



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-28993

54. TÍTULO UNA COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE AL

IAZOLIL METIL ESTER DEL ACIDO [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-HIDROXI-

2-METIL -5-(1-METILETIL)-1-[2-(1-METILETIL)-4-TIAZOLIL]-3,6-DIOXO-

8,11-BIS(FENILMETIL)-2,4,7,12-TETRAAZATRIDEKAN-13-OICO Y UN

PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK 31/426
AGIK 47/04
AGIP 31/18

71. SOLICITANTE COLL FARMA S.L.

DOMICILIO BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO DANILO ROMERO RAAD

22. BOGOTÁ, D. C.,

L.N. 28-04-2007

Cusán

PCT/ES/2004/000524

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 07-028983-00000-0000
 Fea: 2007-09-25 15:40:49 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTE/VE
 EYE: 378 FASENACIONAL

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT

Fecha 71

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: COLL FARMA S.L.		IDENTIFICACIÓN C.G. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número: _____
	Dirección: Frederic Mompou 3º 4to. A1, E08960-Sant Just Desvern, Barcelona, España Nacionalidad o domicilio: ESPAÑA Lugar de Constitución: Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DANILO ROMERO RAAD		IDENTIFICACIÓN C.G. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número: 79.547.667 T.P. 79.269 C.S.J. BOGOTÁ
	Dirección: Calle 72 No. 10- 03 Of. 301 BOGOTÁ D.C., COLOMBIA Teléfono: 3490166 Fax: 2560006 E-mail: dromero@romerorad.com		
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: ZINI, ELVIRA BEATRIZ; RODRIGUEZ, FERNANDO, JAVIER; PAGANITTS, CECILIA Dirección: ver hoja adjunta Nacionalidad o Domicilio: ARGENTINOS		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/ES2005/000524 Fecha 28-09-05 Publicación Internacional No. WO 2006/037827 A1 Fecha 13-04-06			
6 Título (84) UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE AL TIAZOLIL METIL ÉSTER DEL ÁCIDO[8-(5R*,8R*,10R*,11R*)-10-HIDROXI-2-METIL-5-(1-METILETIL)-1-J2-(1-METILETIL)-4-TIAZOLIL]-3,8-DIOXO-8,11-BIS(FENILMETIL)-2,4,7,12-TETRAAZATRIDECAN-13-ÓICO Y UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLA			
7 Clasificación Internacional (81) A81K 31/426			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	AR	28/09/2004	AR 20040103504
9 Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

INVENTORES**ELVIRA BEATRIZ ZINI**

Juncal 1151 PB "A"

(C1062ABK) Ciudad de Buenos Aires - Argentina

Argentina

FERNANDO JAVIER RODRÍGUEZ

Agustín Álvarez 1991

(B1602EPI) Vicente López

Provincia de Buenos Aires - Argentina

Argentino

CECILIA PAGANITTS

Victor Hugo 2069

(C1408CZM) Ciudad de Buenos Aires - Argentina

Argentina

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.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones



Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico



Arte final 12X12 cm.



De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.



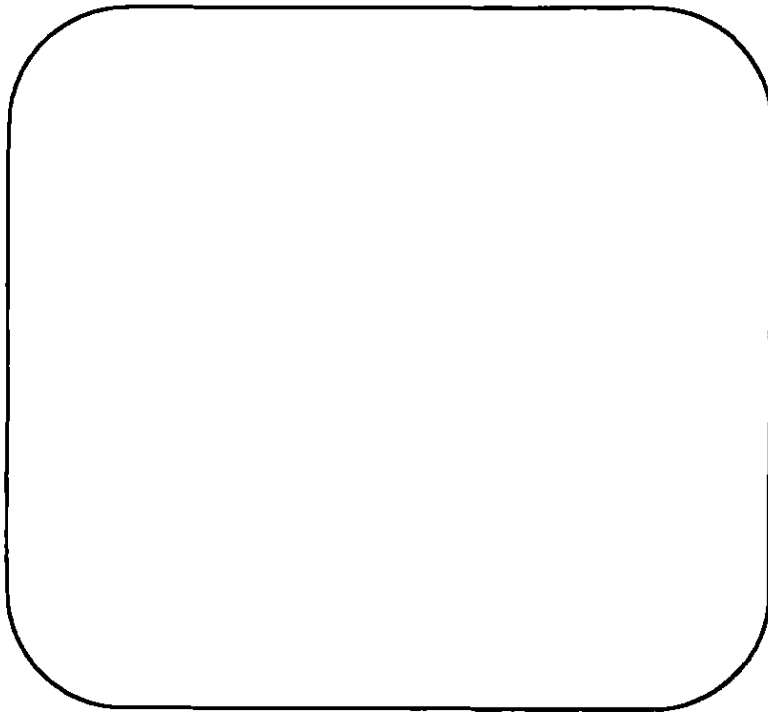
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones



Otras: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: **DANILO ROMERO RAAD**

FIRMA:

C.C. 79.547.667 Bogotá T.P. 79.289 C.S.J.

Tratamiento reservado para el Abogado-Asesor del momento. Firmado por: [Firma]

UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE AL TIAZOLIL METIL ESTER DEL ÁCIDO [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-HIDROXI-2-METIL-5-(1-METILETIL)-1-[2-(1-METILETIL)-4-TIAZOLIL]-3,6-DIOXO-8,11-BIS(FENILMETIL)-2,4,7,12-TETRAAZATRIDEKAN-13-OICO Y UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLA

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende al tiazolil metil ester del ácido [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazo-lil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico y a un procedimiento para prepararla.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

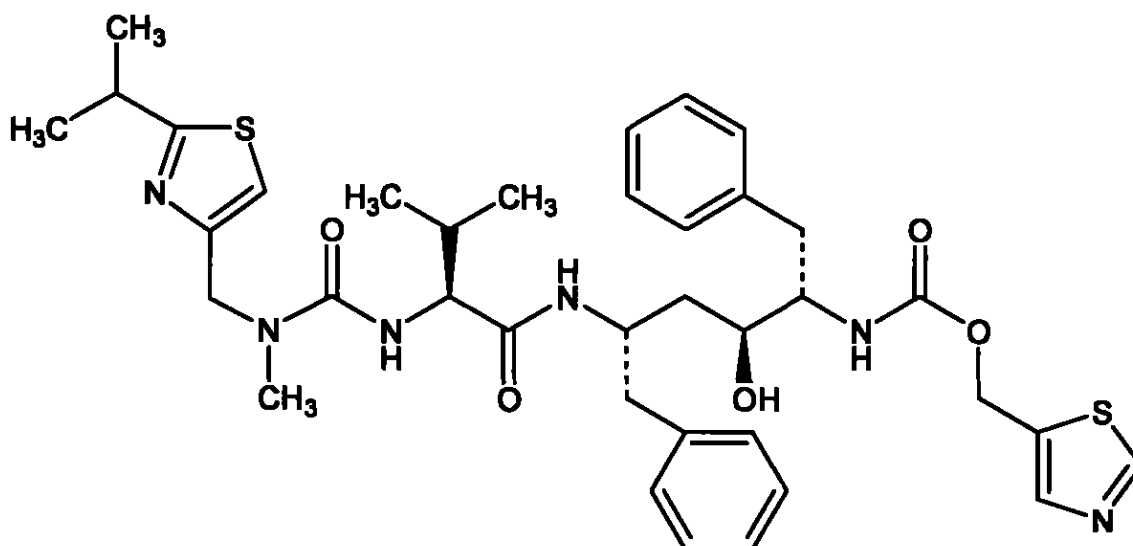
Los compuestos farmacéuticamente activos pueden suministrarse en una variedad de formas, por ejemplo en cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, comprimidos, etc. En todas estas formas, la selección de los excipientes adecuados es un requisito fundamental para asegurar una buena biodisponibilidad del compuesto terapéuticamente activo.

Se ha determinado que los compuestos que inhiben la proteasa del HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) *in vitro* e *in vivo* son útiles para inhibir las infecciones causadas por este virus y por consiguiente, que son útiles para el tratamiento del SIDA. Los compuestos que inhiben la proteasa del HIV, típicamente, se caracterizan por tener una biodisponibilidad escasa y por lo tanto, existe una necesidad concreta de desarrollar nuevas formas mejoradas para la dosificación oral de los mismos.

En particular, el compuesto [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metil-etil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazo-lil]-3,6-dioxo-8, 11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetra-azatridecan-13-oico, ha demostrado ser particularmente efectivo como inhibidor de la proteasa (PI) del HIV. En la actualidad, su uso más difundido es el de potenciador farmacológico (en idioma inglés "booster"). Esto se debe a que cuando se lo administra de manera conjunta con otros

Pis, los niveles plasmáticos se ven aumentados, llegando en algunos casos a poder reducirse las dosis a administrar.

Ritonavir es el nombre genérico que recibe el compuesto 5S-(5R*,8R*,10R*, 11R*)]-10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid 5-thiazolylmethyl ester (Sinónimos: (2S,3S,5S)-5-[N-[N-[N-methyl-N-(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]amino]carbonyl]valinyl] amino]-2-[N-[(5-thiazolyl)methoxycarbonyl]amino]-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexane, A-84538 ; Abbott 84538; ABT-538, CAS Registry number: [155213-67-5]), el cual responde a la siguiente fórmula estructural:



Este compuesto habría sido originalmente revelado en Estados Unidos en las siguientes patentes:

La **US 5,541,206**: "Retroviral protease inhibiting compounds" invocando como primera prioridad a la **US1989000355945** del 23 de mayo de 1989. Las patentes **US 5,635,523**: "Retroviral protease inhibiting compounds", **US5,648,497**: "Retroviral protease inhibiting compounds" y **US5,674,882**: "Retroviral protease inhibiting compounds" son continuaciones de la arriba mencionada.

La **US5,846,987** "Retroviral protease inhibiting compounds" concedida el 08 de diciembre de 1998 invocando como primera prioridad la **US 1992000998114** del 29 de diciembre de 1992.

La US 5,886,036 "Retroviral protease inhibiting compounds" es una continuación de esta última.

Por otra parte, la patente US 5,948,436 "Pharmaceutical composition" concedida el 07 de septiembre de 1999 invocando como primera prioridad US19931993120886 del 13 de septiembre de 1993, revela una composición farmacéutica que comprende RITONAVIR.

Hasta la fecha, se encuentra descrito que este compuesto presenta al menos 2 formas polimórficas, denominadas en la literatura como "polimorfo 1" y "polimorfo 2".

Aún cuando se ha demostrado ampliamente la utilidad del compuesto arriba mencionado, el ritonavir presenta el inconveniente que no resulta fácil su disolución en medios acuosos, lo que finalmente puede afectar su biodisponibilidad.

Para tratar de salvar este inconveniente y lograr una biodisponibilidad del compuesto activo que sea predecible y reproducible entre distintos lotes de medicamentos, se ha sugerido la utilización de ácidos grasos de cadena larga o de una mezcla de un ácido de cadena larga y un alcohol a los que opcionalmente puede adicionarse un surfactante. Por ejemplo, la solicitud de patente argentina P970105444 revela una composición farmacéutica en forma de solución que comprende: a) un inhibidor de la proteasa del HIV o una combinación de compuestos inhibidores del HIV, b) un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable o una mezcla de un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable y un alcohol farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, c) un surfactante farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con lo revelado en dicha patente, la composición (la cual se encuentra en solución y podría ser utilizada, por ejemplo, en cápsulas de gelatina blandas) tendría una biodisponibilidad mejorada cuando se la compara con la que podría obtenerse con las formas farmacéuticas sólidas conocidas y las suspensiones estándares.

