



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-19306

54. TÍTULO "FORMA DE DOSIS FARMACEUTICA SOLIDA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/00

71. SOLICITANTE ABBOTT LABORATORIES

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

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

22. BOGOTÁ,D.C.

PETITORIO

1



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 0601306 00000000 Folios: 43
 Fecha (AMB): 2006-02-27 17:04:18
 Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-03-2006

①

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ABBOTT LABORATORIES

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

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

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

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

Dirección: Bruchstrasse 29, 67158 Ellerstadt; Hilgardstrasse 18, 67346 Speyer; U1, 8; Mannheim 68161 Mannheim; Am Dörring 7, 67273 Herxheim; Hans Sachs Ring 95a, 68199 Mannheim; 4612 Merchant Square, Lansdale, PA 19446 y 48826 Central Park Drive, Canton, MI 48188.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/027401

Fecha: 23/08/04

Publicación Internacional No. WO 2005/039551 A2

Fecha: 06/05/05

⑥

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

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/00, A61P 31/18, A61M 9/20

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

28/08/03

(31) Número de Solicitud

10/650,178

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 9.624**Fecha:** 06/02/06

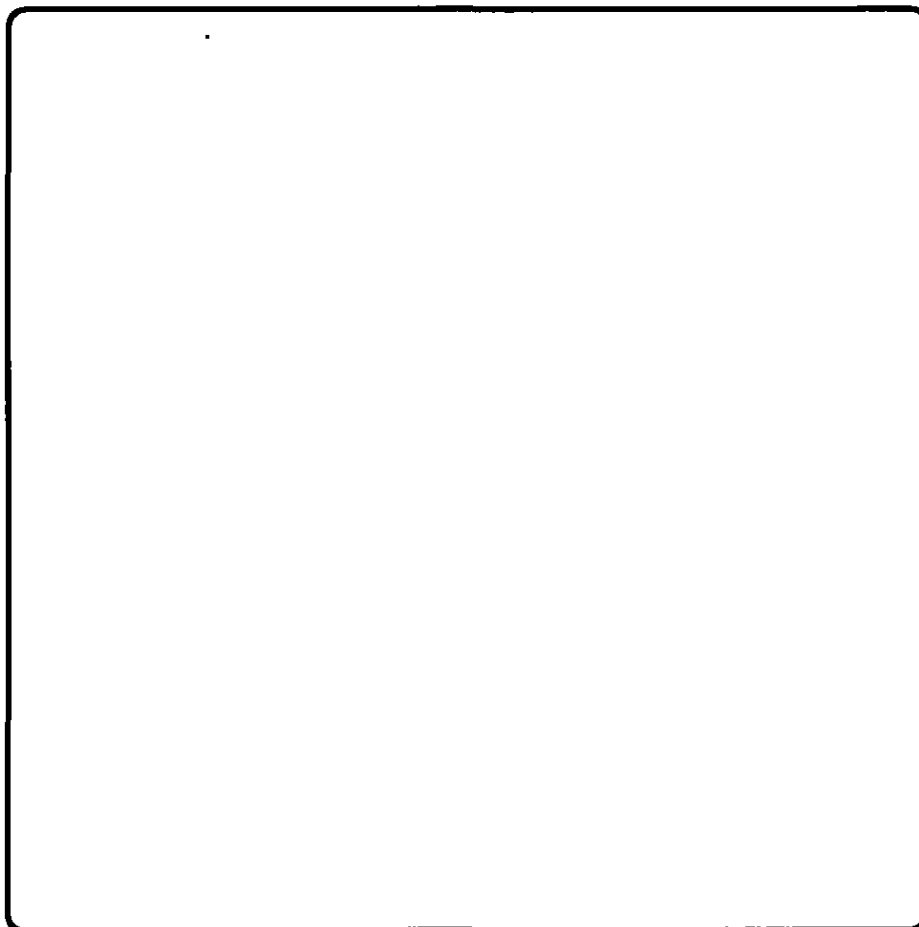
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicitó la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiazion : 06019306 00000000 Folios: 43
Fecha (AMD): 2006-02-27 17:04:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 9,624
FECHA : FEBRERO 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47523507	06/02/2006	9,330,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

