentar cambios detectables en su tamaño de partícula

Ejemplo 1

Tabla 1 tableta de 500 mg de saquinavir mesilato (formulación de la invención)

Ingredientes	mg/tableta
Saquinavir mesilato micronizado	571,50*
Lactosa monohidratada	38 50
Croscarmelosa sódica	45 00
Povidona K30	40 00
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	95 00
Estearato magnésico	10 00
PESO DEL NÚCLEO	800 00
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (6 cps)	7 01
Dióxido de titanio	4 32
Talco	4 32
Amarillo de óxido de hierro	0 57
Rojo de óxido de hierro	0 08
Dispersión de etilcelulosa (sólidos)	2 32
Triacetina	1 38
PESO TOTAL	820 00

* equivalentes a 500 mg de base libre

I FABRICACIÓN DE NÚCLEOS

- A Se mezclan el saquinavir mesilato micronizado la lactosa monohidratada y una porción de croscarmelosa sódica (aproximadamente el 66 7% de la cantidad total de la croscarmelosa sodica) en un granulador de mucho cizallamiento durante 5 minutos utilizando un impulsor de baja velocidad y un agitador de baja velocidad
- 5
- B Fabricación de la solución de Povidona K30 al 20 % p/p en un recipiente de acero inoxidable se añade lentamente la Povidona K30 sobre agua purificada (160 mg/tableta) y se mezclan empleando una mezcladora de hélice Se prosigue el mezclado hasta que la Povidona K30 se haya disuelto por completo
- 10
- C (1) Se granula la mezcla pulverulenta de la etapa A pulverizando una solución al 20% p/p de Povidona K30 de la etapa B sobre la mezcla pulverulenta en un granulado de mucho cizallamiento y se mezcla en continuo empleando un impulsor de baja velocidad y un agitador de baja velocidad durante 8 -10 minutos
- 15
- 20 C (2) Se pulveriza agua purificada adicional (aproximadamente 180 mg/tableta) sobre la mezcla pulverulenta de la etapa C(1) que se ha mezclado continuamente empleando un impulsor de baja velocidad y un agitador de baja velocidad durante 8-10 minutos Se realiza un amasado adicional del granulado para lograr un punto final de granulación óptimo Se descarga el granulado humedo con un impulsor de baja velocidad y un agitador de baja velocidad en un contener forrado interiormente con
- 25

polietileno

- D Se desapelmaza el granulado humedo pasándolo por un Co-
mil equipado con un tamiz de orificios redondos de
19 05 mm (#750Q) a 1350 rpm o a través de un tamizador
5 rotatorio Frewitt equipado con un tamiz de orificios
redondos de 10 mm a 1000 -2000 rpm
- E Se seca el granulado húmedo desapelmazado de la etapa D
en un secador de lecho fluidizado con una entrada de
aire caliente a 65 ± 10 C hasta que la humedad residual
10 del granulado determinado por pérdida durante el
secado empleando un analizador del tipo Omnimark
Moisture Analyzer a 90°C sea inferior al 1 8%
- F Se muele el granulado seco de la etapa E en un Co-mil
equipado con un tamiz de orificios redondos en
15 rejilla de 1 27 mm (#050G) a 4500 rpm o con un molino
de martillos Frewitt equipado con un tamiz redondo de
2 0 mm empleando cuchillas hasta 3170 rpm
- G Se mezclan el granulado molido de la etapa F el Avicel
PH 101 y el resto de la croscarmelosa sódica (aproxí-
20 madamente 33 3% del total de croscarmelosa sódica) en
una mezcladora del tipo PK Blender o en otra mezcladora
equivalente durante 10 minutos
- H Se saca aproximadamente el 50% del granulado de la
mezcladora PK Blender de la etapa G
- 25 I Se añade estearato magnésico (después de haberlo pasado
por un tamiz de acero inoxidable de malla #30) a la
mezcladora PK Blender de la etapa H Se reintroduce el
granulado sacado en la etapa H en la mezcladora PK

Blender y se mezcla durante 5 minutos

J Se comprime el granulado de la etapa I con arreglo a las especificaciones siguientes

tamaño de punzon ovalado 8 74 mm x 18 75 mm cóncavo

5 estándar

Peso de la tableta 800 mg (760 - 840 mg)

Dureza de la tableta 30 SCU (25 - 35 SCU) o 210 N (175 -245 N)

II APLICACION DEL RECUBRIMIENTO DE TIPO PELICULA

10 A Preparacion de la suspensión del recubrimiento de tipo película

En un recipiente de acero inoxidable se dispersan la triacetina y el Aquacoat ECD-30 en agua purificada empleando un mezclador de hélice y se mezcla durante 45 minutos

15 Se añade a la dispersión una mezcla pulverulenta de hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (6 cps) talco dióxido de titanio amarillo de óxido de hierro y rojo de óxido de hierro y se mezclan lentamente para evitar la oclusión de aire Se prosigue la mezcla durante 60 minutos más o hasta que se logra una suspensión uniforme

20 B Aplicación del recubrimiento de película

Se colocan los núcleos de la etapa J de la sección I (PREPARACIÓN DE NÚCLEOS) en una cubeta perfora de recubrimiento La temperatura de entrada se aumenta lentamente hasta 60 ± 10 C para calentar los núcleos con agitación intermitente por sacudidas hasta que la temperatura de salida se situa en $40 \pm 5^\circ\text{C}$

42

Con la temperatura de entrada de aire en $60^{\circ}\pm 10^{\circ}\text{C}$ se aumenta la velocidad de la cubeta para asegurar una rotación suficiente de los núcleos dentro de la cubeta. Se pulveriza sobre los núcleos la suspensión de recubrimiento de película de la anterior sección IIA y se agita continuamente empleando un sistema de pulverización de aire. Se mantiene la temperatura del producto en $45^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$. Se aplican 20 mg de recubrimiento de película (intervalo 17-23 mg) calculado como materia seca sobre cada tableta.

Se reduce la temperatura de entrada de aire a $50^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$ y la velocidad de la cubeta a 4 ± 2 rpm. Se prosigue el secado de las tabletas recubiertas durante 2-4 minutos. Se reduce la temperatura de entrada de aire a $40^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$ y se secan las tabletas recubiertas con agitación intermitente por sacudidas hasta que la humedad residual de dichas tabletas determinada por pérdida empleando un analizador del tipo Omnimark Moisture Analyzer a 90°C sea inferior al 2.0%. Se interrumpe el calentamiento y se enfrían las tabletas a temperatura ambiente con agitación intermitente por sacudidas ocasionales.

Ejemplo 2

Tabla 2 cápsula de 200 mg de saquinavir mesilato

2> (formulación del mercado)

44

43

Ingredientes	mg/cápsula
Saquinavir mesilato micronizado	228 70*
Almidón-glicolato sódico	16 00
Lactosa anhidra	63 30
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	60,00
Povidona K30	8 00
Estearato magnésico	4 00
Talco	28 00
PESO ENVASADO	408 00
Cápsula (tamaño #0)	96 00
PESO TOTAL	504 00

*equivalentes a 200 mg de base libre

- A Se mezclan el saquinavir mesilato micronizado la lactosa anhidra la celulosa microcristalina y una
5 porción de almidón-glicolato sódico (56 25% de la cantidad total de la almidón-glicolato sódico) en un granulador de mucho cizallamiento
- B Se añade la solución de Povidona K30 a la mezcla pulverulenta en un granulador de mucho cizallamiento (etapa
10 A) y se mezclan en continuo para granular la mezcla pulverulenta
- C Se añade agua purificada adicional a la mezcla pulverulenta de la etapa B que se mezcla en continuo hasta
15 descargar el granulado húmedo en un recipiente forrado interiormente con polietileno

45

- D Se desapelmaza el granulado húmedo de la etapa C en un molino
- E Se seca el granulado húmedo desapelmazado de la etapa D en un secador de lecho fluidizado con una temperatura de entrada de aire de 65°±10 C hasta que el contenido residual de humedad del granulado determinado por pérdida por secado empleando un analizador del tipo Omnimark Moisture Analyzer a 90°C sea inferior al 1.8%
- 10 F Se pasa el granulado seco de la etapa E por un molino
- G Se mezcla el granulado molido de la etapa F con una porción de almidón-glicolato sódico (43.75% de la cantidad total del glicolato sódico talco y estearato magnésico) en una mezcladora
- 15 H Se encapsula la final mezcla de la etapa G en una cápsula (#0) con una consigna de peso envasado de 408 mg empleando una máquina de envasado en cápsulas