No obstante, la formulación revelada en la solicitud de patente argentina P970105444 presenta un grave inconveniente: posee efectos secundarios indeseables. Esto se debe principalmente a que tanto los ácidos grasos de cadena larga como los alcoholes, los cuales son esenciales en dicha formulación, presentan gran intolerancia hepática. Esta inconveniencia se ve incrementada debido al hecho que los pacientes a ser tratados con dicha formulación son aquellos que están afectados por el virus del HIV.

Por otra parte, la elaboración de cápsulas de gelatina blanda presenta entre otras, las desventajas de necesitar el empleo de tecnología, equipo y procedimientos más costosos y complicados. Además, la tecnología para elaborar cápsulas de gelatina blanda requiere de procedimientos mas largos y complejos, lo que resulta finalmente en un costo de elaboración mayor.

Por otro lado, para poder obtener la aprobación para comercializar un medicamento por la Autoridad regulatoria, es también necesario demostrar que la formulación del ingrediente activo dará un resultado reproducible en los distintos pacientes. Por ejemplo, en el caso de las formulaciones sólidas en forma de comprimidos es necesario demostrar que las mismas se desintegran y disuelven en un período determinado de tiempo, hasta un grado particular.

Es así que en la actualidad, el ritonavir se encuentra comercializado únicamente como un medicamento en forma de cápsulas blandas y solución oral bajo la denominación comercial de Norvir®.

Por lo tanto, existe la necesidad de producir composiciones farmacéuticas sólidas que contengan ritonavir, adecuadas para la administración en seres humanos y animales, que presenten propiedades químicas y físicas de conformidad con las exigencias de las Autoridades Regulatorias de medicamentos nacionales e internacionales y que no posean las desventajas reveladas más arriba.

Por ello, la presente invención provee una forma farmacéutica sólida que posee una adecuada biodisponibilidad, una adecuada estabilidad física y química y que puede ser preparada utilizando

una tecnología menos costosa y menos complicada que la necesaria para la elaboración de cápsulas blandas.

De manera sorprendente, hemos encontrado ahora que es posible obtener una formulación farmacéutica sólida que contiene ritonavir mediante un procedimiento simple que resuelve los problemas del arte previo. Dicho procedimiento comprende la preparación de un granulado por vía húmeda o seca, el cual puede ser utilizado para fabricar comprimidos con o sin cubierta, cápsulas rígidas y suspensión extemporánea.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica sólida que comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición que se selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice. En particular, dicho compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición se selecciona entre los silicatos que poseen una densidad menor que 0.35 g/cm³.

Por otra parte, la invención también se relaciona con un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir que comprende una etapa de amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el tiempo de agregado del solvente. En particular, dicho procedimiento comprende una etapa de amasado donde el tiempo de agregado del solvente de granulación es mayor a 4 minutos, donde la velocidad de agregado del solvente de granulación está dentro del rango comprendido entre alrededor de 300 mg/minuto y alrededor de 500 mg/minuto y donde la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 20 y alrededor del 60 % p/p.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende excipientes particulares que mejoran la humectación del ritonavir para ayudar a su disolución. Estos

excipientes pueden seleccionarse entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice. De preferencia, la composición sólida de ritonavir de la invención comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, seleccionado entre los silicatos que poseen una densidad menor que 0.35 g/cm³. Este valor de densidad es tal que permite obtener una formulación farmacéuticamente aceptable, ya que los silicatos u óxidos de sílice que poseen valores mayores de densidad, con el agregado de agua, endurecen de una manera que los hace imprácticos de ser utilizados en composiciones orales.

El simple hecho que la composición no contiene ácidos grasos ni alcohol, permite una mejor aceptación del paciente. Esto se debe, entre otras cosas, a que la cantidad diaria de ácidos grasos que consume un paciente bajo tratamiento con Norvir®, provoca el efecto obviamente indeseable de producir trastornos intestinales y en particular provoca una evacuación frecuente de heces acuosas (diarrea).

Asimismo, además de la importante ventaja arriba mencionada, la composición sólida conteniendo ritonavir de la invención presenta la ventaja de poseer una estabilidad mejorada cuando se la compara con las formulaciones líquidas del arte previo. Esto se debe a que, como es sabido por el experto en la técnica y puede encontrarse en la bibliografía técnica relacionada, existiría una mayor posibilidad de que se produzcan reacciones indeseables en solución que en estado sólido. De hecho, la composición de la invención se mantiene estable durante al menos 24 meses en cadena de frío, esto es, se mantiene estable durante mucho más tiempo que el producto comercializado con la denominación comercial de Norvir®. Mas aún, debido a su gran estabilidad, la composición de la invención se mantiene estable a temperatura ambiente durante al menos 12 meses. Finalmente, y no menos importante resulta ser que la composición es estable química y físicamente aun cuando se utiliza como materia prima activa al así denominado "polimorfo 1" de ritonavir.

La composición sólida de la invención se prefiere en forma de cápsula de gelatina dura, comprimido o granulado para suspensión extemporánea. No obstante, la formulación en forma de comprimido

recubierto también es deseable. De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica sólida puede comprender ritonavir en combinación con al menos una sustancia terapéuticamente activa diferente de este último.

Particularmente, mediante la composición farmacéutica de la invención, es posible obtener una composición sólida de ritonavir con biodisponibilidad mejorada, la cual puede ser bioequivalente a, o tener mejor biodisponibilidad que las composiciones en solución que contienen ácidos grasos, pero de tamaño final más pequeño, lo que permitiría también una mejor aceptación por parte de los pacientes.

En particular, la presente invención provee formulaciones sólidas de ritonavir que presentan una disolución de al menos el 75% luego de 15 minutos (medio de disolución utilizado: de 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 100 rpm en equipo de disolución n°:1 (USP)).

La composición farmacéutica sólida de la invención puede ser obtenida mediante un procedimiento seguro en el cual el ritonavir se granula tanto por vía húmeda como por vía seca con excipientes adecuados que facilitan su humectación.

Es por lo tanto, otro de los objetos de la invención, un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir que comprende las etapas de granular y mezclar y opcionalmente una etapa intermedia que comprende mezclar. Dependiendo de la forma farmacéutica final a producir el procedimiento puede incluir compresión, recubrimiento, encapsulado y/o dosificado.

En particular, es un objeto de la presente invención, un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir que comprende una etapa de amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el tiempo de agregado del solvente. De preferencia, el procedimiento de la invención comprende una etapa de amasado donde el tiempo de agregado del solvente de granulación es mayor a 4 minutos, donde la velocidad de agregado del solvente de granulación está comprendido dentro del rango de entre alrededor de 300 mg/minuto y alrededor de 500

mg/minuto y donde la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 20 y alrededor del 60 % p/p. Más preferentemente aún, en la etapa de amasado, la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 35 y alrededor del 40 % p/p.

Para mejores resultados, de manera preferencial, la etapa de amasado se realiza durante un período de entre alrededor de 5 y alrededor de 7 minutos, y debe utilizarse como solvente de granulación una mezcla de etanol agua 70-30 p/p, en el cual se encuentra previamente disuelto el aglutinante.

Mientras un determinado número de formas de presentación de la presente invención se encuentran aquí descritas, es evidente que lo ejemplificado puede alterarse para proporcionar otras composiciones sólidas que utilizan las formulaciones y los procedimientos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el ámbito de aplicación de la presente invención incluye todas las formas sólidas alternativas y variaciones que se encuentran definidas en la descripción precedente y en la ejemplificación y reivindicaciones que se incluyen a continuación. Así, la invención no deberá considerarse como limitada a las formulaciones específicas que se presentan aquí a título de ejemplo.

EJEMPLOS DE REALIZACIONES CONTEMPLADAS POR LA SIGUIENTE INVENCION:

EJEMPLO 1:

Composición farmacéutica sólida de ritonavir:

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,2 mg
Kollidón CL	20,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	10,0 mg
Tablettose 80	244,8 mg
Starch 1500	20,0 mg
Estearato de magnesio	4,0 mg
Solvente de Granulación	N.C. (compresión directa)
Total del núcleo	400,0 mg

EJEMPLO 2:

Composición farmacéutica sólida conteniendo 100 mg de ritonavir:

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	46,5 mg
Kollidón CL	46,5 mg
Kollidón VA 64	4,5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>200,0 mg</i>

EJEMPLO 3:

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	46,5 mg
Kollidón CL	46,5 mg
Kollidón VA 64	4,5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>200,0 mg</i>

EJEMPLO 4:

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Kollidón VA 64	20,0 mg
Almidón de Maiz	492,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>1000,0 mg</i>

EJEMPLO 5:

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Lactosa monohidrato	492,0 mg
PVP K30	20,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>1000,0 mg</i>

EJEMPLO 6:

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Lactosa monohidrato	492,0 mg
Kollidón VA 64	20,0 mg
Almidón de Maiz	246,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>1000,0 mg</i>

EJEMPLO 7:

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Lactosa monohidrato	123,0 mg
Kollidón VA 64	20,0 mg
Almidón de Maiz	369,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>1000,0 mg</i>

EJEMPLO 8:

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Kollidón VA 64	20,0 mg
Almidón de Maiz	492,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
Total del núcleo	1000,0 mg

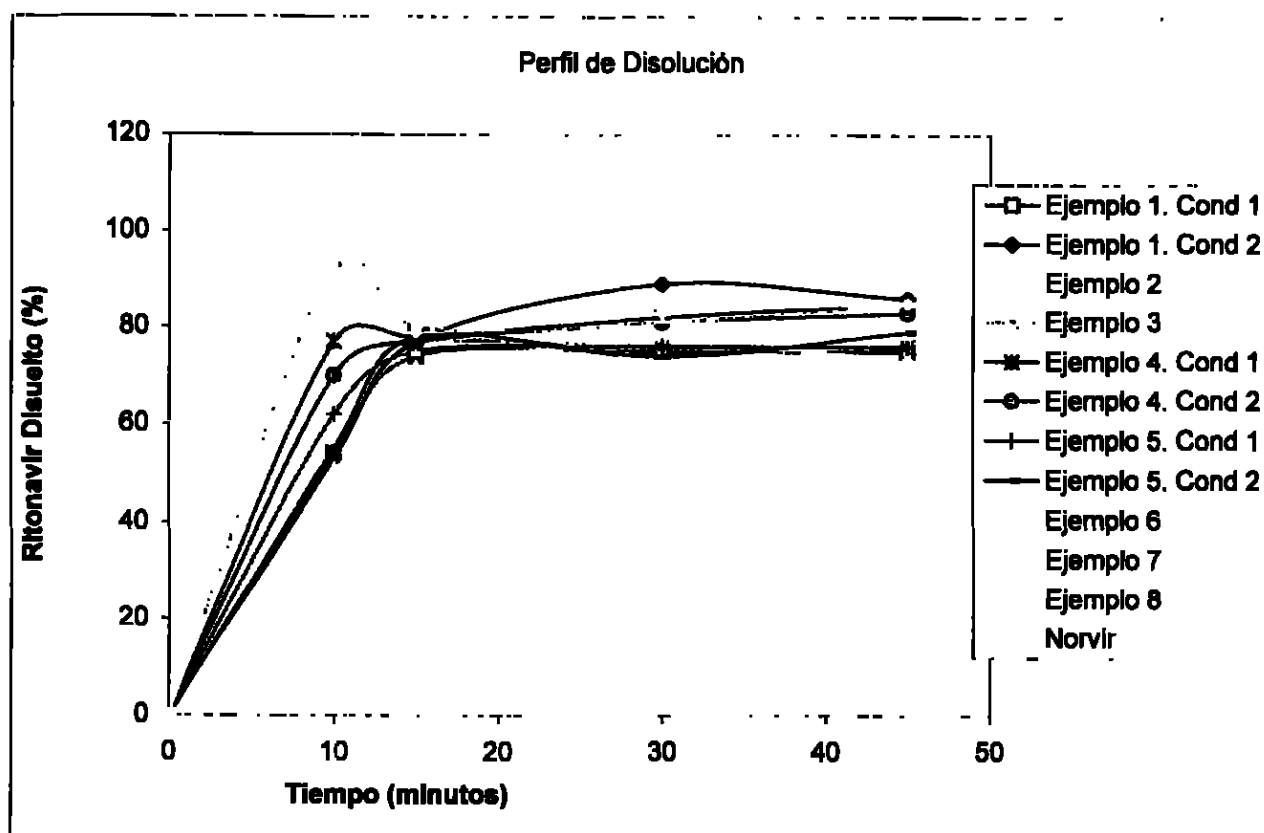
EJEMPLO 9 (COMPARATIVO)

Componente	Fórmula Unitaria
Ritonavir	100,0 mg
Etanol	136,75 mg
Aceite de ricino de polioxilo 35	120,0 mg
Propilenglicol	50,0 mg
Triglicéridos de cadena mediana	36,0 mg
Polisorbato 80 y 30	36,0 mg
Ácido cítrico	30,75 mg
Glicéridos poliglicolizados saturados	260,0 mg
Total de la cápsula	769,5 mg

EJEMPLO 10: ENSAYO DE DISOLUCIÓN.