62

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

6/9

A

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

PODER

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

(firma: ilegible)

Laura J. Schumacher ✓

Vicepresidente, Secretaria y Asesora General Suplente ✓

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

(firma: ilegible)

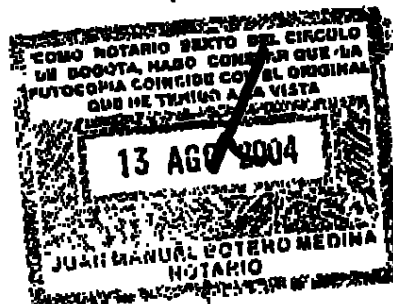
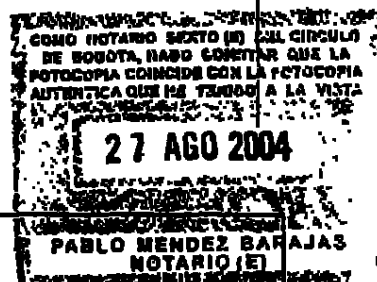
Notario Público

Sello Oficial

Trina Lee Ruiz

Notario Público, Estado de Illinois

Mi Comisión Expira el 6-11-2007



5

**Estado de Illinois ,
Secretario de Estado**

APOSTILLA

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

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

Certificado

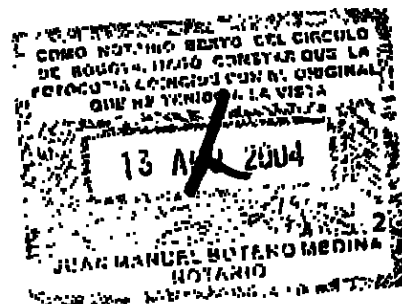
5. en Springfield, Illinois ✓
6. el 20 de julio de 2004 ✓
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S04VB11001 ✓
9. Sello/Estampilla
10. Firma: ilegible
- Sello del Estado de Illinois
- Jesse White

**Secretario de Estado
Estado de Illinois**

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

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



NO SE ASUME
VERACIDAD DEL TEXTO

20 JUL 30 a 11:38

mes
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Anita Escobar
244476
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SUPLENTE DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CUMPLE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE ME TENGO A LA VISTA
27 AGO 2004
PAULO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SUPLENTE DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CUMPLE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA
13 AGO 2004
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

6

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

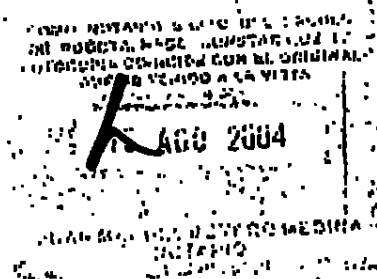
con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

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

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar, y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias para ello. En 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 que en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 12 de Julio de 2004



7

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

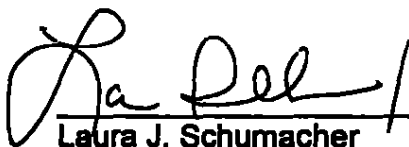
domiciled at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

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

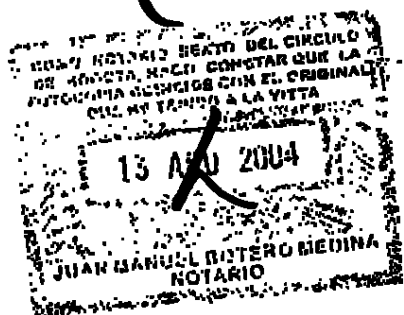
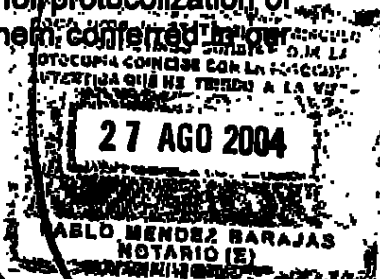
Doctors **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for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