Ejemplo 3

Tabla 3 cápsulas de 200 mg de saquinavir mesilato

20 (Formulación de la invención)

Ingredientes	mg/cápsula
Saquinavir mesilato micronizado	228.70*
Lactosa monohidratada	15.30
Croscarmelosa sódica	18.00
Povidona K30	16.00

Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	38 00
Estearato magnésico	4 00
PESO ENVASADO	320 00
Cápsula (tamaño #0)	96 00
PESO TOTAL	416 00

* equivalentes a 200 mg de base libre

En las etapas de A a I hay que aplicar el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1

5 Etapa J Se encapsula la final mezcla de la etapa I en una cápsula (#0) con una consigna de peso envasado de 320 mg empleando una máquina de envasar en capsulas

Ejemplo 4

Tabla 4 tableta de 500 mg de saquinavir mesilato fabricada con la metodología de la técnica anterior

Ingredientes	mg/tableta
Saquinavir mesilato micronizado	571 50*
Povidona K30	20 00
Lactosa anhidra	158 25
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	150 00
Almidón-glicolato sódico	40 00
Talco	70 00
Estearato magnésico	10 00
PESO TOTAL DE LA TABLETA	1019 75

10 * equivalentes a 500 mg de base libre

En las etapas de A a G se siguen los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 2

[Handwritten signature]

Etapa H Se comprime el granulado de la etapa G con arreglo a las especificaciones siguientes

tamaño de punzón ovalado 9 28 mm x 20 02 mm cóncavo estándar

5 peso de la tableta 1200 mg (1140 - 1260 mg)

dureza de la tableta 25 - 35 SCU o 175 -245 N

Ensayo de disolución

Se evalúan las formas de dosificación orales que contienen saquinavir mesilato (ejemplos 1-4) en el aspecto de su disolución en 900 ml de tampón citrato pH 3.0 equilibrado a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ empleando para ello el método del agitador de paletas (farmacopea de Estados Unidos USP aparato 2) a 50 rpm. Se toman partes alícuotas de muestra a diferentes intervalos de tiempo y se analizan mediante espectrometría UV

Reivindicaciones

- 1 Una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene del 60% al 80% de saquinavir mesilato micronizado basado en la sal mesilato del 4% al 8% de un aglutinante soluble en agua farmacéu-
5 ticamente aceptable un desintegrante farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable en la que cada porcentaje se refiere al peso del núcleo de la forma de dosificación farmacéutica
- 10 2 La forma de dosificación según la reivindicación 1 en la que el saquinavir mesilato constituye del 70% al 75% del peso del núcleo de la forma de dosificación farmacéutica
- 3 La forma de dosificación según la reivindicación 1 ó 2 en la que el saquinavir mesilato en la forma de
15 dosificación farmacéutica está presente en una cantidad de 200 mg a 700 mg calculada como saquinavir base libre
- 4 La forma de dosificación según las reivindicaciones de 1 a 3 en la que el saquinavir mesilato en la forma de dosificación farmacéutica está presente en una cantidad de
20 250 mg a 700 mg calculada como saquinavir base libre
- 5 La forma de dosificación según las reivindicaciones de 1 a 4 en la que el saquinavir mesilato en la forma de dosificación farmacéutica está presente en una cantidad de 500 mg, calculada como saquinavir base libre
- 25 6 La forma de dosificación según la reivindicación 1 en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es soluble en agua

7 La forma de dosificación según la reivindicación 6 en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad del 3% al 10% del peso del núcleo

8 La forma de dosificación según las reivindicaciones 5 6 y 7 en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable tiene un tamaño de partícula de 30 micras a 200 micras

9 La forma de dosificación según las reivindicaciones de 6 a 8 en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es la lactosa monohidratada

10 10 La forma de dosificación según la reivindicación 9 en la que la lactosa monohidratada tiene un tamaño de partícula de 100 micras a 150 micras

11 La forma de dosificación según la reivindicación 1 en la que el aglutinante farmacéuticamente aceptable soluble en agua está presente en una cantidad del 4% al 8% del peso del núcleo

12 La forma de dosificación según la reivindicación 11 en la que el aglutinante farmacéuticamente aceptable soluble en agua es la polivinilpirrolidona

20 13 La forma de dosificación según la reivindicación 1 en la que el desintegrante farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad del 3% al 10% del peso del núcleo

14 La forma de dosificación según la reivindicación 13 en la que el desintegrante se elige entre la croscarmelosa sódica y la crospovidona

15 La forma de dosificación según la reivindicación 1 que contiene además celulosa microcristalina

16 La forma de dosificación según la reivindicación 15 en la que la celulosa microcristalina está presente en una cantidad comprendida entre el 5% y el 20% del peso del núcleo

5 17 La forma de dosificación según la reivindicación 1 en la que la forma de dosificación contiene además un lubricante

18 La forma de dosificación según la reivindicación 17 en la que el lubricante es el estearato magnésico

10 19 La forma de dosificación según la reivindicación 1 en la que el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica consiste en una mezcla de un granulado y un extra-granulado en la que dicho granulado contiene el saquinavir mesilato micronizado el aglutinante el excipiente y el desintegrante 15 y el extra-granulado contiene un desintegrante en la que la proporción entre el desintegrante del granulado y el desintegrante del extra-granulado se sitúa entre 3:1 y 1:1

20 La forma de dosificación según la reivindicación 19 que contiene además un lubricante que se incorpora al 20 extra-granulado del núcleo

21 La forma de dosificación según las reivindicaciones de 1 a 20 que se elige entre el grupo formado por una tableta una cápsula y un capuchón

22 La forma de dosificación según las reivindicaciones 25 de 1 a 21 que tiene un peso comprendido entre 400 mg y 1,5 g

23 Una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene

saquinavir mesilato micronizado en una cantidad de 200 mg a 800 mg calculada como base libre un aglutinante soluble en agua farmacéuticamente aceptable un desintegrante farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable

24 La forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria según la reivindicación 23 en la que el saquinavir mesilato micronizado está presente en una cantidad de 250 mg a 700 mg

10 25 La forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria según las reivindicaciones de 1 a 24 en la que el saquinavir mesilato está en forma cristalina

26 Un proceso para fabricar una forma de dosificación farmacéutica sólida oral según las reivindicaciones de 1 a 15 25 que consiste en micro-granular una mezcla de saquinavir mesilato micronizado un aglutinante soluble en agua farmacéuticamente aceptable un excipiente farmacéuticamente aceptable y un desintegrante farmacéuticamente activa y después en moler

20 27 Un proceso según la reivindicación 26 que consiste en las etapas siguientes

- a) se mezcla el saquinavir mesilato micronizado en una cantidad de 200 mg a 800 mg (calculado como base libre) por dosis unitaria con un excipiente hidrófilo y un 25 desintegrante en un granulador de mucho cizallamiento
- b) se pulveriza o se añade lentamente una solución acuosa del aglutinante a la mezcla pulverulenta de la etapa (a)

al tiempo que se mezcla para lograr el punto final óptimo del granulado

- c) desapelmaza el granulado húmedo de la etapa (b) para lograr un granulado uniforme
- 5 d) se seca el granulado húmedo de la etapa (c) en una estufa de aire forzado entre 40° y 50 C o en un secador de lecho fluidizado con una temperatura de entrada de aire de 50 a 60 C hasta que la humedad residual del granulado se sitúe dentro del intervalo del 1.5 al 2%
- 10 e) se muele el granulado seco de la etapa (d)
- f) se mezcla el granulado molido de la etapa (e) con un diluyente adecuado de tableta
- g) se lubrica la mezcla de la etapa (f) con un lubricante idóneo
- 15 h) se comprime la mezcla final de la etapa (g) en una prensa de tabletas y
- i) se aplica un recubrimiento de película acuosa sobre la tableta de la etapa (h)

28 La forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria según las reivindicaciones de 1 a 27 para el uso en terapia

29 La forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria para el uso en la terapia de las enfermedades mediadas por el VIH