Ensayo comparativo de composiciones farmacéuticas de ritonavir de acuerdo con la invención y el producto comercial Norvir®.

- 1) Condición "1": Medio: Agua
Aparato: Cestas
Velocidad: 100 rpm
- 2) Condición "2": Medio: HCl 0,1N
Aparato: Paletas
Velocidad: 50 rpm



EJEMPLO 11:

Procedimiento para elaborar un granulado de ritonavir de acuerdo con la invención.

Se tamiza el ritonavir para homogenizar el tamaño de partícula hasta un tamaño comprendido entre 100 μm y 1000 μm . Por la misma malla se tamiza una cantidad de silicato de calcio, polivinil pirrolidona y lactosa monohidrato. Se mezcla en un mezclador de polvo adecuado durante el tiempo y la velocidad suficiente como para garantizar homogeneidad y evitar la formación de polvos muy finos.

Se granula la mezcla en un equipo adecuado, utilizando crospovidona disuelta en una mezcla de alcohol etílico-agua, cuya proporción puede variar dependiendo del granulador a emplear. Se ajustan las variables de granulación para obtener un granulado cuya superficie específica garantice un buen mojado.

Se seca el granulado empleando tanto un lecho fluido como un secador estático, dependiendo de la tecnología de granulación escogida.

El granulado obtenido se mezcla con polivinil pirrolidona y estearato de magnesio. Si corresponde, se agrega además un conservante, edulcorante, saborizante y colorante

Se tamiza luego por una malla adecuada, la que se escogerá de acuerdo a la forma farmacéutica en la cual va a ser empleado este granulado

EJEMPLO 12:

Procedimiento para la elaboración de un granulado de ritonavir de acuerdo con la invención.

Se tamiza el ritonavir para homogenizar el tamaño de partícula hasta un tamaño comprendido entre alrededor de 100 μm y alrededor de 1000 μm . Por la misma malla se tamiza una cantidad de silicato de calcio, polivinil pirrolidona y almidón de maíz. Se mezcla en un mezclador de polvo adecuado durante el tiempo y la velocidad suficiente como para garantizar homogeneidad y evitar la formación de polvos muy finos.

Se granula la mezcla en un equipo adecuado, utilizando crospovidona disuelta en una mezcla de alcohol etílico-agua, cuya proporción puede variar dependiendo del granulador a emplear. Se ajustan las variables de granulación para obtener un granulado cuya superficie específica garantice un buen mojado.

Se seca el granulado empleando un lecho fluido o un secador estático, dependiendo de la tecnología de granulación escogida.

El granulado obtenido se mezcla con polivinil pirrolidona y estearato de magnesio. Si corresponde, se agrega además un conservante, edulcorante, saborizante y colorante.

Se tamiza luego por una malla adecuada, la que se escogerá de acuerdo a la forma farmacéutica en la cual va a ser empleado este granulado

Ejemplo 13: Ensayo de estabilidad

Se realizó un ensayo de estabilidad física en el cual se mantuvo composiciones farmacéuticas de acuerdo con los ejemplos 1 a 9 durante 6 meses bajo condiciones de stress a 40°C de temperatura y 75 % de humedad relativa. No se observaron cambios apreciables en la composición química, apariencia física ni en la disolución de las composiciones.

EJEMPLO N° 14: Ritonavir 50 mg + Lopinavir 200 mg

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	50,0
Lopinavir	mg	200,0
Silicato de calcio	mg	60,0
Kollidón CL	mg	60,0
Almidón de Maíz	mg	140,0
Kollidón VA 64	mg	10,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	75,0
Estearato de Magnesio	mg	5,0
Peso x Núcleo	mg	600,0

EJEMPLO N° 15: Ritonavir 100 mg + Lopinavir 400 mg

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	100,0
Lopinavir	mg	400,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	280,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	150,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1200,0

EJEMPLO N° 16: Ritonavir 50 mg + Saquinavir 500 mg

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	50,0
Saquinavir	mg	500,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	260,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	120,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1200,0

EJEMPLO N° 17: Ritonavir 50 mg + Indinavir 400 mg

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	50,0
Indinavir	mg	400,0
Silicato de calcio	mg	130,0
Kollidón CL	mg	130,0
Almidón de Maíz	mg	300,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	160,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1200,0

EJEMPLO N° 18: Ritonavir 100 mg + Tenofovir 300 mg

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	100,0
Tenofovir	mg	300,0
Silicato de calcio	mg	130,0
Kollidón CL	mg	130,0
Almidón de Maíz	mg	310,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	200,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1200,0

EJEMPLO N° 19: Ritonavir 100 mg + Amprenavir 600 mg

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	100,0
Amprenavir	mg	600,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	200,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	130,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1300,0

EJEMPLO N° 20: Ritonavir 100 mg + Fosamprenavir 700 mg

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	100,0
Fosamprenavir	mg	700,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	100,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	130,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1300,0

EJEMPLO N° 21: Ritonavir 100 mg + Atazanavir 400 mg

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	100,0
Atazanavir	mg	400,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maíz	mg	280,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	150,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1200,0

EJEMPLO N° 22: Ritonavir 200 mg + Tripanavir 500 mg

DESCRIPCION	UNIDAD	CANTIDAD
Ritonavir	mg	200,0
Tripanavir	mg	500,0
Silicato de calcio	mg	120,0
Kollidón CL	mg	120,0
Almidón de Maiz	mg	200,0
Kollidón VA 64	mg	20,0
Celulosa Microcristalina PH 200	mg	130,0
Estearato de Magnesio	mg	10,0
Peso x Núcleo	mg	1300,0

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida **CARACTERIZADA PORQUE** comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual se selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice.
2. Una composición farmacéutica sólida **CARACTERIZADA PORQUE** comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual es un silicato de metal alcalino.
3. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **CARACTERIZADA PORQUE** comprende ritonavir y porque el compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición se selecciona entre los que poseen una densidad menor que 0.35 g/cm³.
4. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** se encuentra en forma de comprimidos con o sin cubierta, cápsulas rígidas o suspensión extemporánea.
5. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores **CARACTERIZADA PORQUE** además comprende uno o más excipientes seleccionados entre Kollidon CL, Kollidon VA 64, almidón de maíz, lauril sulfato de sodio, Tabletose 80, starch 1500, estearato de magnesio, lactosa monohidrato y PVP K30.
6. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores **CARACTERIZADA PORQUE** además comprende uno o más excipientes seleccionados entre los conservante, los edulcorantes, los saborizantes y los colorantes.
7. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores **CARACTERIZADA PORQUE** el compuesto ritonavir se encuentra en su forma polimórfica 1.

8. Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica sólida de ritonavir de acuerdo con la reivindicación 1 **CARACTERIZADO PORQUE** comprende una etapa de amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el tiempo de agregado del solvente.

9. Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica sólida de ritonavir **CARACTERIZADO PORQUE** comprende una etapa de amasado donde el tiempo de agregado del solvente de granulación es mayor a 4 minutos, donde la velocidad de agregado del solvente de granulación está comprendida dentro del rango de entre alrededor de 300 mg/minuto y alrededor de 500 mg/minuto y donde la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 20 y alrededor del 60 % p/p.

10. Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica sólida de ritonavir de acuerdo con la reivindicación anterior, **CARACTERIZADO PORQUE** en la etapa de amasado, la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 35 y alrededor del 40 % p/p.

11. Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica sólida de ritonavir de acuerdo con la reivindicación 8, **CARACTERIZADO PORQUE** la etapa de amasado se realiza durante un período de entre alrededor de 5 y alrededor de 7 minutos.

12. Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica sólida de ritonavir de acuerdo con la reivindicación 8, **CARACTERIZADO PORQUE** se utiliza como solvente de granulación una mezcla de etanol/agua 70-30 p/p, en el cual se encuentra previamente disuelto el aglutinante.

13. Un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir de acuerdo con la reivindicación 12, **CARACTERIZADO PORQUE** se utiliza como solvente de granulación una mezcla de etanol/agua 70-30 p/p, en el cual se encuentra previamente disuelto kollidon 64.

14. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **CARACTERIZADA PORQUE** comprende ritonavir en combinación con al menos una sustancia terapéuticamente activa diferente de este último.

15. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo la reivindicación 14, **CARACTERIZADA PORQUE** la sustancia terapéuticamente activa diferente de ritonavir se selecciona entre lopinavir, saquinavir, indinavir, tenofovir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir y tripanavir.

RESUMEN

Una composición farmacéutica sólida que comprende al tiazolil metil ester del ácido [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual se selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice, y un procedimiento para la elaboración de esta composición, que comprende una etapa de amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el tiempo de agregado del solvente.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional(43) Fecha de publicación internacional
13 de Abril de 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/037827 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/26 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2005/000624(22) Fecha de presentación internacional:
28 de Septiembre de 2005 (28.09.2005)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
AR 20040103504
28 de Septiembre de 2004 (28.09.2004) AR(71) Solicitante (para US solamente): COLL FARMA S.L.
[ES/ES]; Frederic Mompou 3^a 4ta.A1, E-08960-Sant Just Desvern, Barcelona (ES).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): ZINI, Elvira Beatriz [AR/AR]; Juncal 1151 PB "A", (C1062ABK) Ciudad de Buenos Aires (AR). RODRIGUEZ, Fernando Javier [AR/AR]; Agustín Álvarez 1991, (B1602PI) Vicente López, Provincia de Buenos Aires (AR). PAGANITTS, Cecilia [AR/AR]; Victor Hugo 2069, (C1408 CZM) Ciudad de Buenos Aires (AR).

(74) Mandatario: RUO, Alejandro; Rambla Méndez Núñez 22, 3^a-3, E-03002 Alicante (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AI, 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, GH, GI, GM, GR, GU, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Publicadas:

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE THIAZOLYL METHYL ESTER OF [5S-(5R*,6R*,10R*,11R*)]-10-HYDROXY-2-METHYL-5-(1-METHYLETHYL)-1-[2-[1-(1-METHYLETHYL)-4-THIAZOLYL]-3,6-DIOXO-8,11-BIS(PHENYL)METHYL]-2,4,7,12-TETRAAZATRIDEKAN-13-OIC ACID AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) Título: UNA COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE AL TIAZOLIL METIL ESTER DEL ACIDO [5S-(5R*,6R*,10R*,11R*)]-10-HIDROXI-2-METIL-5-(1-METILETIL)-1-[2-[1-(1-METILETIL)-4-TIAZOLIL]-3,6-DIOXO-8,11-BIS(FENIL)METIL]-2,4,7,12-TETRAAZATRIDEKAN-13-OICO Y UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLA

(57) Abstract: The invention relates to a solid pharmaceutical composition comprising the thiazolyl methyl ester of [5S-(5R*,6R*,10R*,11R*)]-10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-[1-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenyl)-methyl]-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid and to a compound that enables gastrointestinal fluid to penetrate to penetrate said composition, which is selected from the group containing silicates and silica oxide. The invention also relates to a method of preparing said composition, comprising a mixing step in which the solvent aggregation time and speed are strictly controlled.