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

Given and signed this 12th day of July, 2004



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



7



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

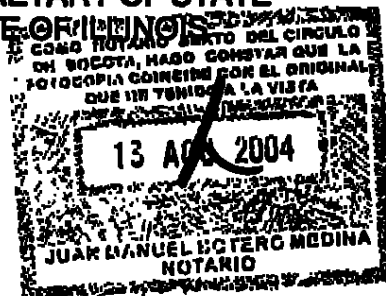
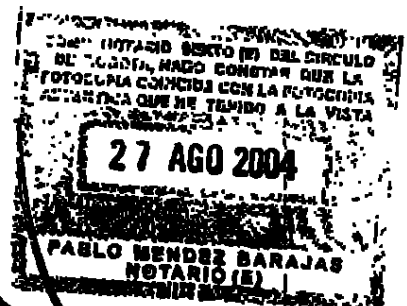
Certified

5. Springfield, Illinois
6. JULY 20, 2004
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S04VB11001
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

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

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

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

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

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Chicago, State of Illinois, under date of
September 12, 2003, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

OFFICIAL SEAL
TRINA LEE RUIZ
NOTARY PUBLIC STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES 6-11-2007

27 AGO 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO BENITO DEL CIRCULO
DE BOBOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
13 AGO 2004
JUAN MANUEL BUTERO MEDINA
NOTARIO

RETIRO FOLIO 10 PARA PUBLICAR.

RETIRO FOLIOS 11 Y 12 PARA TARJETERO.

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

6 de Mayo de 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/039551 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/027401

(22) Fecha de Registro Internacional: 23 de Agosto de 2004
(23.08.2004)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
10/650,178 28 de Agosto 2003 (28.08.2003) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto EU):
ABBOTT LABORATORIES [US/US]; Dpt. 377 Bldg
AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-
6008 (US).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/solicitantes (para los EU únicamente):
ROSENBERG Jörg [DE/DE]; Brychstrasse 29, 67158
Ellerstadt (DE). REINHOLD Ulrich [DE/DE];
Hilgardstrasse 18, 67346 Speyer (DE). LIEPOLD Bernd
[DE/DE]; U1, 8, Mannheim 68161 Mannheim (DE).
DERNDL Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, 67273
Herxheim (DE). BREITENBACH Jörg [DE/DE]; Hans
Sachs Ring/95a, 68199 Mannheim (DE). ALANI Laman
[US/US]; 4612 Merchant Square, Lansdale, PA 19446 (US).
GHOSH Soumojeet [IN/US]; 48826 Central Park Drive,
Canton, MI 48188 (US).

(74) Agente: FUZAIL, Kallm, S. y sus col.; Dpt. 377 Bldg
AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-
6008 (US).

(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, TG).

Publicado:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado
con 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 DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA"

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/039551 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/00**
- (21) International Application Number:
PCT/US2004/027401
- (22) International Filing Date: **23 August 2004 (23.08.2004)**
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Data:
10/650,178 28 August 2003 (28.08.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **ABBOTT LABORATORIES [US/US]; Dept. 377 Bldg AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6008 (US).**
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **ROSENBERG, Jörg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, 67158 Ellerstadt (DE). REINHOLD, Ulrich [DE/DE]; Hilgardstrasse 18, 67346 Speyer (DE). LIEPOLD, Bernd [DE/DE]; U1, 8; Mannheim, 68161 Mannheim (DE). DERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, 67273 Herrheim (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans Sachs Ring 95a, 68199 Mannheim (DE). ALANI, Laman [US/US]; 4612 Merchant Square, Lansdale, PA 19446 (US). GHOSH, Soumojeet [IN/US]; 48826 Central Park Drive, Canton, MI 48188 (US).**
- (74) Agents: **FUZAIL, Kalim, S. et al.; Dept. 377 Bldg AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6008 (US).**
- (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, 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) 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).**
- 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: **SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM**