Figura 1

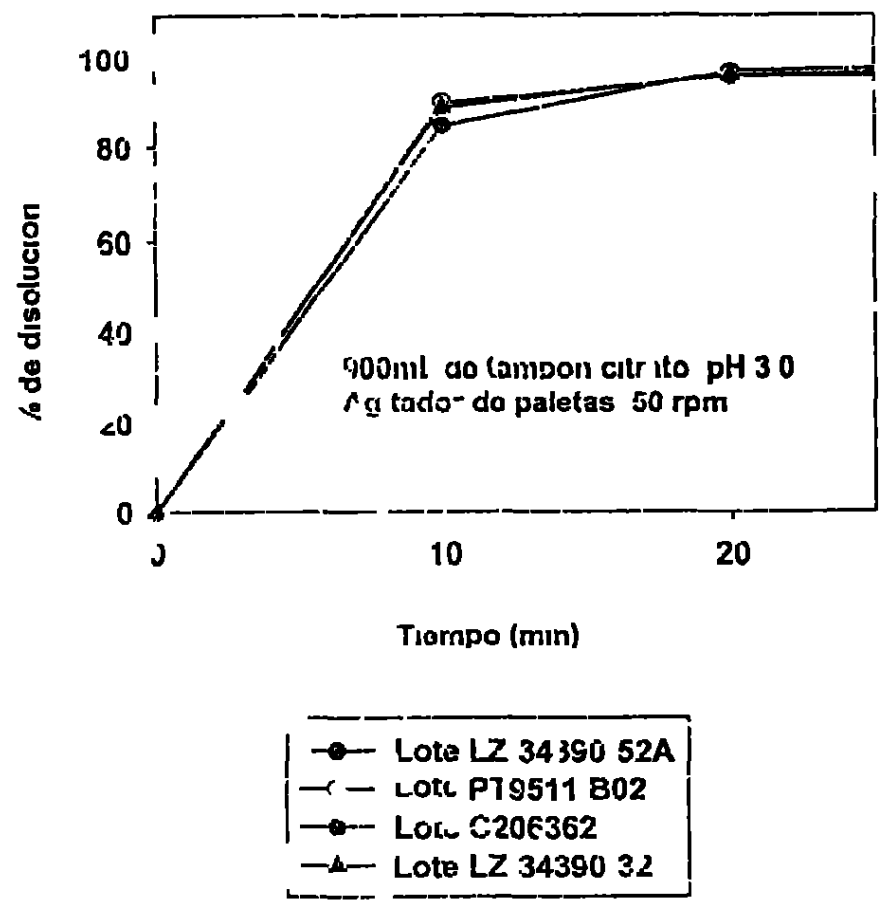
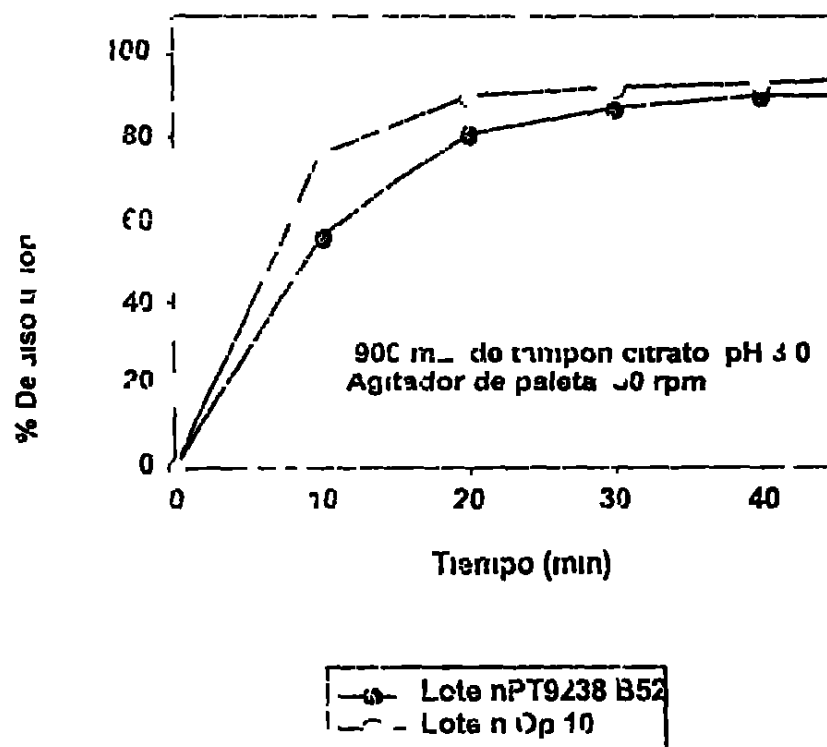
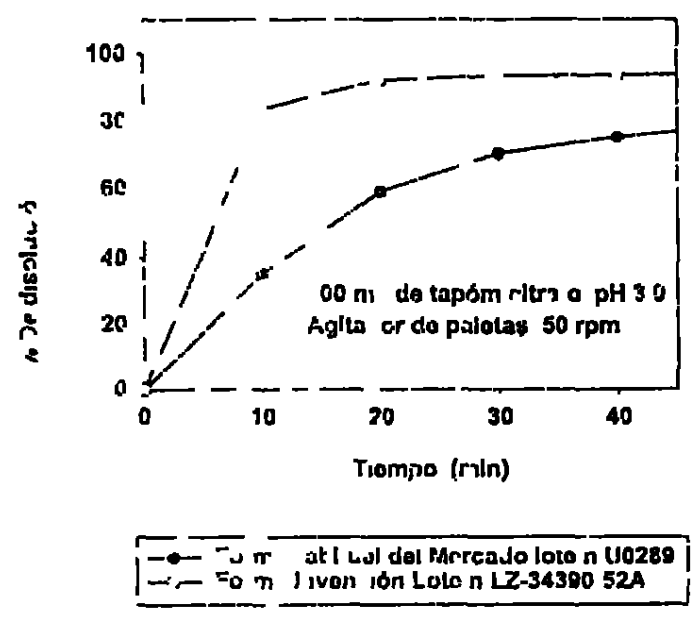


Fig. 12



[Handwritten signature]