(57) Resumen: Una composición farmacéutica sólida que comprende al tiazolil metil éster del ácido [5S-(5R*,6R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-[1-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenil)metil]-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual se selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice, y un procedimiento para la elaboración de esta composición, que comprende una etapa de amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el tiempo de agrogado del solvente.

WO 2006/037827 A1

UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE AL
 TIAZOLIL METIL ESTER DEL ÁCIDO [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-
 HIDROXI-2-METIL-5-(1-METILETIL)-1-[2-(1-METILETIL)-4-
 TIAZOLIL]-3,6-DIOXO-8,11-BIS(FENILMETIL)-2,4,7,12-
 5 TETRAAZATRIDECAN-13-OICO Y UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLA

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica
 sólida que comprende al tiazolil metil ester del ácido [5S-
 (5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-
 10 metiletil)-4-tiazo-lil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-
 tetraazatridecan-13-oico y a un procedimiento para prepararla.

Antecedentes de la invención:

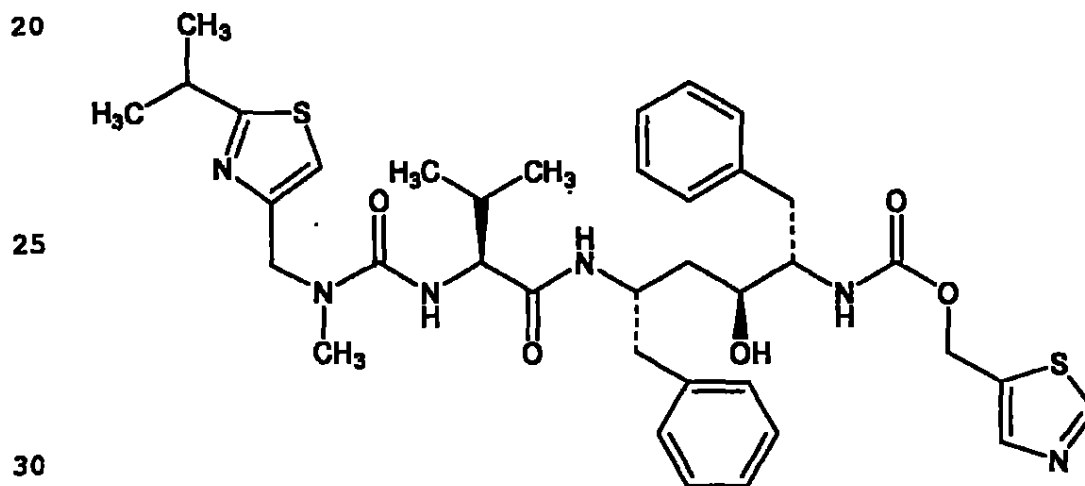
15 Los compuestos farmacéuticamente activos pueden suministrarse en
 una variedad de formas, por ejemplo en cápsulas de gelatina
 blanda, cápsulas de gelatina dura, comprimidos, etc. En todas
 estas formas, la selección de los excipientes adecuados es un
 requisito fundamental para asegurar una buena biodisponibilidad
 20 del compuesto terapéuticamente activo.

Se ha determinado que los compuestos que inhiben la proteasa del
 HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) *in vitro* e *in vivo*
 son útiles para inhibir las infecciones causadas por este virus
 25 y por consiguiente, que son útiles para el tratamiento del SIDA.
 Los compuestos que inhiben la proteasa del HIV, típicamente, se
 caracterizan por tener una biodisponibilidad escasa y por lo
 tanto, existe una necesidad concreta de desarrollar nuevas
 formas mejoradas para la dosificación oral de los mismos.

30 En particular, el compuesto [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-
 2-metil-5-(1-metil-etil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazo-lil]-3,6-
 dioxo-8, 11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetra-azatridecan-13-oico,
 ha demostrado ser particularmente efectivo como inhibidor de la
 35 proteasa (PI) del HIV. En la actualidad, su uso más difundido es

el de potenciador farmacológico (en idioma inglés "booster").
 Esto se debe a que cuando se lo administra de manera conjunta
 con otros PIs, los niveles plasmáticos se ven aumentados,
 llegando en algunos casos a poder reducirse las dosis a
 5 administrar.

Ritonavir es el nombre genérico que recibe el compuesto 5S-
 (5R*,8R*,10R*, 11R*)]-10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-
 [2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-
 10 bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid 5-
 thiazolylmethyl ester (Sinónimos: (2S,3S,5S)-5-[N-[N-[N-methyl-
 N-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]amino]carbonyl]valinyl]
 amino]-2-[N-[(5-thiazolyl)methoxycarbonyl]amino]-1,6-diphenyl-3-
 hydroxyhexane, A-84538 ; Abbott 84538; ABT-538, CAS Registry
 15 number: [155213-67-5]), el cual responde a la siguiente fórmula
 estructural:



Este compuesto habría sido originalmente revelado en Estados
 Unidos en las siguientes patentes:

La US 5,541,206: "Retroviral protease inhibiting compounds" invocando como primera prioridad a la US1989000355945 del 23 de mayo de 1989. Las patentes US 5,635,523: "Retroviral protease inhibiting compounds", US 5,648,497: "Retroviral protease inhibiting compounds" y US 5,674,882: "Retroviral protease inhibiting compounds" son continuaciones de la arriba mencionada.

La US 5,846,987: "Retroviral protease inhibiting compounds" concedida el 08 de diciembre de 1998 invocando como primera prioridad la US1992000998114 del 29 de diciembre de 1992. La US 5,886,036: "Retroviral protease inhibiting compounds" es una continuación de esta última.

Por otra parte, la patente US 5,948,436: "Pharmaceutical composition" concedida el 07 de septiembre de 1999 invocando como primera prioridad US19931993120886 del 13 de septiembre de 1993, revela una composición farmacéutica que comprende RITONAVIR.

Hasta la fecha, se encuentra descrito que este compuesto presenta al menos 2 formas polimórficas, denominadas en la literatura como "polimorfo 1" y "polimorfo 2".

Aún cuando se ha demostrado ampliamente la utilidad del compuesto arriba mencionado, el ritonavir presenta el inconveniente que no resulta fácil su disolución en medios acuosos, lo que finalmente puede afectar su biodisponibilidad.

Para tratar de salvar este inconveniente y lograr una biodisponibilidad del compuesto activo que sea predecible y reproducible entre distintos lotes de medicamentos, se ha sugerido la utilización de ácidos grasos de cadena larga o de una mezcla de un ácido de cadena larga y un alcohol a los que opcionalmente puede adicionarse un surfactante. Por ejemplo, la solicitud de patente argentina P970105444 revela una composición

- farmacéutica en forma de solución que comprende: a) un inhibidor de la proteasa del HIV o una combinación de compuestos inhibidores del HIV, b) un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable que comprende un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable o una mezcla de un ácido graso de cadena larga farmacéuticamente aceptable y un alcohol farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, c) un surfactante farmacéuticamente aceptable.
- 10 De acuerdo con lo revelado en dicha patente, la composición (la cual se encuentra en solución y podría ser utilizada, por ejemplo, en cápsulas de gelatina blandas) tendría una biodisponibilidad mejorada cuando se la compara con la que podría obtenerse con las formas farmacéuticas sólidas conocidas y las suspensiones estándares.

- No obstante, la formulación revelada en la solicitud de patente argentina P970105444 presenta un grave inconveniente: posee efectos secundarios indeseables. Esto se debe principalmente a que tanto los ácidos grasos de cadena larga como los alcoholes, los cuales son esenciales en dicha formulación, presentan gran intolerancia hepática. Esta inconveniencia se ve incrementada debido al hecho que los pacientes a ser tratados con dicha formulación son aquellos que están afectados por el virus del HIV.

- Por otra parte, la elaboración de cápsulas de gelatina blanda presenta entre otras, las desventajas de necesitar el empleo de tecnología, equipo y procedimientos más costosos y complicados. Además, la tecnología para elaborar cápsulas de gelatina blanda requiere de procedimientos mas largos y complejos, lo que resulta finalmente en un costo de elaboración mayor.

- Por otro lado, para poder obtener la aprobación para comercializar un medicamento por la Autoridad regulatoria, es también necesario demostrar que la formulación del ingrediente

activo dará un resultado reproducible en los distintos pacientes. Por ejemplo, en el caso de las formulaciones sólidas en forma de comprimidos es necesario demostrar que las mismas se desintegran y disuelven en un periodo determinado de tiempo, hasta un grado particular.

Es así que en la actualidad, el ritonavir se encuentra comercializado únicamente como un medicamento en forma de cápsulas blandas y solución oral bajo la denominación comercial de Norvir®.

Por lo tanto, existe la necesidad de producir composiciones farmacéuticas sólidas que contengan ritonavir, adecuadas para la administración en seres humanos y animales, que presenten propiedades químicas y físicas de conformidad con las exigencias de las Autoridades Regulatorias de medicamentos nacionales e internacionales y que no posean las desventajas reveladas más arriba.

Por ello, la presente invención provee una forma farmacéutica sólida que posee una adecuada biodisponibilidad, una adecuada estabilidad física y química y que puede ser preparada utilizando una tecnología menos costosa y menos complicada que la necesaria para la elaboración de cápsulas blandas.

De manera sorprendente, hemos encontrado ahora que es posible obtener una formulación farmacéutica sólida que contiene ritonavir mediante un procedimiento simple que resuelve los problemas del arte previo. Dicho procedimiento comprende la preparación de un granulado por vía húmeda o seca, el cual puede ser utilizado para fabricar comprimidos con o sin cubierta, cápsulas rígidas y suspensión extemporánea.

Breve descripción de la invención

- La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica sólida que comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición que se selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice. En particular, dicho compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición se selecciona entre los silicatos que poseen una densidad menor que 0.35 g/cm³.
- Por otra parte, la invención también se relaciona con un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir que comprende una etapa de amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el tiempo de agregado del solvente. En particular, dicho procedimiento comprende una etapa de amasado donde el tiempo de agregado del solvente de granulación es mayor a 4 minutos, donde la velocidad de agregado del solvente de granulación está dentro del rango comprendido entre alrededor de 300 mg/minuto y alrededor de 500 mg/minuto y donde la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 20 y alrededor del 60 % p/p.

Descripción de la invención:

- La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende excipientes particulares que mejoran la humectación del ritonavir para ayudar a su disolución. Estos excipientes pueden seleccionarse entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice. De preferencia, la composición sólida de ritonavir de la invención comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, seleccionado entre los silicatos que poseen una densidad menor que 0.35 g/cm³. Este valor de densidad es tal que permite obtener una formulación farmacéuticamente aceptable, ya que los silicatos u óxidos de sílice que poseen valores mayores de densidad, con el agregado

de agua, endurecen de una manera que los hace imprácticos de ser utilizados en composiciones orales.

5 El simple hecho que la composición no contiene ácidos grasos ni alcohol, permite una mejor aceptación del paciente. Esto se debe, entre otras cosas, a que la cantidad diaria de ácidos grasos que consume un paciente bajo tratamiento con Norvir®, provoca el efecto obviamente indeseable de producir trastornos intestinales y en particular provoca una evacuación frecuente de
10 heces acuosas (diarrea).