(57) Abstract: A solid pharmaceutical dosage form providing improved oral bioavailability is disclosed for inhibitors of HIV protease. In particular, the dosage form comprises a solid dispersion of at least one HIV protease inhibitor and at least one pharmaceutically acceptable water-soluble polymer and at least one pharmaceutically acceptable surfactant, said pharmaceutically acceptable water-soluble polymer having a Tg of at least about 50 °C. Preferably, the pharmaceutically acceptable surfactant has an HLB value of from about 4 to about 10.

WO 2005/039551 A2

11

12

FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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

FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

atazanavir (BMS 232, 632);

tipranavir;

palinavir;

TMC-114;

RO033-4649;

fosamprenavir (GW433908);

P-1946;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mezclas de uno o más de los mismos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Poliacrilamidas,

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

Polivinil alcohol,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

16 22

Tabla 1.

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

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

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

30

Sílice coloidal	0	1.04
	-3	

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

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar la invención sin limitarla.

Protocolo para los estudios de biodisponibilidad oral

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

Ejemplo Comparativo

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

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

Ejemplo 1

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

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

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

Ejemplo 2

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

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

Ejemplo 3

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

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

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

Ejemplo 4

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

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

Ejemplo 5

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

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

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

Ejemplo 6

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

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

Ejemplo 7

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

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

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

REVINDICACIONES

1. Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende una dispersión sólida de al menos un inhibidor de proteasa de VIH y al menos un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable, y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, teniendo dicho polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable una (Tg) de al menos aproximadamente 50°C.
2. La forma de dosis de la reivindicación 1 que comprende una solución vítrea o solución sólida de dicho inhibidor de proteasa de VIH.
3. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10.
4. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable es una combinación de al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable adicional.
5. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho surfactante farmacéuticamente aceptable es un éster de ácido graso de sorbitan.
6. La forma de dosis de la reivindicación 1, que comprende, con relación al peso de la forma de dosis, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% en peso de dicho inhibidor de proteasa de VIH, de aproximadamente 50 a aproximadamente 85% en peso de dicho polímero soluble en agua, de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de dicho surfactante, y de aproximadamente 0 a aproximadamente 15% en peso de de aditivos.
7. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de proteasa de VIH es seleccionado del grupo consistente de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

atazanavir (BMS 232, 632);

tipranavir;

palinavir;

TMC-114;

RO033-4649;

fosamprenavir (GW433908);

P-1946;

BMS 186,318; SC-55389a; BILA 1096 BV; y I-140690,

o combinaciones de estos.

8. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de proteasa de VIH es (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino-1,6-difenil-3hidroxihexano (ritonavir);

9. La forma de dosis de la reivindicación 8, que muestra una AUC ajustada a dosis, en perros en condiciones de no ayuno, de concentración de plasma de ritonavir, de al menos aproximadamente 9 µg.h/ml/100 mg.

10. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de proteasa de VIH es (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; lopinavir).

11. La forma de dosis de la reivindicación 10, que muestra una AUC ajustada a dosis, en perros en condiciones de no ayuno, de concentración de plasma de lopinavir, de al menos aproximadamente 20 µg.h/ml/100 mg.

12. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de proteasa de VIH es una combinación de (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino-1,6-difenil-3hidroxihexano (ritonavir) y (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; lopinavir).

13. La forma de dosis de la reivindicación 12, que muestra una AUC ajustada a dosis, en perros en condiciones de no ayuno, de concentración de plasma de ritonavir, de al menos aproximadamente 9 µg.h/ml/100 mg y una AUC ajustada a dosis de concentración de plasma de lopinavir, de al menos aproximadamente 20 µg.h/ml/100 mg.

14. La forma de dosis sólida de la reivindicación 1, en donde el polímero soluble en agua tiene una Tg de aproximadamente 80 a aproximadamente 180°C.