1 Lira



SG

Figura 4

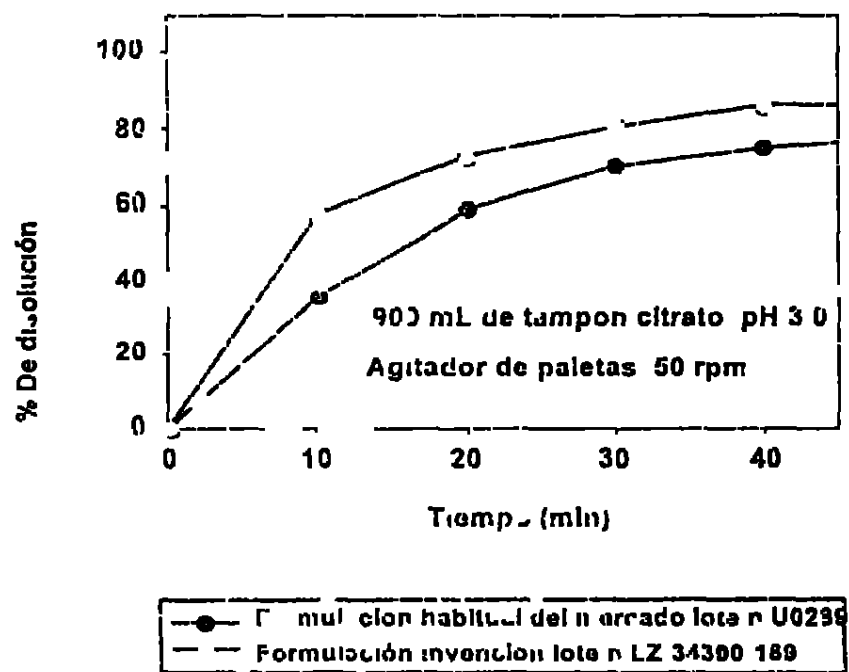


Figura 5

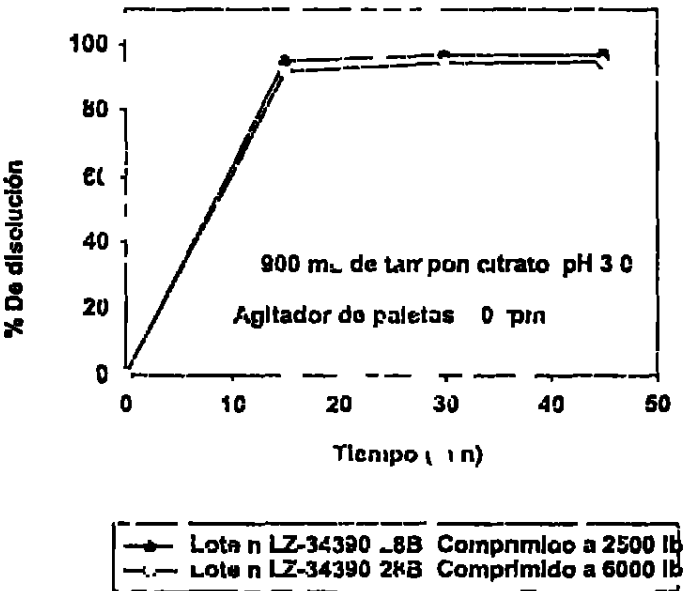


Figura 6

3

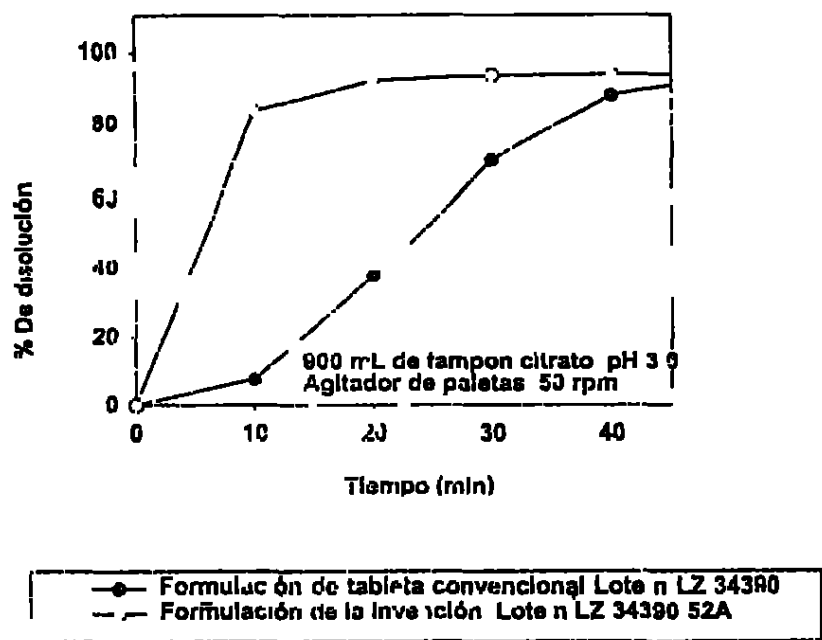
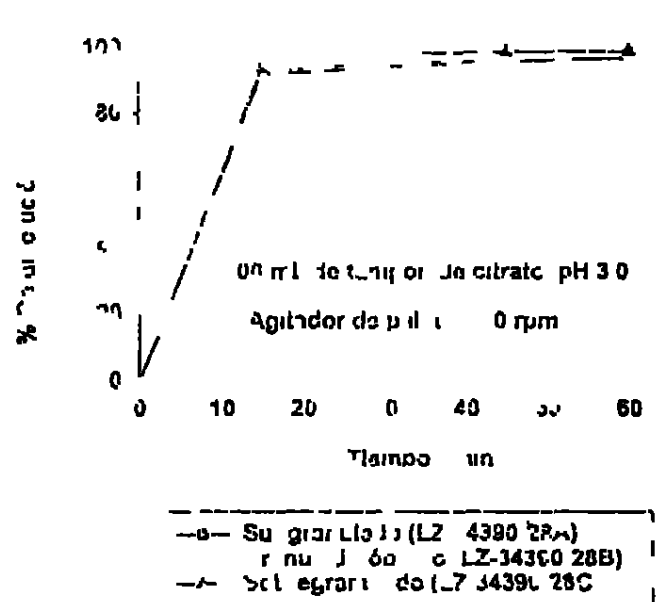


Figura 1



TRADUCCION OFICIAL No 2005 01-04-004
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

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 L. Edelen
3 actuando como Funcionario que Certifica
4 lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los E U
- CERTIFICADO**
- 5 en Washington D C 6 el 24 de agosto de 2005
7 por el Funcionario de Autenticaciones Asistente Departamento de
Estado de los Estados Unidos
8 No 04026687 7
9 Sello/Estampilla 10 Firma (ilegible)
Patrick O. Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL
#177/05 MIN. JUSTICIA

NITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

402166
Anita Escobar
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 ENG-6 A 11 56
Jefe de Legaciones
BOGOTÁ D.C.

60

28 de julio de 2004 1 29 PM LEY DE PATENTES DE ROCHE No 1118

Forma PTO-1595

Departamento de Comercio

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

**CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO
PATENTES UNICAMENTE**

Expediente Caso No 21775 EU1

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos

1 Nombre de la parte(s) que transfiere	2 Nombre y dirección de la parte(s) que recibe
1 Antonio A Albano	Nombre HOFFMANN LA ROCHE INC
2 Martin Howard Infeld	Dirección Interna _____
3 Wantanee Phuapradit	_____
4 Navnit Hargovindas Shah	
5 Lin Zhang	

¿Se adjunta un nombre(s) adicional de la parte que cede? ____ Sí ☒ No

3 Naturaleza del traspaso	Dirección 340 Kingsland Street
☒ Cesión ____ Fusión	Ciudad Nutley Estado NJ Código Postal 07110
____ Acuerdo de Seguridad	Se adjunta nombre(s) & dirección adicionales
____ Cambio de Nombre	Sí ____ No ☒
____ Otro	

Fecha de Ejecución 25 de mayo de 2004

4 Número(s) de solicitud o número de patente

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

A Solicitud de Patente No (s)

B Patente No (s)

SOLICITUD PROVISIONAL EE UU 60/568 204

PRESENTADA. 5 de mayo de 2003

¿Se adjuntan números adicionales? ____ Sí ☒ No

5 Nombre y dirección de la parte a quien	6 Número total de solicitudes y patentes
--	--

62

se le debe enviar correspondencia comprendidas UNA
relacionada con este documento

Nombre GEORGE W JOHNSTON

7 Total derechos (37 CFR 3 41) \$40 00

Dirección Interna

☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito

HOFFMANN LA ROCHE INC¹

PATENT LAW DEPARTMENT

☒ Se autorizan algunas deficiencias para ser cargadas a la cuenta de depósito

Dirección 340 Kingsland Street

Cludad Nutley Estado NJ Código Postal

07110

8 Número de la cuenta de depósito

08-2525

NO USE 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 verdadera del documento original

EIELEN M EBEL

(firma ilegible)

28 de julio de 2004

Nombre de la Persona que Firma

Firma

Fecha

CONTACTO Bettayann Hedemus

TELEFONO (973) 235-4383

FAX (973) 235-2364

Número total de páginas Incluyendo carátula anexos y documento 4

PATENTE

REEL 014917 FRAME 0432

INVENCION CONJUNTA

Expediente Caso No 21775 US1

TRASPASO

**POR CUANTO NOSOTROS Antonio A. Albano / Martin Howard Infeld /
Wantanee Phuapradit / Navnit Hargovindas Shah / Lin Zhang
(Cedentes) hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles que se describen
y reivindican en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada
como No Señal de los E U No 60/568 204 presentada el 5 de mayo de 2004
llamada**

FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR

**POR CUANTO HOFFMANN LA-ROCHE INC una sociedad organizada y
existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey y que tiene su
lugar principal de negocios en Nutley New Jersey desea adquirir el interés
completo en y de dicha invención dicha solicitud y Patente para ser obtenida
por lo tanto**