Asimismo, además de la importante ventaja arriba mencionada, la composición sólida conteniendo ritonavir de la invención presenta la ventaja de poseer una estabilidad mejorada cuando se
15 la compara con las formulaciones líquidas del arte previo. Esto se debe a que, como es sabido por el experto en la técnica y puede encontrarse en la bibliografía técnica relacionada, existiría una mayor posibilidad de que se produzcan reacciones indeseables en solución que en estado sólido. De hecho, la
20 composición de la invención se mantiene estable durante al menos 24 meses en cadena de frío, esto es, se mantiene estable durante mucho más tiempo que el producto comercializado con la denominación comercial de Norvir®. Mas aún, debido a su gran estabilidad, la composición de la invención se mantiene estable
25 a temperatura ambiente durante al menos 12 meses. Finalmente, y no menos importante resulta ser que la composición es estable química y físicamente aun cuando se utiliza como materia prima activa al así denominado "polimorfo 1" de ritonavir.

30 La composición sólida de la invención se prefiere en forma de cápsula de gelatina dura, comprimido o granulado para suspensión extemporánea. No obstante, la formulación en forma de comprimido recubierto también es deseable. De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica sólida puede comprender ritonavir en
35 combinación con al menos una sustancia terapéuticamente activa diferente de este último.

Particularmente, mediante la composición farmacéutica de la invención, es posible obtener una composición sólida de ritonavir con biodisponibilidad mejorada, la cual puede ser bioequivalente a, o tener mejor biodisponibilidad que las composiciones en solución que contienen ácidos grasos, pero de tamaño final más pequeño, lo que permitiría también una mejor aceptación por parte de los pacientes.

10 En particular, la presente invención provee formulaciones sólidas de ritonavir que presentan una disolución de al menos el 75% luego de 15 minutos (medio de disolución utilizado: de 500 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 100 rpm en equipo de disolución n°:1 (USP)).

15 La composición farmacéutica sólida de la invención puede ser obtenida mediante un procedimiento seguro en el cual el ritonavir se granula tanto por vía húmeda como por vía seca con excipientes adecuados que facilitan su humectación.

20 Es por lo tanto, otro de los objetos de la invención, un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir que comprende las etapas de granular y mezclar y opcionalmente una etapa intermedia que comprende
25 mezclar. Dependiendo de la forma farmacéutica final a producir el procedimiento puede incluir compresión, recubrimiento, encapsulado y/o dosificado.

En particular, es un objeto de la presente invención, un
30 procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir que comprende una etapa de amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el tiempo de agregado del solvente. De preferencia, el procedimiento de la invención comprende una etapa de amasado donde el tiempo de
35 agregado del solvente de granulación es mayor a 4 minutos, donde la velocidad de agregado del solvente de granulación está

- comprendido dentro del rango de entre alrededor de 300 mg/minuto y alrededor de 500 mg/minuto y donde la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 20 y alrededor del 60 % p/p. Más
5 preferentemente aún, en la etapa de amasado, la relación solvente de granulación/masa seca en el granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor del 35 y alrededor del 40 % p/p.
- 10 Para mejores resultados, de manera preferencial, la etapa de amasado se realiza durante un periodo de entre alrededor de 5 y alrededor de 7 minutos, y debe utilizarse como solvente de granulación una mezcla de etanol agua 70-30 p/p, en el cual se encuentra previamente disuelto el aglutinante.
- 15 Mientras un determinado número de formas de presentación de la presente invención se encuentran aquí descritas, es evidente que lo ejemplificado puede alterarse para proporcionar otras composiciones sólidas que utilizan las formulaciones y los
20 procedimientos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el ámbito de aplicación de la presente invención incluye todas las formas sólidas alternativas y variaciones que se encuentran definidas en la descripción precedente y en la ejemplificación y reivindicaciones que se incluyen a
25 continuación. Así, la invención no deberá considerarse como limitada a las formulaciones específicas que se presentan aquí a título de ejemplo.

EJEMPLOS DE REALIZACIONES CONTEMPLADAS POR LA SIGUIENTE
30 INVENCION:

Ejemplo 1:

Composición farmacéutica sólida de ritonavir:

5

10

<u>Ritonavir</u>	100,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,2 mg
Kollidón CL	20,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	10,0 mg
Tablettose 80	244,8 mg
Starch 1500	20,0 mg
Estearato de magnesio	4,0 mg
Solvente de Granulación	N.C. (compresión directa)
<i>Total del núcleo</i>	<i>400,0 mg</i>

15

Ejemplo 2 :

Composición farmacéutica sólida conteniendo 100 mg de ritonavir:

20

25

<u>Ritonavir</u>	100,0 mg
Silicato de Calcio	46,5 mg
Kollidón CL	46,5 mg
Kollidón VA 64	4,5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
<i>Total del núcleo</i>	<i>200,0 mg</i>

30

Ejemplo 3

35

<u>Ritonavir</u>	100,0 mg
Silicato de Calcio	46,5 mg

11

5

Kollidón CL	46,5 mg
Kollidón VA 64	4,5 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
Total del núcleo	200,0 mg

Ejemplo 4

10

15

20

<u>Ritonavir</u>	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Kollidón VA 64	20,0 mg
Almidón de Maiz	492,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
Total del núcleo	1000,0 mg

Ejemplo 5

25

30

35

<u>Ritonavir</u>	100,0 mg
Silicato de Calcio	186,5 mg
Kollidón CL	186,5 mg
Lactosa monohidrato	492,0 mg
FVP K30	20,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)

12

Total del núcleo	1000,0 mg
------------------	-----------

Ejemplo 6

5	<u>Ritonavir</u>	100,0 mg
	Silicato de Calcio	186,5 mg
	Kollidón CL	186,5 mg
10	Lactosa monohidrato	492,0 mg
	Kollidón VA 64	20,0 mg
	Almidón de Maiz	246,0 mg
	Estearato de magnesio	15,0 mg
15	Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
	Total del núcleo	1000,0 mg

Ejemplo 7

20	<u>Ritonavir</u>	100,0 mg
	Silicato de Calcio	186,5 mg
	Kollidón CL	186,5 mg
25	Lactosa monohidrato	123,0 mg
	Kollidón VA 64	20,0 mg
	Almidón de Maiz	369,0 mg
	Estearato de magnesio	15,0 mg
30	Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
	Total del núcleo	1000,0 mg

35

Ejemplo 8

5		
	<u>Ritonavir</u>	100,0 mg
	Silicato de Calcio	186,5 mg
	Kollidón CL	186,5 mg
10	Kollidón VA 64	20,0 mg
	Almidón de Maíz	492,0 mg
	Estearato de magnesio	15,0 mg
	Solvente de Granulación	Etanol 96°: Agua (70:30)
15	Total del núcleo	1000,0 mg

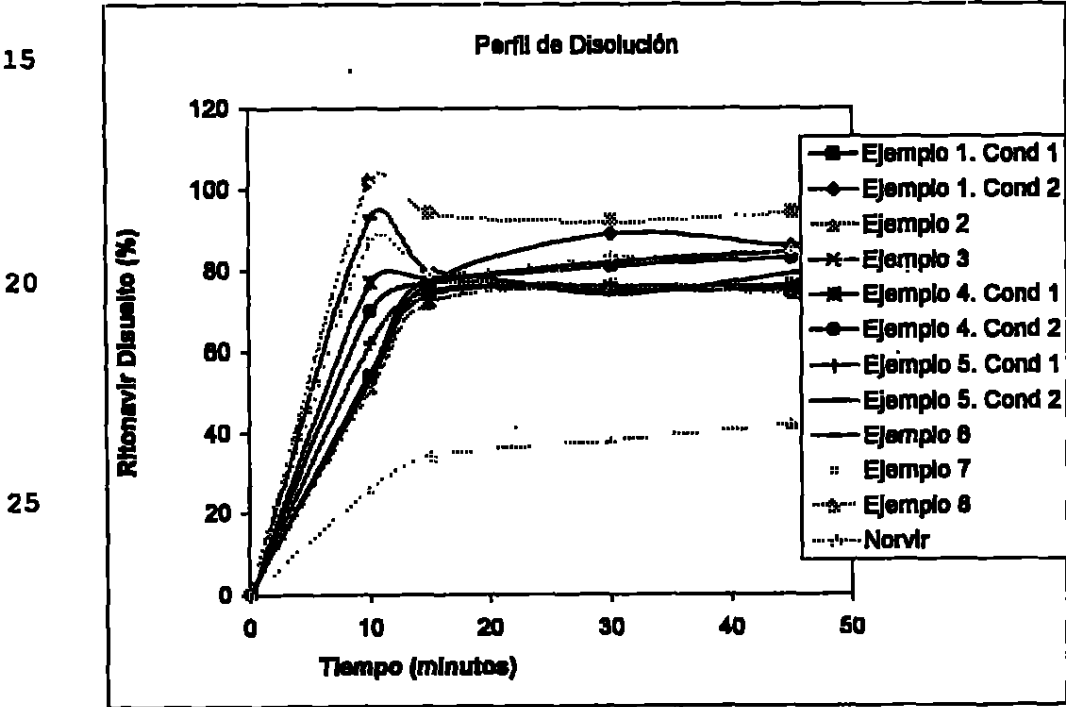
Ejemplo 9 (comparativo)

20		
	<u>Ritonavir</u>	100,0 mg
	Etanol	136,75 mg
25	Aceite de ricino de polioxilo 35	120,0 mg
	Propilenglicol	50,0 mg
	Triglicéridos de cadena mediana	36,0 mg
30	Polisorbato 80 y 30	36,0 mg
	Ácido cítrico	30,75 mg
	Glicéridos poliglicolizados saturados	260,0 mg
35	Total de la cápsula	769,5 mg

Ejemplo 10: Ensayo de disolución.

Ensayo comparativo de composiciones farmacéuticas de ritonavir
5 de acuerdo con la invención y el producto comercial Norvir®.

- 1) Condición "1": Medio: Agua
Aparato: Cestas
Velocidad: 100 rpm
- 2) Condición "2": Medio: HCl 0,1N
Aparato: Paletas
Velocidad: 50 rpm



Ejemplo 11:

Procedimiento para elaborar un granulado de ritonavir de acuerdo
35 con la invención.

Se tamiza el ritonavir para homogenizar el tamaño de partícula hasta un tamaño comprendido entre 100 µm y 1000 µm. Por la misma malla se tamiza una cantidad de silicato de calcio, polivinil pirrolidona y lactosa monohidrato. Se mezcla en un mezclador de polvo adecuado durante el tiempo y la velocidad suficiente como para garantizar homogeneidad y evitar la formación de polvos muy finos.

Se granula la mezcla en un equipo adecuado, utilizando crospovidona disuelta en una mezcla de alcohol etílico-agua, cuya proporción puede variar dependiendo del granulador a emplear. Se ajustan las variables de granulación para obtener un granulado cuya superficie específica garantice un buen mojado.

Se seca el granulado empleando tanto un lecho fluido como un secador estático, dependiendo de la tecnología de granulación escogida.

El granulado obtenido se mezcla con polivinil pirrolidona y estearato de magnesio. Si corresponde, se agrega además un conservante, edulcorante, saborizante y colorante

Se tamiza luego por una malla adecuada, la que se escogerá de acuerdo a la forma farmacéutica en la cual va a ser empleado este granulado

Ejemplo 12:

Procedimiento para la elaboración de un granulado de ritonavir de acuerdo con la invención.

Se tamiza el ritonavir para homogenizar el tamaño de partícula hasta un tamaño comprendido entre alrededor de 100 µm y alrededor de 1000 µm. Por la misma malla se tamiza una cantidad de silicato de calcio, polivinil pirrolidona y almidón de maíz. Se mezcla en un mezclador de polvo adecuado durante el tiempo y

la velocidad suficiente como para garantizar homogeneidad y evitar la formación de polvos muy finos.