15. La forma de dosis sólida de la reivindicación 1, en donde el polímero soluble en agua es un homopolímero o copolímero de N-vinil pirrolidona.

16. La forma de dosis sólida de la reivindicación 1, en donde el polímero soluble en agua es un copolímero de N-vinil pirrolidona y vinil acetato.

17. La forma de dosis sólida de la reivindicación 1, que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes de masa y lubricantes.

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

19. Un método para preparar una forma de dosis sólida de la reivindicación 1, que comprende:

- i. Preparar un fundido homogéneo del dicho(s) inhibidor(es) de proteasa de VIH, dicho(s) polímero(s) soluble(s) en agua y dicho(s) surfactante(s), y
- ii. Dejar que el fundido se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

20. El método de la reivindicación 19 que además comprende moler dicho producto de dispersión sólida y comprimir dicho producto de dispersión sólida en una tableta.

21. Un método para tratar una infección de VIH que comprende administrar la forma de dosis sólida de la reivindicación 1 a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

22. Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende:

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

Un homopolímero de N-vinil pirrolidona; y

Un éster de ácido graso de sorbitan.

23. La forma de dosis sólida de la Reivindicación 22 que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes de masa y lubricantes.

24. Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende:

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

Un copolímero de N-vinil pirrolidona; y

Un éster de ácido graso de sorbitan.

25. La forma de dosis sólida de la Reivindicación 24 que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes de masa y lubricantes.

26. Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende:

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino-1,6-difenil-3hidroxi)hexano (ritonavir) y (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (lopinavir);

Un copolímero de N-vinil pirrolidona y vinil acetato; y

Un éster de ácido graso de sorbitan.

27. La forma de dosis sólida de la Reivindicación 26 que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes de masa y lubricantes.

28. Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende:

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino-1,6-difenil-3hidroxihexano (ritonavir) de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso de la forma de dosis;

Un homopolímero de N-vinil pirrolidona de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la forma de dosis; y

Un éster de ácido graso de sorbitan de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosis.

29. La forma de dosis sólida de la Reivindicación 28 que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes de masa y lubricantes.

30. La forma de dosis de la Reivindicación 29 en donde el al menos un aditivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 15% en peso.

31. Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende,

(2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidropirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (lopinavir); de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso de la forma de dosis;

Un copolímero de N-vinil pirrolidona de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la forma de dosis; y

Un éster de ácido graso de sorbitan de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosis.

32. La forma de dosis sólida de la Reivindicación 31 que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes de masa y lubricantes.

33. La forma de dosis de la Reivindicación 32 en donde el al menos un aditivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 15% en peso.

34. Una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende,

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino-1,6-difenil-3hidroxihexano (ritonavir) y (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (lopinavir) presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso de la forma de dosis;

Un copolímero de N-vinil pirrolidona y vinil acetato de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la forma de dosis; y

Un éster de ácido graso de sorbitan de aproximadamente 2% a aproximadamente 20% en peso de la forma de dosis.

35. La forma de dosis sólida de la Reivindicación 34 que contiene al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes de masa y lubricantes.

36. La forma de dosis de la Reivindicación 35 en donde el al menos un aditivo está presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 15% en peso.

37. Un método para tratar una infección de VIH que comprende la administración de la forma de dosis sólida de cualquiera de las reivindicaciones 22-36 a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

**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 Sebreco 27 de 2006.

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

45
42

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOTT LABORATORIES

REFERENCIA	Radicación No.	6 19306
	Solicitud internacional	US2004/027401
	Fecha inicio fase nacional	28/03/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4374

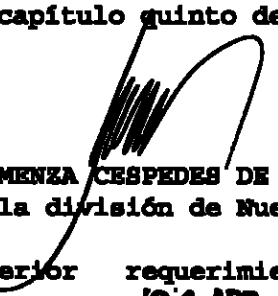
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12-1 ABR. 2006 jramos