**AHORA POR LO TANTO por y en consideración de la suma de Un
Dólar (\$1 00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas pagadas a nosotros
en la mano el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente
hemos vendido cedido y transfendo y por el presente vendemos cedemos y
transferimos a HOFFMANN LA ROCHE INC (Cesionario) y a los
representantes legales sucesores de dicho Cesionario todo derecho título e
interés para todo el mundo en y de dicha invención y dicha solicitud así como
cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad según la fecha de
presentación de dicha solicitud identificada como No Señal de los E U No
60/568 204 y las patentes tanto nacionales como extranjeras que pudiesen o
resulten de ello incluyendo el derecho a reivindicar respecto a cualquier
solicitud de patente y patentes de los Estados Unidos y extranjeras la fecha de**

pnondad de dicha solicitud bajo el estatuto de los Estados Unidos y convención o tratado internacional y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes nacionales y extranjeras conforme a los términos de este Acuerdo

SEGUN DICHA CONSIDERACIÓN por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito o haremos ninguna acción que entre en conflicto con el presente y que en cualquier momento que se nos solicite sin ninguna consideración adicional pero a expensas de dicho Cesionario ejecutaremos dichas cesiones adicionales y otros escritos y haremos dichas acciones adicionales según dicho Cesionario considere necesano o deseable para perfeccionar el disfrute del Cesionario de este otorgamiento y prestaremos toda la asistencia necesana para hacer la solicitud y obtener Patente provisional original continuación continuación en parte divisional reexpedición re-examen o extendida de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicha invención y para ejecutar los derechos en acción que se acumulen como resultado de dichas solicitudes o patentes Incluyendo pero no limitándose a dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda a dichas solicitudes o patentes y ejecutaremos declaraciones preliminares y otros affidávits entendiéndose que el acuerdo y convenio anterior será obligatorio y entrará en vigencia para beneficio de los cesionarios y representantes legales de todas las partes del presente

EN TESTIMONIO DE LO CUAL hemos colocado nuestras firmas y nuestros sellos este día 25 de mayo de 2004

Nutley New Jersey U S A

(firma ilegible)

Antonio A Albano

(firma ilegible)

Martin Howard Infeld

(firma ilegible)
Wantanee Phuapradit

(firma ilegible)
Navnit Hargovindas Shah

(firma ilegible)
Lin Zhang

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 25 de mayo de 2004 comparecieron personalmente ante mí Antonio A Albano Martin Howard Infeld Wantanee Phuapradit Navnit Hargovindas Shah y Lin Zhang

quien sé que son las personas descritas en el Traspaso anterior quienes reconocieron que ellas ejecutaron el Traspaso anterior de su propia voluntad para los fines ahí expresados

Lou Ann Donatown
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 02 de abril de 2008

(firma ilegible)
PATENTE
REEL 014917 FRAME 0434

REGISTRADO 07/28/2004

Traducido segun mi mejor saber y entender este día 4 de enero de 2008 en la ciudad de Bogotá D C por Anita Escobar de Tamayo Traductora Oficial Res 2177 de 1989 Ministerio de Justicia República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
J. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

65

**LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

20 de agosto de 2004

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 28 de julio de 2004**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS
(firma ilegible)
L EDELEN
Funcionario que Certifica**

~~65~~

66

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country United States of America

This public document

2 has been signed by L Edelen

3 acting in the capacity of Certifying Officer

4 bears the seal/stamp of U S Patent and Trademark Office

Certified

5 at Washington D C

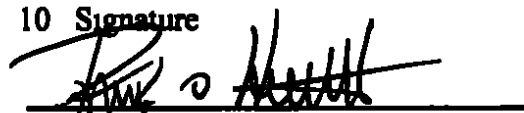
6 the twenty fourth of August, 2004

7 by Assistant Authentication Officer United States Department of State

8 No 04026687 7

9 Seal/Stamp

10 Signature



Patrick O Hatchett

68

67

1209696

THE UNITED STATES OF AMERICA

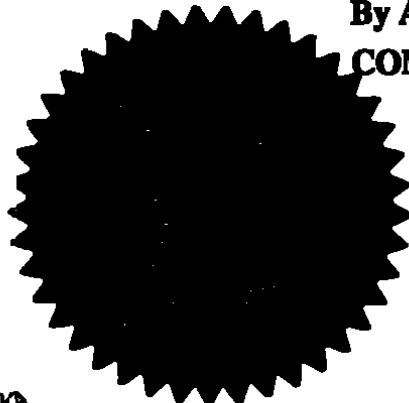
~~TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:~~

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

August 20, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
July 28, 2004.

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

COLOMBIA

JUL 28 2004 1 29PM

ROCHE PATENT LAW

NO. 1118 P 2

Form PTO-1598
Page 1 of 2

U S DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No 21775 US1

To the Director of the United States Patent and Trademark Office Please record the attached original documents or copy thereof

1 Name of conveying party(ies)

- 1) Antonio A Albano
- 2) Martin Howard Infield
- 3) Wantanee Phumpradit
- 4) Navnit Sargovindas Shah
- 5) Lin Zhang

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ___ Yes ☒ No

2 Name and address of receiving party(es)

Name: ROCHE PATENT LAW

Internal Address _____

3 Nature of conveyance

- ☒ Assignment ☐ Merger
- ☐ Security Agreement ☐ Change of Name
- ☐ Other _____

Street Address: 140 KINGSLAND STREET

City: NEW YORK State NY Zip 07110

Execution Date May 23, 2004

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)

U S PROVISIONAL APPLN SERIAL NO 60/568 284

FILED May 5 2004

Addition l number s att chad? ___ Yes ☒ No

700102439

PATENT
REEL 014917 FRAME 0431

69

JUL 28 2004 1 30PM

ROCHE PATENT LAW

NO 1118 P 3

Page 2 of 2

5 Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name GEORGE W. JOHNSON

Internal Address

ROCHE-IA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address 340 KINGSLAND STREET

City MURRAY State NY Zip: 07110

6 Total number of applications and patents involved ONE

7 Total fee (37 CFR 3.41) \$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8 Deposit account number

01 2525

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

KILIAN M. KREZ
Name of Person Signing

Kilian M. Krez
Signature

July 28, 2004
Date

CONTACT: Bettmann Madaras
TELEPHONE: (973) 235-4353
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet attachments and document 4

64715

PATENT
REEL 014917 FRAME 0432

71

JOINT INVENTION

Case Docket No. 21775 US1

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Antonio A. Albano, Martin Howard Infeld, Wentana Phusapachit, Navnit Hargovindas Shah, Lin Zhang

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as U.S. Serial No. 60/568,204 filed on May 5 2004, entitled

SAQUINAVIR MESYLATE ORAL DOSAGE FORM

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey and having its principal place of business at Nutley New Jersey is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained hereafter,

NOW THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as U.S. Serial No. 60/568,204 and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choosing in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing

PATENT
REEL 014917 FRAME 0433

71

JL 28 2004 1 30PM

ROCHE PATENT LAW

NO. 1118 P 5

covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF we have hereunto set our hands and affixed our seals this 25th day of May 2004

Nutley New Jersey U.S.A.

Antonio A. Albano
Antonio A. Albano
Wentane Phupradit
Wentane Phupradit
Liu Zhang
Liu Zhang

Martin Howard Infield
Martin Howard Infield
Navnit Hargovindas Shah
Navnit Hargovindas Shah

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On May 25 2004, before me personally appeared Antonio A. Albano, Martin Howard Infield, Wentane Phupradit, Navnit Hargovindas Shah and Liu Zhang

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

141849

Liu Zhang
NOTARY PUBLIC
My Commission Expires April 01, 2009

73

72

TRADUCCION OFICIAL No 2005-01-05-006
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

- 1 País Estados Unidos de América
- 2 Este documento público ha sido firmado por Bettyann Hedemus
- 3 actuando como Notario Público de New Jersey
- 4 lleva el sello/estampilla de Bettyann Hedemus Notario

Certificado

- 5 en Trenton New Jersey
- 6 el día 17 de agosto de 2004
- 7 por John E McCormac CPA Tesorero de New Jersey
- 8 No A205916
- 9 Sello/Estampilla
- 10 Firma (ilegible)
- Sello del Estado de New Jersey

TRADUCTORA OFICIAL
EG. 8177/88 MINJUSTICIA
0805
ANITA ESCOBAR DETAMAYO

76

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

402167
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 ENE 6 A 11 56
Cuy
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