Se granula la mezcla en un equipo adecuado, utilizando
5 crospovidona disuelta en una mezcla de alcohol etílico-agua, cuya proporción puede variar dependiendo del granulador a emplear. Se ajustan las variables de granulación para obtener un granulado cuya superficie específica garantice un buen mojado.

10 Se seca el granulado empleando un lecho fluido o un secador estático, dependiendo de la tecnología de granulación escogida.

El granulado obtenido se mezcla con polivinil pirrolidona y estearato de magnesio. Si corresponde, se agrega además un
15 conservante, edulcorante, saborizante y colorante.

Se tamiza luego por una malla adecuada, la que se escogerá de acuerdo a la forma farmacéutica en la cual va a ser empleado este granulado

20

Ejemplo 13: Ensayo de estabilidad

Se realizó un ensayo de estabilidad física en el cual se mantuvo composiciones farmacéuticas de acuerdo con los ejemplos 1 a 9
25 durante 6 meses bajo condiciones de stress a 40°C de temperatura y 75 % de humedad relativa. No se observaron cambios apreciables en la composición química, apariencia física ni en la disolución de las composiciones.

30 Ejemplo N° 14: Ritonavir 50 mg + Lopinavir 200 mg

35

Ritonavir	mg	50,0
Lopinavir	mg	200,0

17

5	Silicato de calcio	mg	60,0
	Kollidón CL	mg	60,0
	Almidón de Maíz	mg	140,0
	Kollidón VA 64	mg	10,0
	Celulosa Microcristalina PH 200	mg	75,0
	Estearato de Magnesio	mg	5,0
	Peso x Núcleo	mg	600,0

10 Ejemplo N° 15: Ritonavir 100 mg + Lopinavir 400 mg

15	Ritonavir	mg	100,0
	Lopinavir	mg	400,0
	Silicato de calcio	mg	120,0
	Kollidón CL	mg	120,0
	Almidón de Maíz	mg	280,0
	Kollidón VA 64	mg	20,0
	Celulosa Microcristalina PH 200	mg	150,0
	Estearato de Magnesio	mg	10,0
	Peso x Núcleo	mg	1200,0

25

Ejemplo N° 16: Ritonavir 50 mg + Saquinavir 500 mg

30	Ritonavir	mg	50,0
	Saquinavir	mg	500,0
	Silicato de calcio	mg	120,0
	Kollidón CL	mg	120,0
	Almidón de Maíz	mg	260,0

35

18

5	Kollidón VA 64	mg	20,0
	Celulosa Microcristalina PH 200	mg	120,0
	Estearato de Magnesio	mg	10,0
	Peso x Núcleo	mg	1200,0

Ejemplo N° 17: Ritonavir 50 mg + Indinavir 400 mg

10	Ritonavir	mg	50,0
	Indinavir	mg	400,0
	Silicato de calcio	mg	130,0
	Kollidón CL	mg	130,0
15	Almidón de Maíz	mg	300,0
	Kollidón VA 64	mg	20,0
	Celulosa Microcristalina PH 200	mg	160,0
20	Estearato de Magnesio	mg	10,0
	Peso x Núcleo	mg	1200,0

Ejemplo N° 18: Ritonavir 100 mg + Tenofovir 300 mg

25	Ritonavir	mg	100,0
	Tenofovir	mg	300,0
	Silicato de calcio	mg	130,0
	Kollidón CL	mg	130,0
30	Almidón de Maíz	mg	310,0
	Kollidón VA 64	mg	20,0
	Celulosa Microcristalina PH 200	mg	200,0
35	Estearato de Magnesio	mg	10,0
	Peso x Núcleo	mg	1200,0

Ejemplo N° 19: Ritonavir 100 mg + Amprenavir 600 mg

5

	Ritonavir	mg	100,0
	Amprenavir	mg	600,0
	Silicato de calcio	mg	120,0
10	Kollidón CL	mg	120,0
	Almidón de Maíz	mg	200,0
	Kollidón VA 64	mg	20,0
	Celulosa Microcristalina PH 200	mg	130,0
15	Estearato de Magnesio	mg	10,0
	Peso x Núcleo	mg	1300,0

Ejemplo N° 20: Ritonavir 100 mg + Fosamprenavir 700 mg

20

	Ritonavir	mg	100,0
	Fosamprenavir	mg	700,0
25	Silicato de calcio	mg	120,0
	Kollidón CL	mg	120,0
	Almidón de Maíz	mg	100,0
	Kollidón VA 64	mg	20,0
30	Celulosa Microcristalina PH 200	mg	130,0
	Estearato de Magnesio	mg	10,0
	Peso x Núcleo	mg	1300,0

Ejemplo N° 21: Ritonavir 100 mg + Atazanavir 400 mg

35

20

5	Ritonavir	mg	100,0
	Atazanavir	mg	400,0
	Silicato de calcio	mg	120,0
	Kollidón CL	mg	120,0
	Almidón de Maíz	mg	280,0
10	Kollidón VA 64	mg	20,0
	Celulosa Microcristalina PH 200	mg	150,0
	Estearato de Magnesio	mg	10,0
	Peso x Núcleo	mg	1200,0

Ejemplo N° 22: Ritonavir 200 mg + Tripanavir 500 mg

15	Ritonavir	mg	200,0
	Tripanavir	mg	500,0
	Silicato de calcio	mg	120,0
	Kollidón CL	mg	120,0
	Almidón de Maíz	mg	200,0
20	Kollidón VA 64	mg	20,0
	Celulosa Microcristalina PH 200	mg	130,0
	Estearato de Magnesio	mg	10,0
	Peso x Núcleo	mg	1300,0

30

35

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida caracterizada porque
comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración
5 del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual se
selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido
de sílice.
2. Una composición farmacéutica sólida caracterizada porque
10 comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración
del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual es un
silicato de metal alcalino.
3. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una
15 cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada
porque comprende ritonavir y porque el compuesto que permite
la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición
se selecciona entre los que poseen una densidad menor que 0.35
g/cm³.
- 20 4. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con la
reivindicación 1, caracterizada porque se encuentra en forma de
comprimidos con o sin cubierta, cápsulas rígidas o suspensión
extemporánea.
- 25 5. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada
porque además comprende uno o más excipientes seleccionados
entre Kollidon CL, Kollidon VA 64, almidón de maíz, lauril
30 sulfato de sodio, Tabletose 80, starch 1500, estearato de
magnesio, lactosa monohidrato y PVP K30.
6. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada
35 porque además comprende uno o más excipientes seleccionados

entre los conservante, los edulcorantes, los saborizantes y los colorantes.

7. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una
5 cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada
porque el compuesto ritonavir se encuentra en su forma
polimórfica 1.
8. Un procedimiento para la elaboración de una composición
10 farmacéutica sólida de ritonavir de acuerdo con la
reivindicación 1 caracterizado porque comprende una etapa de
amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el
tiempo de agregado del solvente.
- 15 9. Un procedimiento para la elaboración de una composición
farmacéutica sólida de ritonavir caracterizado porque comprende
una etapa de amasado donde el tiempo de agregado del solvente de
granulación es mayor a 4 minutos, donde la velocidad de agregado
del solvente de granulación está comprendida dentro del rango de
20 entre alrededor de 300 mg/minuto y alrededor de 500 mg/minuto y
donde la relación solvente de granulación/masa seca en el
granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor
del 20 y alrededor del 60 % p/p.
- 25 10. Un procedimiento para la elaboración de una composición
farmacéutica sólida de ritonavir de acuerdo con la
reivindicación anterior, caracterizado porque en la etapa de
amasado, la relación solvente de granulación/masa seca en el
granulado se encuentra en el rango comprendido entre alrededor
30 del 35 y alrededor del 40 % p/p.
11. Un procedimiento para la elaboración de una composición
farmacéutica sólida de ritonavir de acuerdo con la
reivindicación 8, caracterizado porque la etapa de amasado se
35 realiza durante un período de entre alrededor de 5 y alrededor
de 7 minutos.

12. Un procedimiento para la elaboración de una composición farmacéutica sólida de ritonavir de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque se utiliza como solvente de granulación una mezcla de etanol/agua 70-30 p/p, en el cual se encuentra previamente disuelto el aglutinante.

13. Un procedimiento para la elaboración de una forma farmacéutica sólida de ritonavir de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se utiliza como solvente de granulación una mezcla de etanol/agua 70-30 p/p, en el cual se encuentra previamente disuelto kollidon 64.

14. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende ritonavir en combinación con al menos una sustancia terapéuticamente activa diferente de este último.

15. Una composición farmacéutica sólida de acuerdo la reivindicación 14, caracterizada porque la sustancia terapéuticamente activa diferente de ritonavir se selecciona entre lopinavir, saquinavir, indinavir, tenofovir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir y tripanavir.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 2005/000524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See add. sheet 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) 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 practicable, search terms used) CIBEPAT, EPODOC, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS, HCAPLUS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US2004024031 A (MORISSETTE ET AL) 05.02.2004, page 1, page 4, paragraph 0053, page 5, paragraphs 0060 and 0061, page 6, paragraphs 0070, 0071 and 0074 page 7 paragraph 0080	1-7, 14 y 15.
X	WO0025784 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY), 11.05.2000, page 12, lines 12-29, claim 1	1-7, 14 y 15.
P, X	US2005143404 A (ROSENBERG ET AL) 30.06.2005, page 2, paragraph 0023 and 0026, page 4, paragraph 0050 examples.	1-7, 14 y 15.
A	WO9818477 A (GLAXO GROUP LIM.) 07.05.1998, page 1, page 3, lines 6-17, examples	1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but aimed to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 January 2006 (27.01.2006)		Date of mailing of the international search report 06 February 2006 (06.02.2006)
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 2005/000524

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2004024031 A	05.02.2004	NONE	-----
WO 0025784 A	11.05.2000	CA 2346131 A AU 1440400 A US 6147095 A BR 9914940 A EP 1126847 A CN 1324237 A CN 1154491 C JP 2002528502 T AU 762349 B TW 580387 B HK 1040625 A	11.05.2000 22.05.2000 14.11.2000 10.07.2001 29.08.2001 28.11.2001 23.06.2004 03.09.2002 26.06.2003 21.03.2004 01.04.2005
US 2005143404 A	30.06.2005	US 2005084529 A	21.04.2005
WO 9818477 A	07.05.1998	ID 18698 A CA 2270174 A AU 5314298 A HR 970569 A ZA 9709726 A NO 992091 A NO 317163 B TR 9900950 T EP 0941100 A CZ 9901557 A BR 9712614 A PL 333143 A EE 9900175 A EE 3806 B UA 64725 C BG 103435 A SK 57599 A SK 284286 B KR 2000052893 A US 6113920 A JP 2001502718 T NZ 335153 A HU 0000344 A AU 736607 B OA 11038 A EA 2437 B AP 1067 A AT 241364 T DE 69722433 D DK 941100 T PT 941100 T HK 1020880 A SI 941100 T ES 2200204 T	30.04.1998 07.05.1998 22.05.1998 31.08.1998 29.04.1999 29.06.1999 30.08.2004 21.07.1999 15.09.1999 13.10.1999 26.10.1999 22.11.1999 15.12.1999 15.08.2002 29.12.1999 28.04.2000 12.06.2000 03.01.2005 25.08.2000 05.09.2000 27.02.2001 27.04.2001 28.05.2001 02.08.2001 06.02.2002 25.04.2002 01.05.2002 15.06.2003 03.07.2003 01.09.2003 31.10.2003 28.11.2003 31.12.2003 01.03.2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ ES 2005/000524

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/426 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 2005/000524

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	US2004024031 A (MORISSETTE ET AL) 05.02.2004, página 1, página 4, párrafo 0053, , página 5, párrafos 0060 y 0061, página 6, párrafos 0070, 0071 y 0074, página 7, párrafo 0080.	1-7, 14 y 15.
X	WOX025784 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY), 11.05.2000, página 12, líneas 12-29, reivindicación 1.	1-7, 14 y 15.
P.X	US2005143404 A (ROSENBERG ET AL) 30.06.2005, página 2, párrafo 0023 y 0026, página 4, párrafo 0050, ejemplos.	1-7, 14 y 15.
A	WO9818477 A (GLAXO GROUP LIM.) 07.05.1998, página 1, página 3, líneas 6-17, ejemplos.	1-15

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"I" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otro cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"I"

documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenezca al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o técnica que constituye la base de la invención.