73

COLOMBIA

Expediente Caso No 21775 US1

TRASPASO

HOFFMANN LA ROCHE INC (Cedente) una sociedad del Estado de New Jersey Estados Unidos de América que tiene su principal lugar de negocios en Nutley New Jersey Estados Unidos de América por el presente cede a

F HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse CH-4070 Basle Switzerland

todo su derecho título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos No Serial 60/568 204 presentada el 5 de mayo de 2003 llamada

FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR

por Antonio A Albano Martin Howard Infeld Wantanee Phuapradit Navnit Hargovindas Shah y Lin Zhang

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones cualquier solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud No Serial 60/568 204 como prioridad y respecto de la invención y de todas las solicitudes de patente nacionales y extranjeras sobre dicha invención una cesión de todo derecho título e interés en ello para todo el mundo a favor del Cedente fue ejecutada el 25 de

~~73~~

mayo de 2003 por Antonio A Albano Martin Howard Infeld Wantanee
Phuapradit Navnit Hargovindas Shah y Lin Zhang

La presente cesión es para pero no se limita a los siguientes países y es por una
contraprestación buena y valiosa el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por
el presente

Argentina Australia Austria Bélgica Brasil Canadá Chile República Checa
Dinamarca Finlandia Francia Alemania Grecia Hungría Irlanda Israel Italia
Japón Kazakhtán Corea Luxemburgo México Mónaco Holanda Nueva
Zelandia Noruega Pakistán República Popular China Filipinas Polonia Portugal
Rusia Arabia Saudita Sur África España Suecia Suiza Taiwán Turquía Reino
Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte Ucrania Uruguay EE UU
Venezuela

El Cedente por el presente cede al Cesionario el derecho para presentar las
correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto
los Estados Unidos de América y reivindicar la fecha de prioridad bajo un tratado o
convención internacional de cualquier solicitud(es) de patente de los EE UU
anterior cedida por el Cedente en esta Cesión El Cedente acuerda ejecutar
cualquier cesión y escrito adicional así como desempeñar una acción adicional
necesaria para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos de la presente
Cesión

Nutley New Jersey U S A
Fecha 2 de agosto de 2004

HOFFMANN LA ROCHE INC
Por (firma ilegible)
George W Johnston
Vicepresidente

75

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de Aménca)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 2 de agosto de 2004 compareció personalmente ante mí George W Johnston
quien sé que es la persona descrita en el Traspaso anterior quien reconoció que
él/ella ejecuto el Traspaso anterior en nombre de Hoffmann-La Roche Inc y que
él/ella está facultada para ejecutar el Traspaso anterior y para traspasar los
derechos otorgados bajo el presente

Bettyann Hedeus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma ilegible)
Sello seco notarial

Traducido según mi mejor saber y entender este día 5 de enero 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

TRADUCTORA OFICIAL
- 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
+ TARESCOBARDETAMAYO

79

57

76

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1

COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA

THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
BETTYANN HEDEMUS

2

ACTING IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

3

BEARS THE SEAL/STAMP OF
BETTYANN HEDEMUS NOTARY

CERTIFIED

AT TRENTON NEW JERSEY

4

THE 17TH DAY OF AUGUST 2004

BY John E McCormac CPA NEW JERSEY TREASURER

5

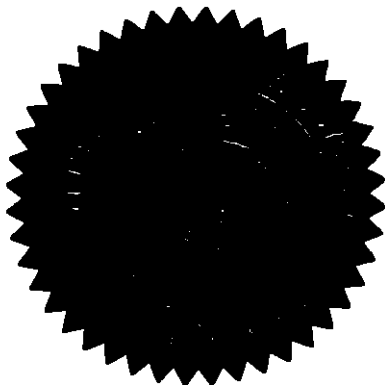
NO A205916

6

SEAL/STAMP

10 SIGNATURE

John E McCormac



80

ASSIGNMENT

HOFFMANN LA ROCHE INC (Assignor) a corporation of the State of New Jersey United States of America, having its principal place of business at Nutley New Jersey United States of America, hereby assigns to

F HOFFMANN LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No 60/568,204 filed on May 5 2004 entitled

SAQUINAVIR MESYLATE ORAL DOSAGE FORM

by Antonio A Albano Martin Howard Infeld, Wantanee Phuapradit, Navnit Hargovindas Shah and Lin Zhang

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions which subsequent application(s) claims this application Serial No 60/568 204 as priority and in respect of which invention and all such patent applications domestic and foreign on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on May 25 2004 by Antonio A. Albano Martin Howard Infeld, Wantanee Phuapradit, Navnit Hargovindas Shah and Lin Zhang

The present assignment is for but is not limited to the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged.

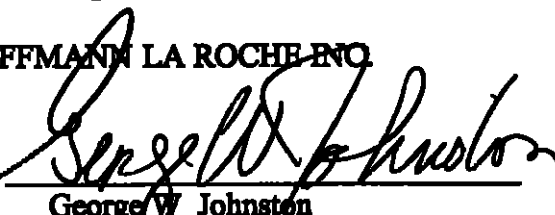
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil Canada, Chile Czech Republic Denmark, Finland, France Germany Greece Hungary Ireland, Israel, Italy Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg Mexico Monaco Netherlands, New Zealand, Norway Pakistan, People's Republic of China, Philippines Poland, Portugal Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine Uruguay Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above US patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment

Nutley New Jersey U S A
Date August 2 2004

HOFFMANN LA ROCHE INC

By

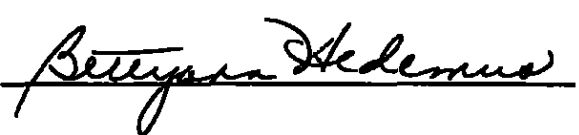

George Johnston
Vice President

78

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On August 2 2004 before me personally appeared George W Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann La Roche Inc. and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder


BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

82

79

TRADUCCION OFICIAL No 2005-01-04-005
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

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 N Woodson
3 actuando como Funcionario que Certifica
4 lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los E^U

CERTIFICADO

- 5 en Washington D C 6 el 12 de mayo de 2004
7 por el Funcionario de Autenticaciones Asistente Departamento de
Estado de los Estados Unidos
8 No 04017733 7
9 Sello/Estampilla 10 Firma (ilegible)
Sello del Departamento de Estado Patrick O Hatchett
De los Estados Unidos de América

TRADUCTORA OFICIAL
J. 2177/89 MINJUSTICIA
CDU
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

23

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

402168
Anita Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 ENE 96 A 11 57
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

80

**LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

06 de mayo de 2004

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 03 de octubre de 2003**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS
(firma ilegible)
N WOODSON
Funcionario que Certifica**

81

Forma PTO-1595

Departamento de Comercio

Página 1 de 2

Oficina de Patentes y Marcas

**CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO
PATENTES UNICAMENTE**

11/11

Expediente Caso No 21775 EU

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos

1 Nombre de la parte(s) que transfiere	2 Nombre y dirección de la parte(s) que recibe
1 Antonio A. Albano	Nombre HOFFMANN LA ROCHE INC
2 Martin Howard Infeld	Dirección Interna _____
3 Wantanee Phuapradit	_____
4 Navnit Hargovindas Shah	
5 Lin Zhang	

Se adjunta un nombre(s) adicional de la parte que cede? ☐ SI ☒ No

3 Naturaleza del traspaso	Dirección 340 Kingsland Street
☒ Cesión ☐ Fusión	Ciudad Nutley Estado NJ Código Postal 07110
☐ Acuerdo de Seguridad	Se adjunta nombre(s) & dirección adicionales
☐ Cambio de Nombre	SI ☐ No ☒
☐ Otro	

Fecha de Ejecución 26 de septiembre de 2003

4 Numero(s) de solicitud o número de patente

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

A Solicitud de Patente No (s)

B Patente No (s)

SOLICITUD PROVISIONAL EE UU No Serial 60/486 600 PRESENTADA 11 de Julio de 2003

¿Se adjuntan números adicionales? ☐ SI ☒ No

85

82

5 Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento

Nombre GEORGE W JOHNSTON
Dirección Interna
HOFFMANN LA ROCHE INC
PATENT LAW DEPARTMENT
Dirección 340 Kingsland Street
Ciudad Nutley Estado NJ Código Postal
07110

6 Numero total de solicitudes y patentes comprendidas UNA

7 Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00
☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito
☒ Se autorizan algunas deficiencias para ser cargadas a la cuenta de depósito

8 Número de la cuenta de depósito
08 2525

NO USE 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 verdadera del documento original

EILEEN M EBEL
Nombre de la Persona que Firma

(firma ilegible)
Firma

3 de octubre de 2003
Fecha

CONTACTO Bettayann Hedemus
TELEFONO (973) 235-4383
FAX (973) 235 2364

Número total de páginas incluyendo carátula anexos y documento 4

PATENTE

REEL 014025 FRAME 0342

86

TRASPASO

POR CUANTO NOSOTROS Antonio A Albano Martin Howard Infeld Wantanee Phuapradit Navnit Hargovindas Shah Lin Zhang (Cedentes) hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles que se describen y reivindican en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como No Serial de los E U No 60/568 204 presentada el 5 de mayo de 2004 llamada

FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR

POR CUANTO HOFFMANN LA-ROCHE INC una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey y que tiene su lugar principal de negocios en Nutley New Jersey desea adquirir el interés completo en y de dicha invención dicha solicitud y Patente para ser obtenida por lo tanto

AHORA, POR LO TANTO por y en consideración de la suma de Un Dólar (\$1 00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas pagadas a nosotros en la mano el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente hemos vendido cedido y transfendo y por el presente vendemos cedemos y transferimos a HOFFMANN LA ROCHE INC (Cesionario) y a los representantes legales sucesores de dicho Cesionario todo derecho título e interés para todo el mundo en y de dicha invención y dicha solicitud así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad según la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como No Serial de los E U No 60/486 600 y las patentes tanto nacionales como extranjeras que pudiesen o resulten de ello incluyendo el derecho a reivindicar respecto a cualquier solicitud de patente y patentes de los Estados Unidos y extranjeras la fecha de

pnondad de dicha solicitud bajo el estatuto de los Estados Unidos y convención o tratado internacional y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes nacionales y extranjeras conforme a los términos de este Acuerdo

SEGUN DICHA CONSIDERACIÓN por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito o haremos ninguna acción que entre en conflicto con el presente y que en cualquier momento que se nos solicite sin ninguna consideración adicional pero a expensas de dicho Cesionario ejecutaremos dichas cesiones adicionales y otros escritos y haremos dichas acciones adicionales según dicho Cesionario considere necesano o deseable para perfeccionar el disfrute del Cesionario de este otorgamiento y prestaremos toda la asistencia necesana para hacer la solicitud y obtener Patente provisional original continuación continuación en parte divisional reexpedición re-examen o extendida de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicha invención y para ejecutar los derechos en acción que se acumulen como resultado de dichas solicitudes o patentes incluyendo pero no limitándose a dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda a dichas solicitudes o patentes y ejecutaremos declaraciones preliminares y otros affidávits entendiéndose que el acuerdo y convenio anterior será obligatorio y entrará en vigencia para beneficio de los cesionarios y representantes legales de todas las partes del presente

EN TESTIMONIO DE LO CUAL hemos colocado nuestras firmas y nuestros sellos este día 26 de septiembre de 2003

Nutley New Jersey U.S.A

(firma ilegible)

Antonio A. Albano

(firma ilegible)

Martin Howard Infeld

(firma ilegible)
Wantanee Phuapradit

(firma ilegible)
Navnit Hargovindas Shah

(firma ilegible)
Lin Zhang

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 26 de septiembre de 2003 comparecieron personalmente ante mí Antonio A Albano Martin Howard Infeld Wantanee Phuapradit Navnit Hargovindas Shah y Lin Zhang

quien sé que son las personas descritas en el Traspaso anterior quienes reconocieron que ellas ejecutaron el Traspaso anterior de su propia voluntad para los fines ahí expresados

Lou Ann Donatown Notario Público de New Jersey Mi Comisión Expira el 02 de abril de 2008

(firma ilegible)
PATENTE
REEL 014025 FRAME 0344

REGISTRADO 10/03/2003

Traducido según mi mejor saber y entender este día 5 de enero 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

TRADUCTORA OFICIAL
S. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

86

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country *United States of America*

This public document

2 has been signed by N Woodson _____

3 acting in the capacity of Certifying Officer _____

4 bears the seal/stamp of U S Patent and Trademark Office _____

Certified

5 at Washington D C

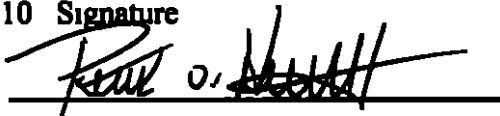
6 the twelfth of May 2004 _____

7 by *Assistant Authentication Officer United States Department of State*

8 No 04017733 7

9 Seal/stamp

10 Signature



Patrick O Hatchett

~~80~~

87

1166610

THE UNITED STATES OF AMERICA

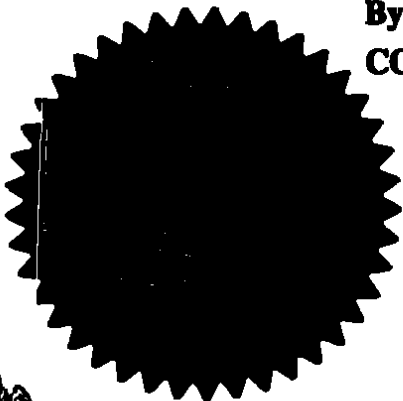
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

May 06, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
OCTOBER 03, 2003

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



N Woodson
N WOODSON
Certifying Officer

Custom 10411

10/03/03 1RI 15 13 FAX 973 235 2383

PATENT LAW

USPTO RECORDATION 0002

Form PTO 1594
Page 1 of 2

U S DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

C Docker No 21775 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office Please record the
attached original documents or copy thereof

1 Name of conveying party(ies)

- 1) Antonio A Albano
- 2) Martin Howard Infield
- 3) Wintane Phuspradit
- 4) Winit Maryovinda Shah
- 5) Lin Zhang

2 Name and address of receiving party(ies)

Name HOFFMAN LA ROCHE INC

Internal Address _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? Yes ☐ No ☒

3 Nature of conveyance

☒ Assignment

Merger

Street Address

340 KINGSLAND STREET

Security Agreement ☐ Change of Name ☐

Other ☐

City MUTLEY

State NY

Zip 07110

Execution Date September 26, 2003

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)

U S PROVISIONAL APPLN SERIAL NO 60/486 600

FILED July 11 2003

Additional numbers attached?

Yes ☐ No ☒

700046764

PATENT
REEL 014025 FRAME 0341

CH 540.00 082525 60486600

42

89

10/03/03 1PM 15 13 FAX 973 235 2363

PATENT LAW

USPTO RECORDATION 003

Page 2 of 2

Name and address of party to whom
correspondence concerning document
should be mailed

Name GEORGE W JOHNSON

Internal Address

HOFFMAN LA ROCHE INC

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address 340 KINGSLAND STREET

City MUTLEY State NJ Zip 07110

6 Total number of applications and patent
involved ONE

7 Total fee (37 CFR 1.41) \$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit
account

☒ Authorized any deficiencies to be
charged to deposit account

8 Deposit account number

08 2528

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

KYLE M. KEL
Name of Person Signing

[Signature]
Signature

October 3, 2003
Date

CONTACT Bettyann Redman
TELEPHONE (973) 235 4383
FAX (973) 235 2363

Total number of pages including cover sheet attachments and document 4

6 89

PATENT
REEL 014026 FRAME 0342

93

JOINT INVENTION

Case Docket No 21775US

ASSIGNMENT

WHEREAS WE, Antonio A. Albano, Martin Howard Infeld, Wantanee Phuspradit, Navnit Hargovindas Shah, Lin Zhang

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as U S Serial No 60/486,600 filed on July 11, 2003 entitled

SAQUINAVIR MESYLATE ORAL DOSAGE FORM

WHEREAS HOFFMANN-LA ROCHE INC a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey and having its principal place of business at Nutley New Jersey is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained hereof;

NOW THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over and by these presents do hereby sell assign, and set over unto the said HOFFMANN LA ROCHE INC (Assignee) and said Assignee's legal representatives successors the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as U S Serial No 60/486,600 and the patents both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement

UPON SAID CONSIDERATION we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional original continuation, continuation-in-part divisional renewed, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or claims in action accruing as a result of such applications or patents including but not limited to giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits it being understood that the foregoing