"X"

documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y"

documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se menciona a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la técnica.

"E"

documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

27 Enero 2006 (27.01.2006)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

06 FEBRERO 2006 (06-02-2006)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.I.P.M.

Funcionario autorizado

H. Aylagas Cancio

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Nº de teléfono + 34 91 3495475

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 2005/000524

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US2004024031A A	05.02.2004	NINGUNO	-----
WO 0025784 A	11.05.2000	CA 2346131 A AU 1440400 A US 6147095 A BR 9914940 A EP 1126847 A CN 1324237 A CN 1154491 C JP 2002528502 T AU 762349 B TW 580387 B HK 1040625 A	11.05.2000 22.05.2000 14.11.2000 10.07.2001 29.08.2001 28.11.2001 23.06.2004 03.09.2002 26.06.2003 21.03.2004 01.04.2005
US 2005143404 A	30.06.2005	US 2005084529 A	21.04.2005
WO 9818477 A	07.05.1998	ID 18698 A CA 2270174 A AU 5314298 A BR 970569 A ZA 9709726 A NO 992091 A NO 317163 B TR 9900950 T EP 0941100 A CZ 9901557 A BR 9712614 A PL 333143 A EE 9900175 A EE 3806 B UA 64725 C BG 103435 A SK 57599 A SK 284286 B KR 2000052893 A US 6113920 A JP 2001502718 T NZ 335153 A HU 0000344 A AU 736607 B OA 11038 A EA 2437 B AP 1067 A AT 241364 T DE 69722433 D DK 941100 T PT 941100 T HK 1020880 A SI 941100 T ES 2200204 T	30.04.1998 07.05.1998 22.05.1998 31.08.1998 29.04.1999 29.06.1999 30.08.2004 21.07.1999 15.09.1999 13.10.1999 26.10.1999 22.11.1999 15.12.1999 15.08.2002 29.12.1999 28.04.2000 12.06.2000 03.01.2005 25.08.2000 05.09.2000 27.02.2001 27.04.2001 28.05.2001 02.08.2001 06.02.2002 25.04.2002 01.05.2002 15.06.2003 03.07.2003 01.09.2003 31.10.2003 28.11.2003 31.12.2003 01.03.2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº
PCT/ES 2005/000524

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
		DE 69722433 T CY 2485 A BG 64541 B	08.04.2004 03.06.2005 29.07.2005

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s): COLL FARMA S.L.	
(30) Prioridad (3 1)	No. Prioridad AR 20040103504	(32) Fecha 28-09-04	(33) País AR
		(72) Inventor(es): ZINI, ELVIRA BEATRIZ RODRIGUEZ, FERNANDO, JAVIER PAGANITTS, CECILIA	
		(74) Apoderado: DANILO ROMERO RAAD	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-04-2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28-09-05 No. de solicitud PCT/ES2005/000524		(87) Publicación Internacional Fecha: 13-04-06 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 2006/037827 A1	
(54) Título: UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE AL TIAZOLIL METIL ESTER DEL ÁCIDO[5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-HIDROXI-2-METIL-5-(1-METILETIL)-1-[2-(1-METILETIL)-4-TIAZOLIL]-3,6-DIOXO-8,11-BIS(FENILMETIL)-2,4,7,12-TETRAAZATRIDECAN-13-OICO Y UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARARLA			

Resumen - Reivindicación(es):

Una composición farmacéutica sólida que comprende al tiazolil metil ester del ácido[5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual se selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice, y un procedimiento para la elaboración de esta composición, que comprende una etapa de amasado en la cual se controla estrictamente la velocidad y el tiempo de agregado del solvente.

Religio folios 54 y 60
Tajeta,



62 60

POWER OF ATTORNEY

Be it known that
HECTOR OSCAR LEMBEYE

Legally representing and acting on behalf
of
COLL FARMA, S.L.

a corporation addressed in
Frederic Mompou 3º 4to A 1
San Just Desvern - Barcelona
08690 España

does hereby grant **GENERAL POWER**
OF ATTORNEY to:

DANILO ROMERO RAAD
NATALIA SORZANO TRILLOS

Lawyers in practice, of legal age, residing
in Bogota D.C., Republic of Colombia, so
that they may act in his own name and
representation in order to carry out all the
necessary steps and processes before the
judicial, administrative and other
authorities of the Republic of Colombia
and the other Latin American Countries,
as well as before third persons or parties
in order to:

1) Obtain the registration and or protection
of the Intellectual Property Rights such as
trademarks, industrial designs, utility
models, patents, commercial names and
ensigns, copyrights, domain names,
including all the steps, procedures and
actions necessary for their defense,
protection and conservancy, including the
capability of granting licenses and to
assign registrations.

PODER GENERAL

Compareció
HECTOR OSCAR LEMBEYE

Representante legal de
COLL FARMA, S.L.

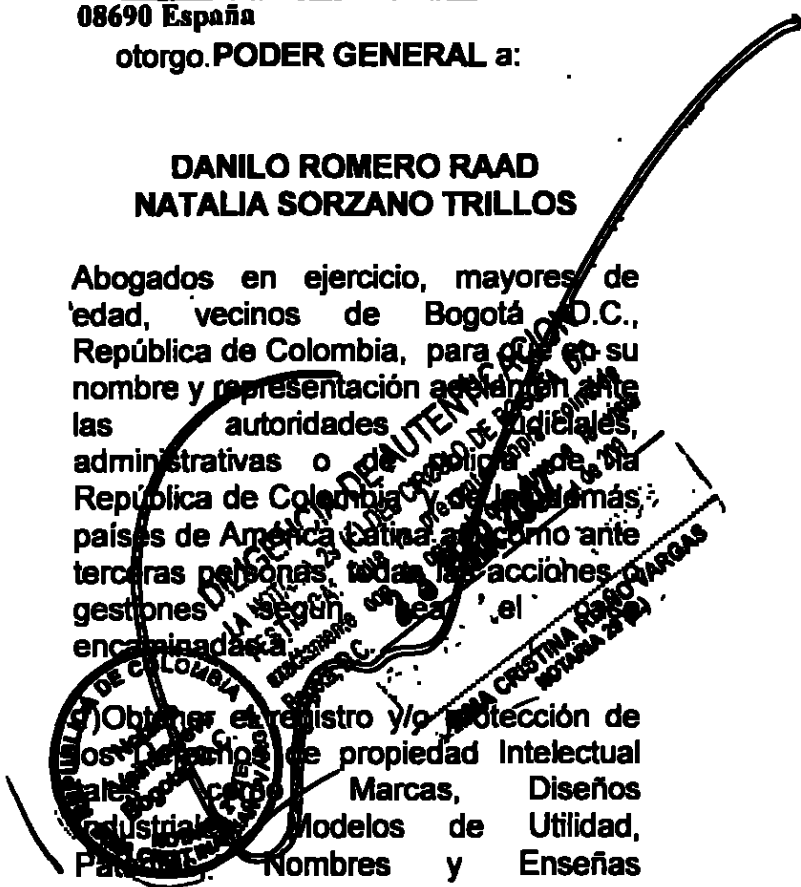
Sociedad domiciliada en
Frederic Mompou 3º 4to A 1
San Just Desvern - Barcelona
08690 España

otorgo **PODER GENERAL** a:

DANILO ROMERO RAAD
NATALIA SORZANO TRILLOS

Abogados en ejercicio, mayores de
edad, vecinos de Bogotá D.C.,
República de Colombia, para que en su
nombre y representación actúen ante
las autoridades judiciales,
administrativas o de policía de la
República de Colombia y de los demás
países de América Latina, como ante
terceras personas, todas las acciones
gestiones según sea el
encaminadas a:

1) Obtener el registro y/o protección de
los derechos de propiedad intelectual
tales como Marcas, Diseños
Industriales, Modelos de Utilidad,
Patentes, Nombres y Enseñas
Comerciales, Derechos de Autor,
nombres de dominio, comprendiendo
todos los trámites, gestiones y acciones
que se hagan necesarios para su
conservación y defensa, incluyendo la



2) Obtain the licenses or health registration or whatever necessary for the normal development of activities as well as the commercialization of its products.

In carrying out the present mandate the proxy will be able to receive, withdraw, compromise, conciliate, substitute, resume, and in general, carry out all kinds of actions which would lead to the obtention of the pursued matter.

Note: This document must be signed before a Notary Public and then apostilled

facultad de conceder licencias y efectuar cesiones.

2) Obtener las Licencias o Registros Sanitarios o de cualquier otra indole, necesarios para el normal desarrollo de su actividad ordinaria, así como para la comercialización de sus productos.

En desarrollo del presente mandato los apoderados podrán recibir, desistir, transigir, conciliar, sustituir, reasumir y en general realizar todo tipo de actos que contribuyan a la obtención del objeto perseguido.

Nota: Este documento debe ser firmado ante Notario Publico y luego apostillado.

SIGNATURE - FIRMADO

FIRMA :
(Signature)

CERTIFICACION NOTARIAL - SOCIEDAD

Como Notario Público certifico que:
Que la Compañía otorgante de este poder/
existe y se encuentra organizada de acuerdo con las leyes de este país / estado/
y la persona que en su representación suscribe el presente mandato cuenta con las debidas facultades para representarla en este acto.
Notario Público

(Notary certificate - Corporation or Company)

The undersigned Notary Public certifies that:

The above mentioned company exists and is organized in accordance with the Laws of this Country / State

/and the person who executed the foregoing document is the authorized representative of said corporation / company and is empowered to execute this document on its behalf.

Notary Public

FIRMA CERTIFICADA NOTARIAL N° 153
SELLO N° 3214512
ANEXO



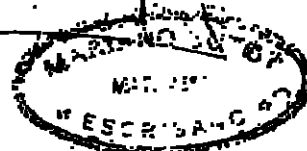
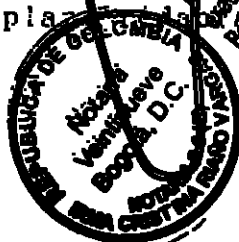


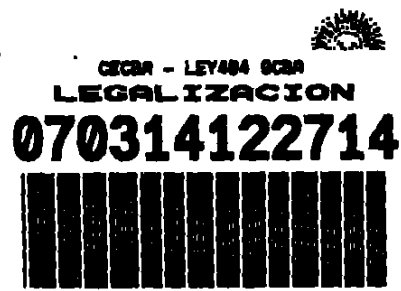
462

157
Ciento cincuenta y siete

F 003214517

1 Buenos Aires, 13 de Marzo de 2007. En mi carácter de Escribano
2 adscripto del Registro 54 de la Ciudad de Buenos Aires.-
3 CERTIFICO: Que la/s firma que obra/n en el
4 documento que adjunto a esta foja, cuyo requerimiento de certificación de su/s
5 firma/s que se formaliza simultáneamente por ACTA número 157 del
6 LIBRO número 31, es/son puesta/s en mi presencia por la/s persona/s
7 cuyo/s nombre/s y documento/s de identidad se menciona/n a continuación y de
8 cuya conocimiento doy fe. Héctor Oscar LEMBEYE. DNI 16.368.817.-
9 Quien actúa como Administrador de "COLL - FARMA. S.L.",
10 una sociedad regida y constituida bajo las leyes de Espa-
11 ña. a mérito del nombramiento otorgado el 28/7/02 en Bar-
12 celona, ciudad de Catalunya ante el Notario de esta ciudad
13 Juan José Lopez Burniol, inscrito en el Libro de Actas de esta ciudad
14 ta, manifestando el comparente la presencia de la persona que actúa en el cargo y
15 con facultades suficientes para actuar en el Poder Gene-
16 ral", en un ejemplar de la presente en íntegros y castellano,
17 sin fecha.-

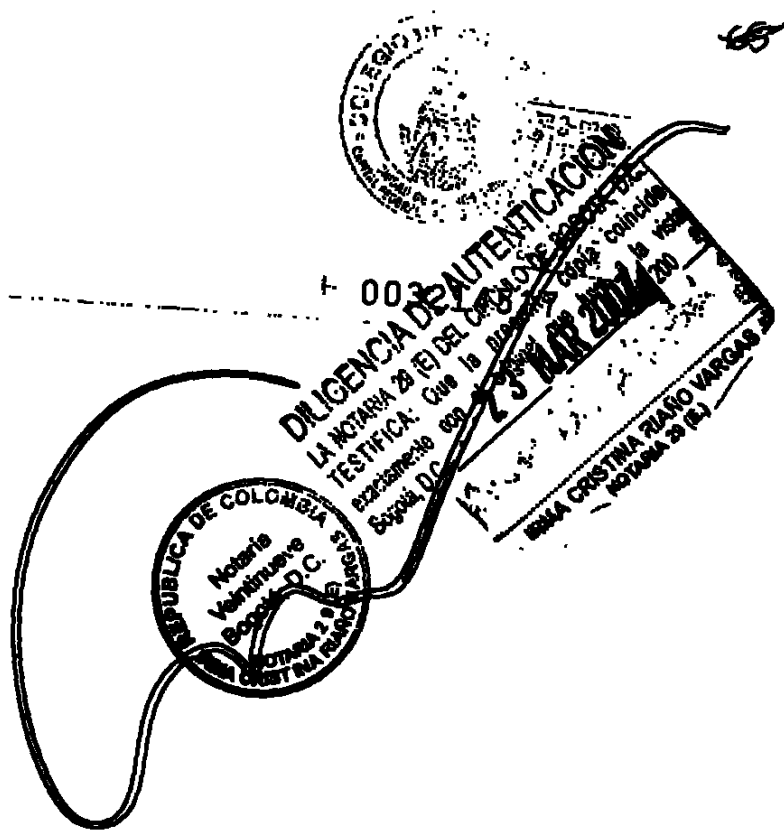




14/03/2007

\$20.00

14:33:14





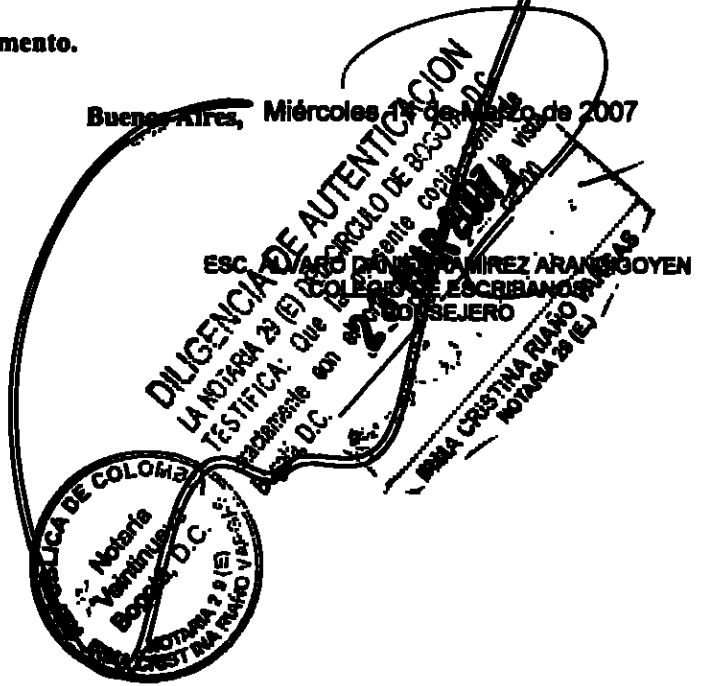
L 007500778

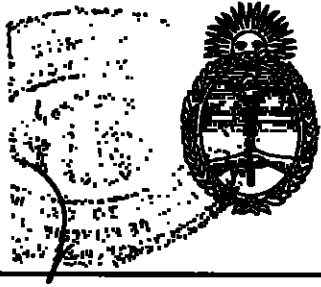
EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **MARIANO GUYOT** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **070314122714/E**

La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Miércoles 14 de Mayo de 2007





REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO *de* RELACIONES EXTERIORES COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

APOSTILLE (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País ARGENTINA
El presente documento público
2. Ha sido firmado por ALVARO DANIEL RAMIREZ ARANDIGOYEN
3. Quien actúa en calidad de FUNCIONARIO HABILITANTE
4. Lleva el sello/timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS
5. En BUENOS AIRES el día 16/03/2007
7. Por UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO
INTERNACIONAL Y CULTO
8. Bajo el Número: 47954/2007
9. Sello/Timbre: 39

Tipo de Documento: CERTIFICACION DE FIRMA- COLOFONARIO
Solicitante: HECTOR OSCAR LEMBEYE

DI. AGENCIA DE AUTENTICACION
LA NOTARIA 20 (15) DEL CIRCUITO DE BUENOS AIRES, D.C.
TESTIFICA que el presente copia coincide
con el original.
Firma: **CRISTINA RUARO VARGAS**
Notaria 20 (15)

COLEGIO DE ESCRIBANOS
Notaria
Cristina Ruaro Vargas
C.O. 20 (15)
Buenos Aires



2007047934



193EFC914F631050A7361BC398265896

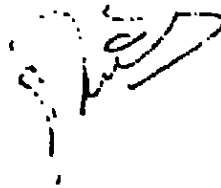
CONVENIO DE CESIÓN DE PATENTE DE INVENCION

Entre Elvira Beatriz Zini, con domicilio constituido en Juncal 1151 PB "A", Ciudad de Buenos Aires, ARGENTINA, en adelante la CEDENTE, y Coll Farma S.L., representada en este acto por Héctor Oscar Lembeye en su carácter de apoderado, con domicilio legal en Frederic Mompou 3º 4to. A1, Sant Just Desvern, Barcelona, ESPAÑA, en adelante la CESIONARIA, convienen lo siguiente:

PRIMERA. La CEDENTE ha sido coinventora de una invención en el campo farmacéutico, cuyo patentamiento fue solicitado por su propietario en Argentina, Laboratorios Richmond S.A.C.I.F., bajo Acta Nº P040103504.

SEGUNDA. La CEDENTE cede a la CESIONARIA, y ésta acepta, todos los derechos que pudieran corresponderle sobre la solicitud de patente de invención argentina Acta Nº P040103504, presentada en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial el 28 de septiembre de 2004, incluyendo el derecho a invocar esta solicitud para reivindicar prioridad en presentaciones que la CESIONARIA desee efectuar en otros países. Asimismo, la CEDENTE cede a la CESIONARIA todos los derechos sobre cualquier solicitud adicional y divisional de la solicitud de patente mencionada.

En prueba de conformidad se firman dos ejemplares de un mismo tenor y a un sólo efecto, en la ciudad de Buenos Aires, a los 22 días del mes de septiembre de 2005.



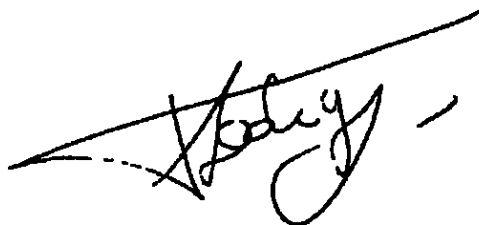
CONVENIO DE CESIÓN DE PATENTE DE INVENCION

Entre Fernando Javier Rodríguez, con domicilio constituido en Agustín Álvarez 1991, Vicente López, Provincia de Buenos Aires, ARGENTINA, en adelante la CEDENTE, y Coll Farma S.L., representada en este acto por Héctor Oscar Lembeye en su carácter de apoderado, con domicilio legal en Frederic Mompou 3º 4to. A1, Sant Just Desvern, Barcelona, ESPAÑA, en adelante la CESIONARIA, convienen lo siguiente:

PRIMERA. La CEDENTE ha sido coinventora de una invención en el campo farmacéutico, cuyo patentamiento fue solicitado por su propietario en Argentina. Laboratorios Richmond S.A.C.I.F., bajo Acta Nº P040103504.

SEGUNDA. La CEDENTE cede a la CESIONARIA, y ésta acepta, todos los derechos que pudieran corresponderle sobre la solicitud de patente de invención argentina Acta Nº P040103504, presentada en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial el 28 de septiembre de 2004, incluyendo el derecho a invocar esta solicitud para reivindicar prioridad en presentaciones que la CESIONARIA desee efectuar en otros países. Asimismo, la CEDENTE cede a la CESIONARIA todos los derechos sobre cualquier solicitud adicional y divisional de la solicitud de patente mencionada.

En prueba de conformidad se firman dos ejemplares de un mismo tenor y a un sólo efecto, en la ciudad de Buenos Aires, a los 20 días del mes de septiembre de 2005.



CONVENIO DE CESIÓN DE PATENTE DE INVENCION

Entre Cecilia Paganitts, con domicilio constituido en Victor Hugo 2069, Ciudad de Buenos Aires, ARGENTINA, en adelante la CEDENTE, y Coll Farma S.L., representada en este acto por Héctor Oscar Lembeye en su carácter de apoderado, con domicilio legal en Frederic Mompou 3º 4to. Al. Sant Just Desvern, Barcelona, ESPAÑA, en adelante la CESIONARIA, convienen lo siguiente:

PRIMERA. La CEDENTE ha sido coinventora de una invención en el campo farmacéutico, cuyo patentamiento fue solicitado por su propietario en Argentina, Laboratorios Richmond S.A.C.I.F., bajo Acta Nº P040103504.

SEGUNDA. La CEDENTE cede a la CESIONARIA, y ésta acepta, todos los derechos que pudieran corresponderle sobre la solicitud de patente de invención argentina Acta Nº P040103504, presentada en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial el 28 de septiembre de 2004, incluyendo el derecho a invocar esta solicitud para reivindicar prioridad en presentaciones que la CESIONARIA desee efectuar en otros países. Asimismo, la CEDENTE cede a la CESIONARIA todos los derechos sobre cualquier solicitud adicional y divisional de la solicitud de patente mencionada.

En prueba de conformidad se firman dos ejemplares de un mismo tenor y a un sólo efecto, en la ciudad de Buenos Aires, a los ~~30~~ días del mes de septiembre de 2005.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Héctor', written over a horizontal line.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red: 07-028983-00000-0000
Fec: 2007-03-29 15:40:49 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTENII
Ere: 370 FASENACIONALJ
Act 411 PRESENTACION Folios: 71

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 24,224
FECHA : MARZO 23 DE 2007

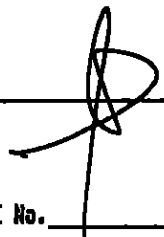
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ROMERO RAAD ABOCADAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55013895	23/03/2007	482,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eduar Navarro

Firma Responsable

Fecha 23-03-07

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

71

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ROMERO RAAD DANILO
Apoderado(a) y/o Representante de
COLL FARMA S.L.

REFERENCIA	Radicación No.	07 28993
	Solicitud internacional	PCT/ES/000524
	Fecha inicio fase nacional	28/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07937

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. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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.


CLARA C. DE JAÍMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 6 JUL 2007
adps11