PATENT
REEL 014025 FRAME 0343

91

03/03 PRI 15 14 FAX 873 238 2363

PATENT LAW

USPTO RECORDATIO 008

covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto

IN WITNESS WHEREOF we have hereunto set our hands and affixed our seals this 26th day of September 2003

Nutley New Jersey U.S.A

Antonio A. Albano
Antonio A. Albano

Wanlance Phupradit
Wanlance Phupradit

Lin Zhong
Lin Zhong

Martin Howard Infeld
Martin Howard Infeld

Navnit Hargovindas Shah
Navnit Hargovindas Shah

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On September 26, 2003 before me personally appeared Antonio A. Albano Wanlance Phupradit Martin Howard Infeld Navnit Hargovindas Shah Lin Zhong

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth

134302

Lois Ann Swartz

LOIS ANN SWARTZ
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires April 02, 2006

RECORDED 10/03/2003

PATENT
REEL 014025 FRAME 0344

95

92

TRADUCCION OFICIAL No 2005-01-05-007
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

- 1 País Estados Unidos de América
, Este documento público ha sido firmado por Bettyann Hedemus
3 actuando como Notario Público de New Jersey
4 lleva el sello/estampilla de Bettyann Hedemus Notario

Certificado

- 5 en Trenton New Jersey 6 el día 18 de agosto de 2004
7 por John E McCormac CPA Tesorero de New Jersey
8 No A200671
9 Sello/Estampilla 10 Firma (ilegible)
Sello del Estado de New Jersey

ADUCCION OFICIAL
177/88 MINJUSTICIA
08/08
TA HJCOBARDETAMATU

92

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

02168
Anna Escobar
CUT. FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 ENE -6 A 11 57
Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

93

COLOMBIA

Expediente Caso No 21775 US

T R A S P A S O

HOFFMANN LA-ROCHE INC (Cedente) una sociedad del Estado de New Jersey Estados Unidos de América que tiene su principal lugar de negocios en Nutley New Jersey Estados Unidos de América por el presente cede a

F HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse CH-4070 Basle Switzerland

todo su derecho título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos No Serial 60/486 600 presentada el 11 de julio de 2003 llamada

FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR

por Antonio A Albano Martin Howard Infeld Wantanee Phuapradit Navnit Hargovindas Shah y Lin Zhang

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones cualquier solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud No Serial 60/486 600 como prioridad y respecto de la invención y de todas las solicitudes de patente nacionales y extranjeras sobre dicha invención una cesión de todo derecho título e interés en ello para todo el mundo a favor del Cedente fue ejecutada el 26 de

98

septembre de 2003 por Antonio A Albano Martin Howard Infeld Wantanee
Phuapradit Navnit Hargovindas Shah y Lin Zhang

La presente cesión es para pero no se limita a los siguientes países y es por una
contraprestación buena y valiosa el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por
el presente

Argentina Australia Austria Bélgica Brasil Canadá Chile República Checa
Dinamarca Finlandia Francia Alemania Grecia Hungría Irlanda Israel Italia
Japón Kazajistán Corea Luxemburgo México Mónaco Holanda Nueva
Zelanda Noruega Pakistán República Popular China Filipinas Polonia Portugal
Rusia Arabia Saudita Sur África España Suecia Suiza Taiwán Turquía Reino
Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte Ucrania Uruguay EE UU
Venezuela

El Cedente por el presente cede al Cesionario el derecho para presentar las
correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto
los Estados Unidos de América y reivindicar la fecha de prioridad bajo un tratado o
convención internacional de cualquier solicitud(es) de patente de los EE UU
anterior cedida por el Cedente en esta Cesión El Cedente acuerda ejecutar
cualquier cesión y escrito adicional así como desempeñar una acción adicional
necesaria para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos de la presente
Cesión

Nutley New Jersey U S A
Fecha 3 de octubre de 2003

HOFFMANN LA ROCHE INC
Por (firma ilegible)
George W Johnston
Vicepresidente

95

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 3 de octubre de 2003 compareció personalmente ante mí George W Johnston quien sé que es la persona descrita en el Traspaso anterior quien reconoció que él/ella ejecuto el Traspaso anterior en nombre de Hoffmann-La Roche Inc y que él/ella está facultada para ejecutar el Traspaso anterior y para traspasar los derechos otorgados bajo el presente

Bettyann Hedeus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma ilegible)
Sello seco notarial

Traducido según mi mejor saber y entender este día 5 de enero 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

TRADUCTORA OFICIAL
RES 2177/89 MIN JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

100

APOSTILLE

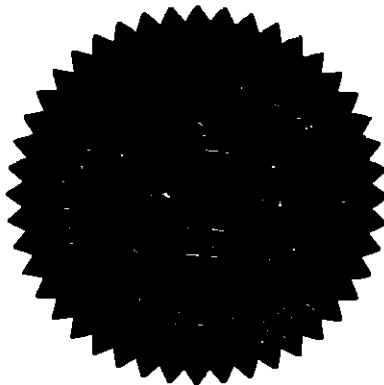
ab

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1 COUNTRY UNITED STATES OF AMERICA
- 2 THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY
BETTYANN HEDEMUS
- 3 ACTING IN THE CAPACITY OF
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4 BEARS THE SEAL/STAMP OF
BETTYANN HEDEMUS NOTARY

CERTIFIED

- 5 AT TRENTON NEW JERSEY
- 6 THE 18TH DAY OF JUNE 2004
- 7 BY John E McCormac CPA NEW JERSEY TREASURER
- 8 NO A200671
- 9 SEAL/STAMP
- 10 SIGNATURE



X21

ASSIGNMENT

HOFFMANN LA ROCHE INC. (Assignor) a corporation of the State of New Jersey United States of America, having its principal place of business at Nutley New Jersey United States of America, hereby assigns to

F HOFFMANN LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No 60/486 600 filed on July 11 2003 entitled

SAQUINAVIR MESYLATE ORAL DOSAGE FORM

by Antonio A Albano Martin Howard Infeld, Wantanee Phuapradit Navnit Hargovindas Shah, and Lin Zhang

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions which subsequent application(s) claims this application, Serial No 60/486 600, as priority and in respect of which invention and all such patent applications domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on September 26 2003 by Antonio A. Albano Martin Howard Infeld, Wantanee Phuapradit, Navnit Hargovindas Shah, and Lin Zhang.

The present assignment is for but is not limited to the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged

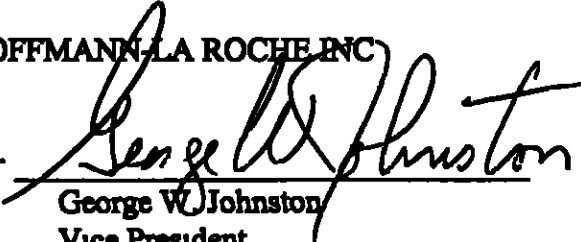
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil Canada, Chile Czech Republic Denmark, Finland France Germany Greece, Hungary Ireland, Israel, Italy Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico Monaco Netherlands, New Zealand Norway Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal Russia Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine Uruguay Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U S patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment

Nutley New Jersey U S A
Date October 3 2003

HOFFMANN LA ROCHE INC

By


George W. Johnston
Vice President

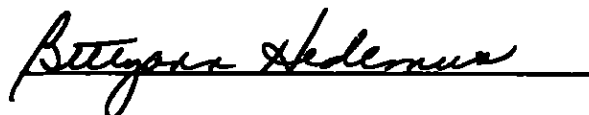
702

98

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On October 3 2003 before me personally appeared George W Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann La Roche Inc. and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder



BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

762

99

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

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

100

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 104

2020
Bogotá D C

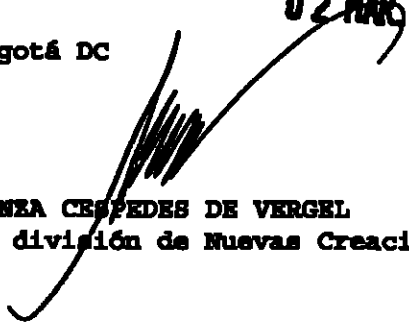
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No	06 1295
	Solicitud internacional	EP2004/007309
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	146
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

02 MAR 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos