

CSA625120

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización y
Digitalización CSA Ltda

INVENTARIO

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-31701

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMBINACIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN LAMIVUDINA, ESTAVUDINA,
Y NEVIRAPINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK 31/1072, 31/7068, 31/551;
AGIP 31/18.

71. SOLICITANTE

CIPLA LIMITED

DOMICILIO

MUMBAI, INDIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

202099

55


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031701- -00000-0000

 Fecha: 2008-03-31 17:30:09 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTE I/II Eje: 379 FASE NACIONAL II
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **CIPLA LIMITED**
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de la India.

 Dirección: 289 Bellasis Road,
 Mumbai Central,
 Mumbai 400 008,
 India

 Domicilio: Mumbai,
 India

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 211 86 50
 E-mail: clientes@cavelier.com
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

 Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. **Amar LULLA**
 131 Maker Towers "L", 13th floor,
 Cuffe Parade,
 Colaba,
 Mumbai 400 005,
 Maharashtra,
 India

 2. **Geena MALHOTRA**
 4 Anderson House,
 Opposite Mazgaon post Office,
 Mazgaon,
 Mumbai 400 010,
 Marashtra,
 India

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/003229

 Fecha: 31 de agosto de 2006

 Publicación Internacional No. WO 2007/026156 A1

 Fecha: 8 de marzo de 2007

6

Título (54)
**COMBINACIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN LAMIVUDINA,
ESTAVUDINA, Y NEVIRAPINA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/7072, 31/7068, 31/551; A61P 31/18.

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

IN

(32) Fecha

31 de agosto de 2005

(31) Número de Solicitud

1057/MUM/2005

9

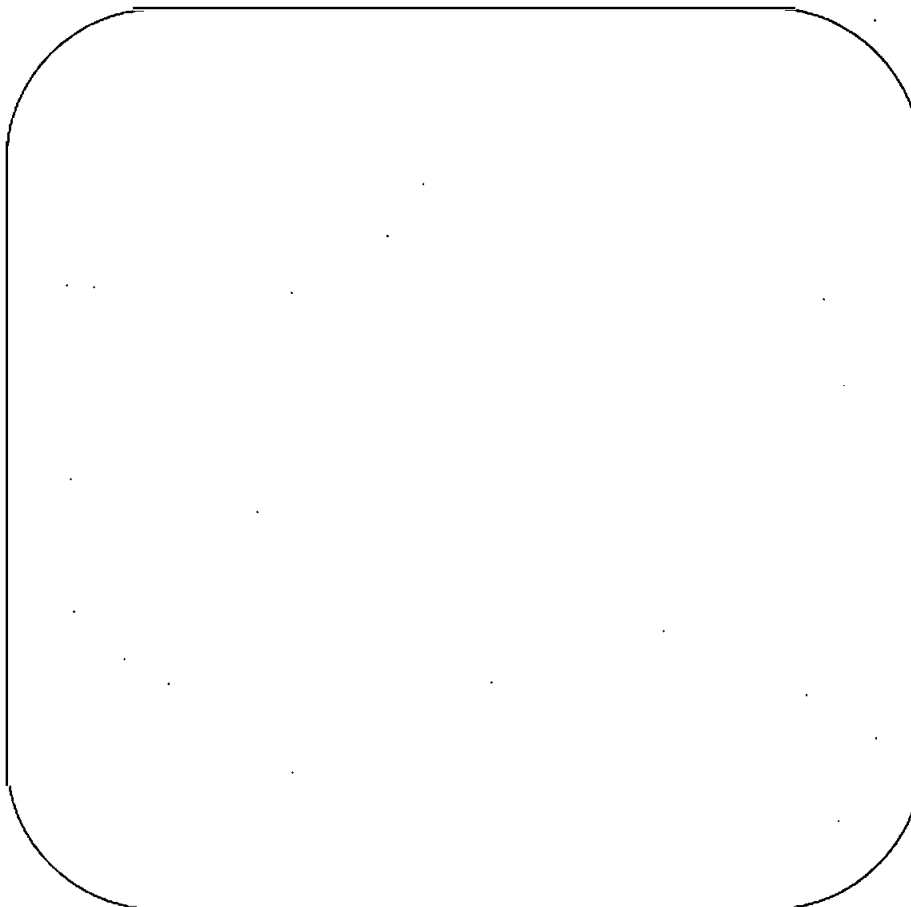
Comprobante de pago No.: 08-23.417
Fecha: 17 de marzo de 2008

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/026156 A1

Descripción:

Páginas 13 en el idioma original

Páginas 26 en español

Reivindicaciones: Número (s) 40

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.
4. ☒ Extracto de publicación.

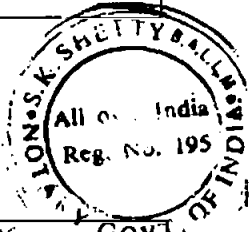
**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER ABOGADOS EDIFICIO SISKI CARRERA 4a N° 72-35 BOGOTA, 8 - COLOMBIA	Representación, Ratificación y Poder ce.. autenticación notarial para patentes, modelos de utilidad y licencias. Representation, Ratification and Power-of-Attorney with notarial authentication for patents, utility models and licenses .
---	--

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER	REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER- OF- ATTORNEY
---	---

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned	
CIPLA LIMITED	
domiciliado (s) en/of	289 Bellasis Road,
Mumbai Central, Mumbai 400 008, India	

32092
6004



por el presente ratificamos la Solicitud de Patente No. 05.053.826
presentada por EMILIO FERRERO como agente oficioso
ante La Superintendencia de Industria y Comercio en Bogotá, Colombia el 2 de junio 2005

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) invención a efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso- administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a lo siguiente: a) la obtención de patentes de invención y modelos de utilidad, y traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, la tutela, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso. administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, ratificar los actos de agentes oficiosos.

CIPLA LIMITED se reserva el derecho de revocar el presente poder en cualquier momento y a su propia discreción.

Si existe algún conflicto entre los términos que se mencionan en inglés y los de cualquier otro idioma, entonces aquellos términos del inglés prevalecerán.

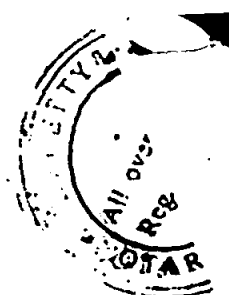
hereby ratify the Patent Application 05.053.826 No.
filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO before
The Superintendence of Industry and Commerce in Bogota, Colombia on 2 June 2005
in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) invention for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, models, and assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, injunctive measures, the action for writ mandamus, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

CIPLA LIMITED retains the right to revoke this power at any time at their own discretion.

If there is any conflict in the terms as stated in English with those of any other language, then the terms of the English language will survive.





COMO NOTARIO DEBTO (E) DEL CIRCULO
DE COAHUILA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFIERE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 MAR 2008

PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (E)

5



Dado y firmado hoy/Given and signed this		3-8-05
en/in	MUMBAI	
por/by	MR. AMAR LULLA	
Firma/Signature		

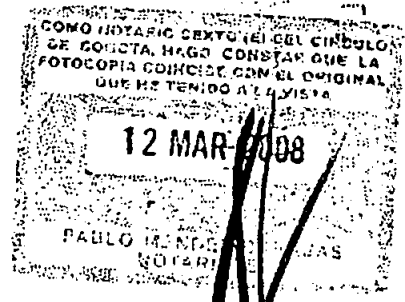
NOTARY PUBLIC
MUMBAI

33967
ATTESTED
AUTHORISED SIGNATORY
INDIAN MERCHANTS' CHAMBER
MUMBAI-INDIA

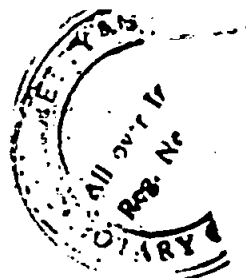
No 33967



RECEIVED
1002 250 01 01 1-30
MUMBAI



RECEIVED
1002 250 01 01 1-30
MUMBAI



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 9.-
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 15.-

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No. 1828/2005

El suscrito Consul de Colombia CERTIFICA
que el señor Santane Subbar
que autoriza el presente documento, ejerce
legalmente en la fecha allí expresada, las
funciones de M. A. de la Cruz
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.

El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

09 AUG 2005

09 AUG 2005

Olga Bula
OLGA BULA
Consul de Colombia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP 27 P 1:25

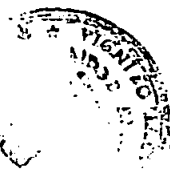
HO
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

471943

Olga Bula
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO CESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

116063
COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 MAR 2008
PABLO ANDRÉS SANCHEZ
NOTARIO



(सिंह) (SINGH)
(SANTANA SANCHEZ)
Section Officer (S.O.)
C. P. V. Division
Ministry of External Affairs
New Delhi

6

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)	
El infrascripto Notario Certifica: Que la firma que antecede de	
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de	
de la compañía	CIPLA LIMITED
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de	
que la dirección de dicha compañía es	
289 Bellasis Road,	
Mumbai Central, Mumbai 400 008,	
India	
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.	
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.	
Dado y firmado en	
Ciudad	
País	
Hoy	del mes de de 200

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)	
The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of	
<u>MR. AMAR LULLA</u>	
is authentic, that the signatory currently acts in the position of	
<u>JOINT MANAGING DIRECTOR</u>	
of the company	CIPLA LIMITED
a company currently existing and organized under the laws of	
<u>INDIA</u>	
that the address is	
289 Bellasis Road,	
Mumbai Central, Mumbai 400 008,	
India	
and that the signatory has the power to grant this document.	
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.	
Given and signed in	
City	
Country	
This	day of 200

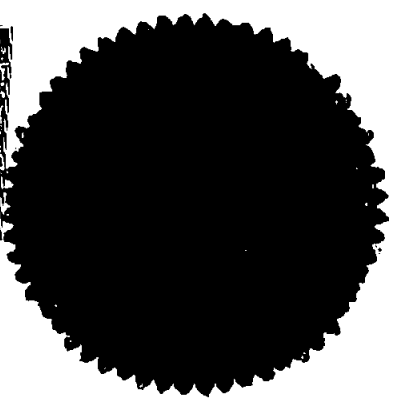
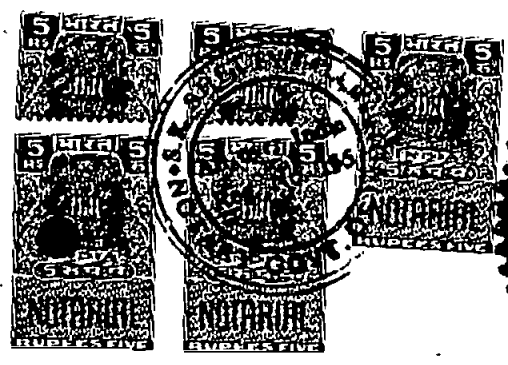
--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL ---

AUTENTICACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

AUTHENTICATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



ATTESTED BY ME

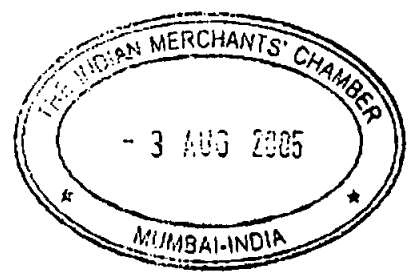
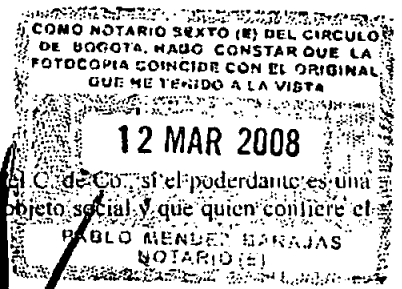
Sally

03/08/2008

S. K. SHETTY B.A., LL.M.
ADVOCATE
NOTARY GOVT. OF INDIA
8, "Prakash", Bestant Street,
Santacruz (W), Mumbai-400 054

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co. si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

No 33967



9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.30/05 realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual CIPLA LIMITED domiciliada en 289 Bellasis Road, Mumbai Central, Mumbai 400 008, India, por el presente ratifica la solicitud de patente No. 05.053.826 presentada por el Dr. Emilio Ferrero como agente oficioso ante la Superintendencia de Industria y Comercio en Bogotá el 2 de junio de 2005 y adicionalmente otorga derechos Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ; tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 3.8.05 en Mumbai por el Sr. Amar Lulla.

Firma

Firma Ilegible

No. 33967

LA CÁMARA MERCANTIL INDIA

-3 AGO 2005

MUMBAI-INDIA

33967

CERTIFICADO

Firma Ilegible

Signatario Autorizado
Cámara Mercantil India
Mumbai-India

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 MAR 2008

PAULO MEJIAZ BARAJAS

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) por medio de la cual se certifica la firma del señor Amar Lulla como Co-Director Ejecutivo de CIPLA LIMITED, y adicionalmente se certifica que la anterior es una compañía actualmente existente y organizada de conformidad con las leyes de India, que su dirección es 289 Bellasis Road, Mumbai Central, Mumbai 400 008, India, y que el signatario está facultado para otorgar este documento.

CERTIFICADO POR MÍ

Firma Ilegible 03/08/2005

S.K. SHETTY

ABOGADO

NOTARIO GOBIERNO DE INDIA

8 "Prakash", Bestant Street,
Santacruz (W), Mumbai-400 054

No. 33967

LA CÁMARA MERCANTIAL INDIA

- 3 AGO 2005

MUMBAI-INDIA

No. 11463 Fecha: 5 AGO 2005

Se certifica la firma del Subsecretario/ Secretario Suplente/
Secretario de la Cámara de Comercio

Firma Ilegible

SANKARA SUBBU

Funcionario de la Sección (OI)

(Sección C.P.V.)

Ministerio de Relaciones Exteriores

Nueva Delhi

Se anexa certificación No. 1829/2005 de la Embajada de Colombia
en Nueva Delhi, por la cual se certifica la firma anterior del Señor
Sankara Subbu de la oficina regional del Ministerio de Relaciones
Exteriores de India.

Dado en Nueva Delhi el 09 de Agosto de 2005 y firmada por Olga Bola.
Pagados los Impuestos de Timbre y Derechos Consulares

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de
Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá
D.C. bajo el número **471943** con fecha del **27 de Septiembre** de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación

DVZ/ID-7119/WPCL002G/COLO 12092-841-002-2

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

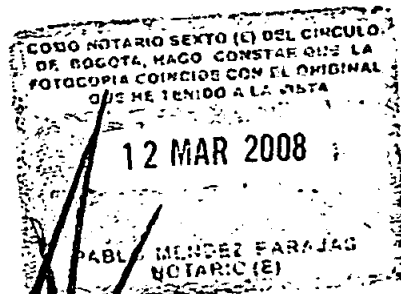
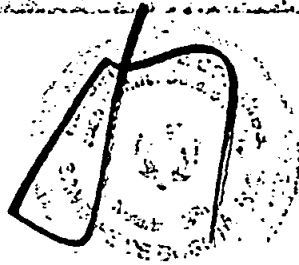
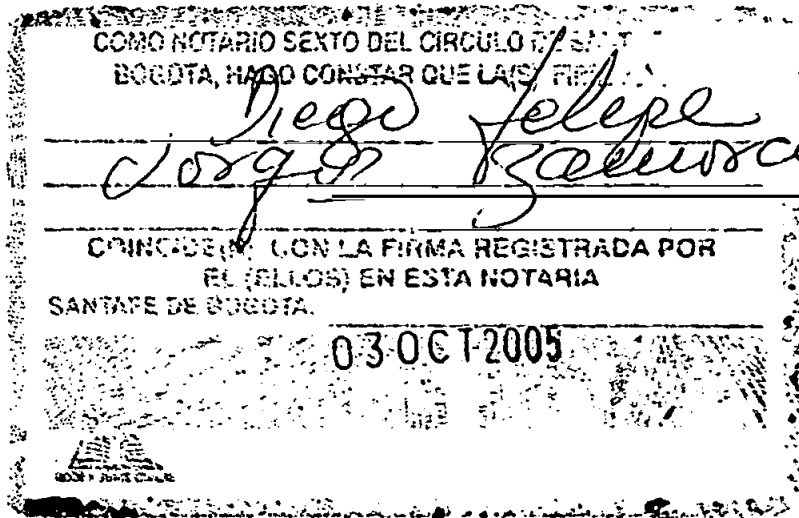
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT -3 P 1:52

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

164932
Diego Vargas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 March 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/026156 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/7068 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)

(74) Agents: CURTIS, Philip, Anthony et al.; A.A. Thornton
& Co., 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2006/003229

(22) International Filing Date: 31 August 2006 (31.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1057/MUM/2005 31 August 2005 (31.08.2005) IN

(71) Applicant (for all designated States except US): CIPLA
LIMITED [IN/IN]; 289 Bellasis Road, Mumbai Central,
Mumbai-400 008 (IN).

(71) Applicant (for MW only): CURTIS, Philip, Anthony
[GB/GB]; A.A. Thornton & Co, 235 High Holborn,
London WC1V 7LE (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LULLA, Amar
[IN/IN]; 131 Maker Towers "L", 13th floor, Cuffe Parade,
Colaba, Mumbai-400 005, Maharashtra (IN). MAL-
HOTRA, Geeta [IN/IN]; 4 Anderson House, Opposite
Mazgaon Post Office, Mazgaon, Mumbai-400 010, Maha-
rashtra (IN).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATIONS CONTAINING LAMIVUDINE, STAVUDINE AND NEVIRAPINE

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 50-170 mg nevirapine for paediatric treatment of viral infections. One particularly preferred composition comprises a tablet containing 12mg stavudine, 60mg lamivudine and 100mg nevirapine. Another particularly preferred composition comprises a second tablet containing 6mg stavudine, 30mg lamivudine and 500mg nevirapine. These compositions are suitable for treating children having a body weight from 5 to 30kg.

WO 2007/026156 A1

PHARMACEUTICAL COMBINATIONS CONTAINING LAMIVUDINE, STAVUDINE AND
NEVIRAPINE

5 *Technical field*

The present invention relates to a pharmaceutical composition and a method of inhibiting human immunodeficiency virus (HIV) comprising the preparation and administration of a homogenous combination of lamivudine, stavudine and nevirapine to an HIV infected patient in an amount which achieves antiviral efficacy.

10

Background and prior art

A retrovirus designed human immunodeficiency virus (HIV) is the etiological agent of the complex disease that includes progressive destruction of the immune system (acquired immune deficiency syndrome or AIDS) and degeneration of the central and peripheral nervous system.

15

A common feature of retrovirus replication is the extensive post-translation processing of precursor polypeptides by a virally encoded protease to generate mature viral proteins required for virus assembly and function. Inhibition of this processing prevents the production of normally infectious virus. Literature reports that genetic inactivation of the HIV encoded protease resulted in the production of
20 immature, non-infectious virus particles. These results indicate that inhibition of the HIV protease represents a viable method for the treatment of AIDS and the prevention or treatment of infection by HIV.

Nucleotide sequencing of HIV shows the presence of a *Dol* gene in one open reading frame [as reported in 'Nature', 313,277(1985) by Ratner, L. et al]. Amino acid sequence homology provides evidence that
25 the *Dol* sequence encodes reverse transcriptase, an endonuclease and an HIV protease [Toh, H. et al., EMBO J., 4,1267(1985); Power, M. D. et al., Science, 231,1567 (1986); Pearl, L.H. et al., Nature, 329,351(1987)].

US6486183 relates to the field of antivirals and in particular to HIV reverse transcriptase inhibitors and
30 provides novel compounds, pharmaceutical compositions comprising these compounds and methods for the inhibition of HIV employing them.

WO2004087169 relates to an invention which provides for a pharmaceutical composition useful for the treatment or prophylaxis of viral infections comprising nevirapine and at least one antiviral active

compound, wherein Base is selected from the group consisting of thymine, cytosine, adenine, guanine, inosine, uracil, 5-ethyluracil and 2,6-diaminopurine, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, an example of such antiviral active compound being alovudine.

- 5 Lamivudine has proven antiviral activity against human immunodeficiency virus (HIV) and other viruses such as hepatitis B. Lamivudine is commercially available from *Glaxo Wellcome Inc* under trade name EPIVIR. Lamivudine and its use against HIV are described in WO 91/17159 and EP 0382526. Crystalline forms of lamivudine are described in WO 92/21676. Combinations of lamivudine with other reverse transcriptase inhibitors, in particular zidovudine, are described in, for example, WO 92/20344, WO 10 98/18477, and WO99/55372.

US5047407 discloses (2R, cis)-4-amino-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5yl)-(1H)-pyrimidin-2-one (Epivir - RTM, Lamivudine) and its use in the treatment and prophylaxis of viral infections. Lamivudine has proven antiviral activity against HIV and other viruses such as HBV.

15

Stavudine, a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, and its preparation are disclosed, for example, in US4978655. It is known that stavudine is effective in the treatment of infections caused by retroviruses such as murine leukemia virus and human immunodeficiency virus, i.e. HIV; HTLV III/LAV virus (the AIDS virus).

20

Stavudine is commercially available from *Bristol Myers Squibb Co.* under the trademark ZeritTM for treatment of HIV as described in US 4978655. Methods of preparation of Stavudine are also described in, for example, AU8519701, WO02/20538, US2001039342 and WO01/77103.

- 25 The formulations containing stavudine are further described in, for example, US2002002147, WO017/4329, FR2794752 and AU4959101.

Nevirapine is commercially available from *Boehringer Ingelheim* under the trademark Viramune for treatment of HIV as described in US 6172059 and US6255481 and in WO02/092095. The earliest known 30 synthesis of nevirapine, by Hargrave et al, is described in US 5366972.

Another patent EA4767 relates to a combination useful for the treatment of viral infections comprising at least one compound wherein the nucleoside analogue is chosen from zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine or lamivudine and the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor is chosen from nevirapine,

delavirdine or efavirenz and wherein the protease inhibitor is chosen from indinavir, nelfinavir, saquinavir or ritonavir. It also deals with a method for the treatment of viral infections comprising administering a therapeutically effective amount of a compound to a subject suffering from an HIV infection.

5

One substantial and persistent problem in the treatment of AIDS has been the ability of the HIV virus to develop resistance to the individual therapeutic agents employed to treat the disease. Thus, a need remains for an efficacious and long lasting therapy for AIDS which lowers HIV viral levels of patients to undetectable levels and raises CD4 cell counts for prolonged periods of time without the development of

10 resistance.

It is an object of the present invention to provide a pharmaceutical composition, which, inter alia, will assist in inhibiting the human immunodeficiency virus (HIV).

15 The present invention relates to pharmaceutical compositions for treating human immunodeficiency virus (HIV) infections.

Object

An object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition comprising at least two
20 nucleoside reverse transcriptase inhibitors or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, combined together for co-administration with at least one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof in a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

A further object of the present invention is to provide a method for the manufacture of the pharmaceutical
25 composition according to the present invention.

A further object of the present invention is to provide a combination therapy as a method to enhance the effectiveness in treating AIDS and to preclude the development of resistance to individual therapeutic agents.

30

Yet another object of the present invention is to provide a method for treating, reversing, reducing or inhibiting retroviral infections, in particular HIV infections in a human, which includes administering to a mammal a safe and effective amount of the pharmaceutical composition as set out herein.

Yet another object of the present invention, use of a composition for the treatment of viral infections, particularly retroviral infections, which may include human immunodeficiency virus (HIV) infections.

Summary

The present invention provides a pharmaceutical composition comprising at least two nucleoside reverse transcriptase inhibitors ("NRTI") or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof combined together for co-administration with at least one maturation inhibitor, antisense compound and/or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (nNRTI) or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof in a pharmaceutical acceptable carrier or excipient.

- 10 According to the present invention there is also provided a method of manufacturing a pharmaceutical composition comprising combining at least two NRTIs or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof together with at least one maturation inhibitor, antisense compound and/or nNRTI or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 15 According to the present invention there is also provided combination therapy as a method to enhance the effectiveness in treating AIDS and to preclude the development of resistance to individual therapeutic agents.

Description

- 20 In the present invention, two or more NRTIs or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof are combined together for co-administration with at least one maturation inhibitor, antisense compound and/or nNRTI or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. This combination therapy is a method to enhance the effectiveness in treating AIDS and to preclude the development of resistance to individual therapeutic agents.

25

- The NRTIs are preferably selected from at least two of Abacavir Sulfate, Didanosine, Emtricitabine, Lamivudine, Stavudine, Tenofovir disoproxil fumarate, Zalcitabine, Amdoxovir, Elvucitabine, GS-7340, INK-20 (thioether phospholipid formulation of AZT), MIV-310, MIV-210, Racivir, Reverset, Zidovudine, SPD-754, BCH-13520, BCH-10618 or pharmaceutically acceptable salts, esters or prodrugs thereof. Most preferably the NRTIs include Lamivudine and stavudine, or pharmaceutically acceptable salts, esters or prodrugs thereof.
- 30

The further antiviral agent may be selected from the group of the maturation inhibitors, antisense compounds or nNRTIs. Examples of further antivirals include PA-457, KPC-2, HGTV-43, Delavirdine,

5

Efavirenz, (+)-Calanolide A and B, Capravirine, nevirapine, GW-695634, MIV-150, MV026048, NV-05, R-278474, RS-1588, TMC-120/125, TMC-125, UC-781, YM-215389 or pharmaceutically acceptable salts, esters or prodrugs thereof. Most preferably the further antiviral agent is nevirapine or pharmaceutically acceptable salts, esters or prodrugs thereof.

5

It will be appreciated that the pharmaceutical combinations according to the invention may be combined with further active ingredients.

Examples of such further active ingredients are acyclic nucleosides such as acyclovir, ganciclovir;

- 10 interferons such as alpha-, beta- and gamma-interferon; glucuronation inhibitors such as probenecid; nucleoside transport inhibitors such as dipyridamole; immunomodulators such as interleukin II (IL2) and granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), erythropoietin, amphotericin, thymomodulin, thymopentin, foscarnet, glycosylation inhibitors such as 2-deoxy-D-glucose, castanospermine, 1-deoxynojirimycin; and inhibitors of HIV binding to CD4 receptors such as soluble CD4, CD4 fragments,
- 15 CD4-hybrid molecules and inhibitors of the HIV aspartyl protease such as L-735, 524.

HIV causes a variety of clinical conditions including acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and chronic neurological disorders. Single drug treatment regimens typically require long term treatment increasing the evidence of unwanted side effects. Moreover, single drug therapies are particularly

- 20 vulnerable to mutation in the HIV runs, leading to drug resistant variants of HIV.

Multiple drug regimes dramatically improve the treatment of HIV infected patients. This is because one drug will usually cancel out mutations against other drugs. Multiple drug therapies even inhibit replication of HIV viruses for a period of time sufficient to eliminate HIV from the body.

25

The success of modern multiple drug treatments for HIV often requires strict compliance with a complex treatment regimen that can require the administration of many different drugs per day, administered at precisely times intervals with careful attention to diet. Patient non-compliance is a well-known problem accompanying such complex treatment regimens. Patient non-compliance is an important problem in the

30 treatment of HIV because such non-compliance may lead to the emergence of multiple drug resistant strains of HIV.

This combination therapy in accordance with the invention provides a method to enhance the effectiveness in treating AIDS and to preclude the development of resistance to the individual therapeutic agents.

- 5 in general, during alternation therapy, an effective dosage of each agent is administered serially, whereas in combination therapy, an effective dosage of two or more agents are administered together. The dosages will depend on such factors as absorption, biodistribution, metabolism and excretion rates for each drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular
- 10 subject, specific dosage regimens and schedules should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions. Examples of suitable dosage ranges for nevirapine, preferably 3'-deoxy- 3'-fluorothymidine, further NRTIs and other antivirals can be found in the scientific literature. Many examples of suitable dosage ranges for other compounds described herein are also found in the public
- 15 literature or can be identified using known procedures. These dosage ranges can be modified as desired to achieve a desired result.

The compositions according to the invention may be administered as often as necessary to achieve the desired therapeutic effect. In practice, the compositions may be administered, for example, once, twice,

20 three times or four times per day; other they may be administered less than once per day, for example once every two days or once per week.

The active ingredients can be administered orally in solid dosage forms, such as capsules, tablets and powders, or in liquid dosage forms, such as elixirs, syrups and suspensions. According to the invention, a

25 pharmaceutical composition may include in combination Lamivudine, Stavudine and nevirapine, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof as a solid oral dosage form, preferably as a tablet.

The dosage form according to the invention is preferably a dispersible dosage form. Dispersible tablets rapidly disintegrate in cold water (i.e. water of a temperature from about 5°C to about 30°C) to produce a

30 suspension suitable for ingestion. Dispersible tablets have a number of advantages, in particular, they are easy to administer in paediatric applications, and they are easy to manufacture and store. Therefore, the dosage form preferably includes a disintegrant.

The formulations may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. Pharmaceutical formulation suitable for oral administration may conveniently be presented as discrete units such as capsules, including soft gelatin capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient (s); as a powder or granules. Tablets and capsules for oral administration may contain conventional excipients such as binding agents, fillers, lubricants, disintegrants, or wetting agents. The tablets may be coated according to methods well known in the art.

The combination therapy may include a weight ratio of nevirapine to Lamivudine ranging from about 6:3 to 4:3, most preferably about 5:3; and the weight ratio of Lamivudine to Stavudine is preferably about 6:1 to 4:1, most preferably about 5:1.

In these embodiments, a pharmaceutically acceptable salt or ester can be substituted for any one or more of the compounds per se. In yet another aspect of these methods, the weight ratio of Nevirapine to Lamivudine and Stavudine can be any one of the weight ratios set forth above.

15

Exemplifying the invention is a method of preventing infection by HIV, or of treating infection by HIV, or of preventing or treating AIDS, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of the compositions described above.

- 20 Further exemplifying this invention is the use of Nevirapine and two or more antiretroviral agents selected from nucleoside reverse transcriptase inhibitors such as Stavudine, Lamivudine, Zidovudine or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in the preparation of a medicament for the treatment of infection by HIV and/or for the treatment of AIDS which comprises an effective amount of above mentioned antiretroviral agents or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, together or separately.
- 25 Additionally, the present invention includes a process for making a pharmaceutical composition comprising combination of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors as mentioned above and a pharmaceutically acceptable carrier.

More specifically exemplifying the invention is a pharmaceutical composition comprising nevirapine, Stavudine and Lamivudine, and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier.

Lamivudine (also known as 3TC) is a synthetic analogue, chemically known as (2R-cis)-4-Amino-1- [2-(hydroxymethyl) 1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinone. Lamivudine has also been referred to as (-)-1-

[(2R, 5S) 2-(Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl] cystosine, (Hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl] cystosine.

It has been found that Lamivudine exhibits unexpected advantages when used in combination with known inhibitors of HIV replication. In particular, lamivudine shows a better antiviral effect when used in combination with Stavudine.

Stavudine chemically known as (3'-deoxythymidin-2'-ene(3'-deoxy-2',3'-didehydrothymidine), is the synthetic thymidine nucleoside, now well established as an important and useful chemotherapeutic agent for the therapeutic treatment of patients infected with retroviruses.

The chemical name for nevirapine is 11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido [3,2-b : 2', 3'-e] [1, 4] diazepin-6-one. Nevirapine is an HIV-1 specific, non-nucleoside, reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). Nevirapine is used for treatment of HIV. It is reported to inhibit reproduction of HIV in the body. Nevirapine is used in conjunction with other retroviral agents.

Interestingly, it has been found that nevirapine when used in antiretroviral regimens that include nucleoside reverse transcriptase inhibitors like lamivudine and stavudine has been found to be very effective.

By means of the pharmaceutical composition in accordance with the invention treatment regimens for HIV and other viruses can be simplified with the goal of enhancing patient compliance by providing a simplified dosage therapy containing a combination of pharmaceutically acceptable amounts of Lamivudine, Stavudine and Nevirapine or pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

The phrase 'pharmaceutically acceptable derivative' as used herein is intended to any pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, solvent, ester or salt of such ester, or any other compound or mixture which, upon administration to the recipient, is capable of providing (directly or indirectly) the intended active ingredient or any active metabolite or residue thereof.

In the most preferred embodiment, the pharmaceutical composition of the invention employs a combination safe and therapeutically effective amount of two or more therapeutically active agents viz. safe and therapeutically effective amounts of Nevirapine, or 11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido [3,2-b : 2', 3'-e] [1, 4] diazepin-6-one and its pharmaceutically acceptable salts, solvents and

derivatives thereof, a safe and therapeutically effective amounts (-) 2', 3'-dioxy, 3'-thyacytidine (Lamivudine) or its pharmaceutically acceptable salts, solvents and derivatives thereof, a safe and therapeutically effective amounts of Stavudine, (3'-deoxythymidin-2'-ene(3'-deoxy-2',3'-didehydrothymidine), or its pharmaceutically acceptable salts, solvents and derivatives thereof along with
5 a safe and effective amount of pharmaceutically acceptable excipients to maintain the composition's homogeneity prior to tablet compression.

The pharmaceutical composition of the present invention conveniently allows administration of a pharmaceutical kit containing three active compounds in tablet dosage forms containing specific dosage
10 ranges for each compound.

- Lamivudine of about 100-300 mg per unit dosage form
- Stavudine of about 30 -100 mg per unit dosage form
- Nevirapine of about 150 - 400mg per unit dosage form.

15 According to the present invention, the pharmaceutical composition is for paediatric use and dosage regimen is accordingly adjusted. Dosage ranges for each compound for paediatric use is advantageously in the following range:

- Lamivudine of about 10-120 mg more preferably about 60mg per unit dosage form
- Stavudine of about 1 - 30 mg more preferably about 12mg per unit dosage form
- 20 - Nevirapine of about 25 - 170 mg, more preferably 50 - 170 mg, more preferably about 100mg per unit dosage form.

Therefore, according to another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising lamivudine, stavudine, and nevirapine, or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof,
25 for separate, simultaneous or sequential administration, comprising 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine.

Preferably, the pharmaceutical composition comprises 10-100 mg lamivudine, 1-25 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine.

30

Preferably, the wt% of nevirapine in the composition is from 0.75 to 2.0 times, more preferably 0.75 to 1.5 times, the wt% of lamivudine in the composition. Preferably, the wt% of lamivudine in the composition is from 2 to 6 times, the wt% of stavudine in the composition.

The pharmaceutical composition is most preferably a single unit dosage form containing said lamivudine, stavudine and nevirapine. The dosage form is desirably a solid oral dosage form.

One particularly preferred composition comprises a tablet containing 12mg stavudine, 60mg lamivudine
5 and 100mg nevirapine. This is referred to as tablet 1 in the table below.

Another particularly preferred composition comprises a second tablet containing 6mg stavudine, 30mg lamivudine and 50mg nevirapine. This is referred to as tablet 2 in the table below.

- 10 This composition is particularly useful for paediatric use i.e for treating human under the age of 16 years. The preferred dosage depends on the body weight of the child to be treated. The following dosages are most suitable:

Body Weight/kg	Stavudine/mg	lamivudine/mg	Nevirapine/mg	Number of Tablet 1	Number of Tablet 2
3-5	3	15	25		0.5
6-7	6	30	50		1
8-9	9	45	75		1.5
10-14	12	60	100	1	
15-19	15	75	125		2.5
20-24	18	90	150	1.5	3
25-29	24	120	200	2	

15

Compatibility was another aspect which had to be sorted for these 3 drugs. Study was designed so as to evaluate the physico-chemical parameters of these three drugs. Each active ingredients was homogeneously mixed with the other and after a period of four weeks exposure to 25°C/60% RH & 40°C/75% RH, this mixture was analysed.

20

The details are enclosed below:

Ingredient	Appearance		Impurities	
	Initial	End of study	Initial	End of study
Lamivudine + Nevirapine	White	White	0.54%	0.58%

Lamivudine + Stavudine	White	Brown	0.87%	1.25%
Stavudine + Nevirapine	White	Brown	0.95%	1.97%
Lamivudine + Nevirapine + stavudine	White	Brown	1.28%	12.35%

Lamivudine was compatible with Nevirapine but not with Stavudine. Similarly, stavudine was incompatible with nevirapine.

- 5 Incompatibility with Lamivudine & Nevirapine can be avoided by separating stavudine from the other two drugs by one of the following ways
- i. Coating of Stavudine or Stavudine granules by suitable film forming polymers & adding to granules at lubrication stage
 - ii. By employing bilayer/trilayer design for the tablets

10

The tablet according to the present invention may be prepared by using standard methods of tablet manufacture i.e. wet granulation or direct compression. Coating techniques for the stavudine granules employs methods and equipments which are extensively documented in literature.

- 15 The formulation may further comprise binders, diluents, disintegrants, glidants, lubricants and artificial colours. The binders are usually used the ranges of 0.5 to 25%, disintegrants in the range of 0.5 - 25%, lubricants in the range of 0.25% - 10%.

A tablet may also contain some pharmaceutically acceptable fillers as excipients. Examples of suitable
20 fillers/diluents are starch and derivatives, lactose, mannitol, sucrose, glucose, Sorbitol, calcium phosphates, maltodextrins, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycols, microcrystalline cellulose, etc.

The tablets according to the present invention may also contain other excipients like binders (microcrystalline cellulose, starches, polyvinylpyrrolidone and the like), disintegrants (microcrystalline
25 cellulose, sodium starch glycolate, starch, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, etc.), lubricants (talc, Magnesium stearate, colloidal silica and the like), flavouring or colouring agents.

i. Option I

30 Stavudine API as a powder or in form of granules may be coated using suitable film forming polymers such as HPMC, HPMCP, Na-CMC, HPC, PVA, PVP, acrylates such as Eudragit to E-100, L-100, L10055, HPMC acetyl succinate, Xanthan gum etc.

Coated Stavudine may be blended with granules of Lamivudine & Nevirapine along with lubricants & compressed using suitable tooling.

ii. Option II

- 5 a. To manufacture bilayered tablet or trilayered where in stavudine is incorporated as one of the layer & lamivudine & Nevirapine in the 2nd layer or as a trilayered tablet where in Stavudine layer & lamivudine & Nevirapine layer separated totally by an inert layer.
- 10 b. Tablet in a tablet is another option available where in Stavudine layer constitutes inner tablet which may be film coated or uncoated

Therefore, in a preferred embodiment, a barrier is provided between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.

- 15 In one preferred embodiment, said stavudine is provided in the form of particles coated with a material to prevent contact between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.

In another preferred embodiment the pharmaceutical composition comprises two layers, wherein the first layer contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier,
20 and the second layer contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

In another preferred embodiment the pharmaceutical composition comprises three layers, wherein the first layer contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, the second layer contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable
25 carrier, and the third layer is an inert layer containing at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the third layer is disposed between the first and second layers.

In another preferred embodiment the pharmaceutical composition comprises a core and an outer layer surrounding the core, wherein the core contains said nevirapine and lamivudine in combination with a
30 pharmaceutically acceptable carrier, and outer layer contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

In another preferred embodiment the pharmaceutical composition comprises a core and an outer layer surrounding the core, wherein the core contains said stavudine in combination with a pharmaceutically

acceptable carrier, and outer layer contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

According to another aspect of the invention there is provided the use of a lamivudine, nevirapine and stavudine in the manufacture of a medicament for treatment of a viral infection in a human, wherein said medicament contains 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine.

The viral infection may be a retroviral infection, such as HIV infection.

10 According to another aspect of the invention, there is provided a method of treating a viral infection in a human, comprising administering to a human in need thereof an amount of a medicament containing 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine at therapeutically acceptable intervals.

According to another aspect of the invention, there is provided a method of making a pharmaceutical composition comprising combining 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine with a pharmaceutically acceptable carrier.

In one aspect, the invention provides a way of providing a single, stable, oral dosage form comprising stavudine, lamivudine and nevirapine.

20

According to another aspect of the invention there is provide a pharmaceutical composition in the form of an oral dosage form comprising stavudine, lamivudine and nevirapine, wherein the lamivudine and nevirapine are provided in one layer of the oral dosage form, and the stavudine is provided in a separate layer. The dosage form can be provided in the bilayer or trilayer form described above, and may be made by the methods described above.

According to another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition in the form of an oral dosage form comprising stavudine, lamivudine and nevirapine, wherein said stavudine is provided in the form of particles coated with a material to prevent contact between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.

30

The following examples are for the purpose of illustration of the invention only and are not intended in any way to limit the scope of the present invention.

23

Examples 1 :

Ingredients	Qty (mg/tablet)
Stavudine	12.00
HPMC	3.00
Talc	1.00
Purified water	q.s.
Nevirapine	100.00
Lamivudine	60
Microcrystalline cellulose(Avicel PH 101)	237.50
Sodium starch glycollate	25.00
Starch	10.00
Sodium starch glycollate	10.00
Magnesium stearate	7.50

5

Examples 2 :

Ingredients	Qty (mg/tablet)
Stavudine	12.00
HPC-L	2.00
Propylene glycol	0.2
Purified water	q.s.
Nevirapine	100.00
Lamivudine	60
Microcrystalline cellulose(Avicel PH 101)	237.50
Sodium starch glycollate	25.00
Starch	10.00
Sodium starch glycollate	10.00
Magnesium stearate	7.50

24

WO 2007/026156

PCT/GB2006/003229

15

Examples 3 :

Ingredients	Qty (mg/tablet)
Stavudine	12.0
Eudragit L100	7.0
Dibutyl phthalate	0.7
Isopropyl alcohol	q.s.
Purified water	q.s.
Nevirapine	100.00
Lamivudine	60
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101)	237.50
Sodium starch glycolate	25.00
Starch	10.00
Sodium starch glycolate	10.00
Magnesium stearate	7.50

26

Examples :

1. Trilayered :

Ingredients	Qty (mg/tablet)
Part I	
Lamivudine	60.00
Nevirapine	100.00
Microcrystalline cellulose	73.00
Starch	6.00
Sodium Starch glycollate	8.00
Talc	1.00
Magnesium Stearate	2.00
Purified water	q.s.
	250.00
Part II	
Microcrystalline cellulose	69.95
Starch	4.00
Sodium Starch glycollate	4.00
Colourant	0.05
Purified water	q.s.
Talc	1.00
Magnesium stearate	1.00
	80.00
Part III	
Stavudine	12.00
Mannitol	81.0
Hydroxypropyl cellulose	4.00
Aerosil	0.6
Talc	1.2
Magnesium Stearate	1.2
	100.00
Total	430.0 mg

2. Bilayered.

Ingredients	Qty(mg/tablet)
Part - I	
Lamivudine	60.00
Nevirapine	100.00
Microcrystalline cellulose	94.95
Starch	8.00
Sodium starch glycolate	10.00
colourant	0.05
Talc	3.00
Magnesium stearate	4.00
Purified water	q.s
Part - II	
Stavudine	12.00
Mannitol	81.00
Hydroxypropyl cellulose	4.00
Colloidal silicon dioxide	0.60
Talc	1.20
Magnesium stearate	1.20
Total	380.00

5 b) Tablet in Tablet :

Ingredients	Qty (mg/tablet)
Tablet I	
Stavudine	12.00
Mannitol	63.95
Hydroxypropyl cellulose	5.00
Aerosil	0.5
Talc	1.0
Magnesium stearate	2.5
Colourant	0.05

27

WO 2007/026156

PCT/GB2006/003229

18

	85.00
Tablet II	
Lamivudine	60.00
Nevirapine	100.00
Microcrystalline cellulose	167.00
Starch	6.00
Sodium starch glycollate	8.0
Purified water	q.s.
Talc	1.0
Magnesium stearate	3.0
	345.00

CLAIMS:

1. A pharmaceutical composition comprising lamivudine, stavudine, and nevirapine, or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof, for separate, simultaneous or sequential
5 administration, comprising 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1, comprising 10-100 mg lamivudine, 1-25 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine.
- 10 3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, comprising 60 mg lamivudine, 12 mg stavudine and 100 mg nevirapine.
4. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, comprising 30 mg lamivudine, 6 mg stavudine and 50 mg nevirapine
- 15 5. A pharmaceutical composition according to any preceding claim, wherein the wt% of nevirapine in the composition is from times 0.75 to 2.0 times the wt% of lamivudine in the composition.
6. A pharmaceutical composition according to any preceding claim, wherein the wt% of lamivudine
20 in the composition is from times 2 to 6 times the wt% of stavudine in the composition:
7. A pharmaceutical composition according to any preceding claim, comprising a single unit dosage form containing said lamivudine, stavudine and nevirapine.
- 25 8. A pharmaceutical composition according to claim 7, wherein said dosage form is an oral dosage form.
9. A pharmaceutical composition according to claim 7 or 8, wherein said dosage form is a solid dosage form.
- 30 10. A pharmaceutical composition according to claim 7, 8 or 9, wherein a barrier is provided between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.

11. A pharmaceutical composition according to claim 7, 8, 9 or 10, wherein said stavudine is provided in the form of particles coated with a material to prevent contact between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.
- 5 12. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 10, comprising two layers, wherein the first layer contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, and the second layer contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 10 13. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 10, comprising three layers, wherein the first layer contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, the second layer contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, and the third layer is an inert layer containing at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the third layer is disposed between the first and second layers.
- 15 14. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 10, comprising a core and an outer layer surrounding the core, wherein the core contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, and outer layer contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 20 15. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 10, comprising a core and an outer layer surrounding the core, wherein the core contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, and outer layer contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 25 16. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 15, wherein said dosage form is a dispersible dosage form.
17. The use of a lamivudine, nevirapine and stavudine in the manufacture of a medicament for
30 treatment of a viral infection in a human, wherein said medicament contains 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine.
18. The use according to claim 17, to treat a human under 16 years old.

19. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 3 to under 6 kg, wherein the medicament contains 2 to 4mg stavudine, 10 to 20mg lamivudine and 20 to 30mg nevirapine, preferably 3mg stavudine, 15mg lamivudine and 25mg nevirapine.
- 5
20. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 6 to under 8 kg, wherein the medicament contains 5 to 7mg stavudine, 20 to 40mg lamivudine and 40 to 60mg nevirapine, preferably 6mg stavudine, 30mg lamivudine and 50mg nevirapine.
- 10
21. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 8 to under 10 kg, wherein the medicament contains 8 to 10mg stavudine, 35 to 55mg lamivudine and 65 to 85mg nevirapine, preferably 9mg stavudine, 45mg lamivudine and 75mg nevirapine.
- 15
22. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 10 to under 15 kg, wherein the medicament contains 11 to 13mg stavudine, 50 to 70mg lamivudine and 90 to 110mg nevirapine, preferably 12mg stavudine, 60mg lamivudine and 100mg nevirapine.
- 20
23. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 15 to under 20 kg, wherein the medicament contains 14 to 16mg stavudine, 65 to 85mg lamivudine and 115 to 135mg nevirapine, preferably 15mg stavudine, 75mg lamivudine and 125mg nevirapine.
- 25
24. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 20 to under 29 kg, wherein the medicament contains 17 to 19mg stavudine, 80 to 100mg lamivudine and 140 to 160mg nevirapine, preferably 18mg stavudine, 90mg lamivudine and 150mg nevirapine.
- 30
25. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 25-29 kg, wherein the medicament contains 23 to 25mg stavudine, 110 to 130mg lamivudine and 190 to 210mg nevirapine, preferably 24mg stavudine, 120mg lamivudine and 200mg nevirapine.

26. The use according to any of claims claim 17 to 25, wherein the viral infection is a retroviral infection.
- 5 27. The use according to any of claims 17 to 26, wherein the viral infection is a HIV infection.
28. A method of treating a viral infection in a human, comprising administering to a human in need thereof an amount of a medicament containing 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 50-170 mg nevirapine at therapeutically acceptable intervals.
- 10 29. A method according to claim 28, wherein the viral infection is a retroviral infection.
30. A method according to claim 28 or 29, wherein the viral infection is a HIV infection.
- 15 31. A method according to claim 28, 29 or 30, wherein the human is less than 16 years old.
32. A method of making a pharmaceutical composition comprising combining 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 20 33. A method according to claim 32, comprising providing a pharmaceutically acceptable barrier between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.
34. A method of making a bilayer pharmaceutical dosage form, comprising combining 10-120 mg lamivudine and 25-170 mg nevirapine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a first layer, and
25 combining 1-30 mg stavudine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a second layer, and combining said first and second layers to form said dosage form.
35. A method of making a trilayer pharmaceutical dosage form, comprising combining 10-120 mg lamivudine and 25-170 mg nevirapine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a first layer,
30 combining 1-30 mg stavudine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a second layer, forming a third layer comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient, and combining said first, second and third layers to form said dosage form in which said third layer is disposed between the first and second layers.

36. A method of making a pharmaceutical composition, comprising combining 10-120 mg lamivudine and 25-170 mg nevirapine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a core, combining 1-30 mg stavudine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a first layer on said core.
- 5 37. A method of making a pharmaceutical composition, comprising combining 1-30 mg stavudine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a core, and combining 10-120 mg lamivudine and 25-170 mg nevirapine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a first layer on said core.
- 10 38. A method according to claim 36 or 37, wherein a pharmaceutically acceptable barrier layer is provided between the core and said first layer.
39. A pharmaceutical composition in the form of an oral dosage form comprising stavudine, lamivudine and nevirapine, wherein the lamivudine and nevirapine are provided in one layer of the oral
- 15 dosage form, and the stavudine is provided in a separate layer.
40. A pharmaceutical composition in the form of an oral dosage form comprising stavudine, lamivudine and nevirapine, wherein said stavudine is provided in the form of particles coated with a material to prevent contact between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.

3A

La secuenciación del nucleótido del VIH muestra la presencia de un gen *Dol* en una estructura de lectura abierta [como se reporta en "*Nature*", 313,277 (1985) by Ratner, L. et al]. La homología de la secuencia de aminoácido suministra evidencia
5 de que la secuencia *Dol* codifica la transcriptasa inversa, una endonucleasa y una proteasa del VIH [Toh, H, et al., *EMBO J.*, 4,1267 (1985); *Power*, M.D. et al., *Science*, 231,1567 (1986); *Pearl*, L.H. et al., *Nature* 329,351 (1987)].

La US6486183 se relaciona con el campo de los antivirales y en particular con los
10 inhibidores de transcriptasa inversa de VIH y suministra compuestos novedosos. Composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para la inhibición del VIH que los emplea.

La WO2004087169 se relaciona con una invención que suministra una
15 composición farmacéutica útil para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales que comprenden nevirapina y por lo menos un compuesto antiviral activo, en donde la BASE se selecciona del grupo que consiste de timina, citosina, adenina, guanina, inosina, uracilo, 5-etiluracilo y 2,6-diaminapurina, o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éstos, un ejemplo de tal compuesto
20 activo antiviral es la alovudina.

La lamivudina ha probado actividad antiviral contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros virus tales como el de la hepatitis B. La lamivudina está comercialmente disponible de *Glaxo Wellcome Inc* bajo el nombre comercial
25 EPIVIR. La lamivudina y su uso contra el VIH se describen en la WO91/17159 y la EP 0382526. Las formas cristalinas de lamivudina se describen en la WO 92/21676. Las combinaciones de lamivudina con otros inhibidores de transcriptasa

inversa, en particular zidovudina, se describen en, por ejemplo, la WO 92/20344, WO 98/18477, y WO 99/55372.

La US5047407 describe (2R, cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il)-
5 (1H)-pirimidin-2-ona (Epivir-RTM, Lamivudina) y sus uso en el tratamiento y la
profilaxis de infecciones virales. La lamivudina a probado actividad antiviral contra
el VIH y otros virus tales como el VBH.

La estavudina, un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido y su
10 preparación se describe, por ejemplo, en la US4978655. Es conocido la
estavudina es efectiva en el tratamiento de infecciones causadas por retrovirus
tales como el virus de la leucemia de murino y el virus de la inmunodeficiencia
humana, es decir, el virus VIH; VTLH III/VAL (el virus del SIDA).

15 La estavudina está comercialmente disponible de *Bristol Myers Squibb Co.* bajo el
nombre comercial ZeritTM para tratamiento del VIH como se describen en la
US4978655. Los métodos de preparación de Estavudina también se describen en,
por ejemplo, el AU8519701, WO02/20538, US2001039342 y WO01/77103.

20 Las formulaciones que contienen estavudina se describen en, por ejemplo, la
US2002002147, WO017/4329, FR2794752 y AU4959101.

La nevirapina está comercialmente disponible de *Boehringer Ingelheim* bajo el
nombre comercial Viramune para el tratamiento del VIH como se describen en la
25 US 6172059 y la US5255481 y la WO02/092095. La síntesis más activa conocida
de la nevirapina, por Hargrave et al, se describió en la US 5366972.

36

Otra patente la EA4767 se relaciona con una combinación útil para el tratamiento de infecciones virales que comprenden por lo menos un compuesto en donde el análogo de nucleósido se escoge de zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina o lamivudina y el inhibidor de transcriptasa inversa de el no nucleósido se escoge de nevirapina, delavirdina o efavirenz y en donde el inhibidor de proteasa se escoge de indinavir, nelfinavir, saquinavir o ritonavir. Este también trata con un método para el tratamiento de infecciones virales que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto a un sujeto que sufre de una infección de VIH.

10

Un problema sustancial y persistente en el tratamiento del SIDA ha sido la capacidad del virus del VIH a desarrollar resistencia a agente terapéuticos individuales empleados para tratar la enfermedad. Así, subsiste la necesidad de una terapia eficaz y de largo plazo para el SIDA que disminuye los niveles virales de VIH de los pacientes a niveles indetectables y eleven los conteos de células CD4 durante periodos prolongados de tiempo sin el desarrollo de resistencia.

15

Es un objeto de la presente invención suministrar una composición farmacéutica, la cual, entre otros, ayudara a inhibir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

20

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas para tratar infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

25

Objeto

Un objeto de la presente invención es suministrar una composición farmacéutica que comprende por lo menos dos inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de éstos, combinados juntos para co-administración con por lo menos un inhibidor de transcriptasa
5 inversa no nucleósido o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de éstos en un portador o excipiente farmacéutico aceptable.

Un objeto adicional de la presente invención es suministrar un método para la elaboración de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente
10 invención.

Un objeto adicional de la presente invención es suministrar una terapia de combinación como un método para mejorar la efectividad para tratar SIDA y para precluir el desarrollo de resistencia a agentes terapéuticos individuales.

15 Aun otro objeto de la presente invención es suministrar un métodos para tratar, reversar, reducir, o inhibir infecciones retrovirales, en particular infecciones de VIH en un humano, que incluye administrar a un mamífero una cantidad segura y efectiva de la composición farmacéutica como se estable aquí.

20 Aun otro objeto de la presente invención, es el uso de una composición para el tratamiento de infecciones virales, particularmente infecciones retrovirales que pueden incluir infecciones con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

25 **Resumen**

38

La presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende por lo menos dos inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido ("NRTI") o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de éstos combinados juntos para la co-administración con por lo menos un inhibidor de maduración, un compuesto
5 contrasentido y/o un inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido (nNRTI) o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de éstos en un portador excipiente farmacéutico aceptable.

De acuerdo con la presente invención subsiste la necesidad de un método para
10 elaborar una composición farmacéutica que comprenda combinar por lo menos dos NRTI o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de éstos junto con por lo menos un inhibidor de maduración, un compuesto contrasentido y/o un nNRTI o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de éstos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15

De acuerdo con la presente invención se suministra una terapia de combinación como un método para mejorar la efectividad para tratar SIDA y precluir el desarrollo de resistencia a agentes terapéuticos individuales.

20 Descripción

En la presente invención, dos o más NRTI o sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de éstos se combinan para la co-administración con por lo menos un inhibidor de maduración, un compuesto contrasentido y/o un nNRTI o sales
25 farmacéuticamente aceptables y ésteres de éstos. Esta terapia de combinación es un método para mejorar la efectividad para tratar el SIDA y precluir el desarrollo de resistencia a gentes terapéuticos individuales.

Los NRTI son preferiblemente seleccionado de por lo menos dos Abacavir sulfato, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Estavudina, Tenofovir disoproxil fumarato, Zalcitabina, Amdoxovir, Elvucitabina, GS-7340, INK-20 (formulación de tioeter fosfolípido de AZT), MIV-310, MIV-210, Racivir, Reverset, Zidovudina, SPD-754, BCH-13520, BCH-10618 o sales farmacéuticamente acéptales, ésteres o prodrogas de éstos. Mas preferiblemente los NRTI incluyen Lamivudina y Estavudina, o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o prodrogas de éstos.

El agente antiviral adicional se puede seleccionar del grupo de inhibidores de maduración, compuestos contrasentidos y los nNRTI. Ejemplos de antivirales adicionales incluyen PA-457, KPC-2, HGTV-43, Delavirdina, Efavirenz, (+)-Calanolida A y B, Capravirina, nevirapina, GW-695634, MIV-150, MV026048, NV-05, R-278474, RS-1588, TMC-120/125, TMC-125, UC-781, YM-215389 y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o prodrogas de éstos. Mas preferiblemente el agente antiviral adicional es nevirapina o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o prodrogas de éstos.

Se apreciara que las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden combinar con ingredientes activos adicionales.

Ejemplos de tales ingredientes activos adicionales son nucleósidos acíclicos tales como aciclovir, ganciclovir; interferones tales como interferón alfa, beta y gama; inhibidores de glucuronación tales como probenecid; inhibidores de transporte de nucleósido tales como dipiridamole; inmunomoduladores tales como interluquina II (IL2) y factor estimulante de colonia de macrófago granuloso (GM-CSF), eritropoietina, ampligen, timodulina, timopentina, foscarnet, inhibidores de

10

glicosilación tales como 2-deoxi-D-glucosa, castanospermina, 1-deoxinojirimicina; e inhibidores de VIH que se unen a los receptores CD4 tales como CD4 soluble, fragmentos de CD4, moléculas híbridas CD4, e inhibidores de aspártico proteasa de VIH tales como L-735, 524.

5

El VIH origina una variedad de condiciones clínicas que incluyen el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y trastornos neurológicos tónicos. Los regímenes de tratamiento con droga única típicamente requieren tratamientos de largo plazo que incrementa la evidencia de efectos colaterales no deseados. Mas aun, las terapias de droga única son particularmente vulnerables a las mutaciones en las corridas de VIH y conducen a variantes de VIH resistentes a la droga.

10

Regímenes de droga múltiples mejoran dramáticamente el tratamiento de pacientes infectados con VIH. Esto es porque una droga usualmente cancelara las mutaciones contra otras drogas. Las terapias de droga múltiples inhiben a una replicación de los virus de VIH durante un periodo de tiempo suficiente para eliminar el VIH del cuerpo.

15

El éxito de los tratamientos de droga múltiples modernos para VIH a menudo requiere cumplimiento estricto con un régimen de tratamiento complejo que puede requerir la administración de muchas diferentes drogas por día, administradas a intervalos de tiempo precisos con atención cuidadosa de la dieta. El no cumplimiento del paciente es un problema bien conocido que acompaña tales regímenes de tratamiento complejos. El no cumplimiento del paciente es un problema importante en el tratamiento del VIH porque el no cumplimiento puede conducir a la emergencia de cepas de VIH resistentes a drogas múltiples.

20

25

41

Esta terapia de combinación de acuerdo con la invención suministra un método para mejorar la efectividad para tratar SIDA y precluir el desarrollo de resistencia de agentes terapéuticos individuales.

- 5 En general, durante la terapia de alternación, una dosis efectiva de cada agente suministra en serie, mientras en una terapia de combinación, una dosis efectiva de dos o más agentes se administran juntos. Las dosis dependerán de factores tales como la absorción, biodistribución, el metabolismo y las tasas de excreción para cada droga así como también otros factores conocidos por aquellos expertos en la
- 10 técnica. Se debe notar que los valores de dosis variaran también con la severidad de la condición hacer aliviada. Se debe entender además que para un sujeto particular, que los regimenes y los programas de dosis específicos se debe ajustar durante el tiempo de acuerdo con al necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las
- 15 composiciones. Ejemplos de rangos de dosis adecuados para nevirapina, preferiblemente 3'-deoxi-3'-fluorotimidina, los NRTI adicionales y otros agentes antivirales se pueden encontrar en la literatura científica. Muchos ejemplos de rangos de dosis adecuados para otros compuestos descritos aquí también se encuentran en la literatura publica o se pueden identificar utilizando
- 20 procedimientos conocidos. Los rangos de dosis se pueden modificar según se desee para lograr el resultado deseado.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden administrar tan a menudo como sea necesario para lograr el efecto terapéutico deseado. En la

25 practica, las composiciones se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces por día; en otras ellas se pueden administrar

12

menos de una vez por día, por ejemplo una vez cada dos días o una vez por semana.

Los ingredientes activos se pueden administrar oralmente en forma de dosis
5 sólidas, tales como cápsulas, tabletas y polvos, o en formas de dosis líquida, tales como elixires, jarabes y suspensiones. De acuerdo con la invención, una composición farmacéutica puede incluir en combinación Lamivudina, Estavudina y nevirapina, o derivados farmacéuticamente aceptables de éstos como una forma de dosis oral sólida, preferiblemente como una tableta.

10

La forma de dosis de acuerdo con la invención es preferiblemente una forma de dosis dispersable. Las tabletas dispersables rápidamente se desintegran en agua fría (es decir, agua a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 30°C) para producir una suspensión adecuada para la
15 inyección. Las tabletas dispersables tienen un número de ventajas, en particular, ellos son fáciles de administrar en aplicaciones pediátricas y ellos son fáciles de elaborar y almacenar. Por lo tanto, la forma de dosis preferiblemente incluye un desintegrante.

20 Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. La formulación farmacéutica adecuada para la administración oral puede ser convenientemente presentada como unidades descritas tales como cápsulas, que incluyen cápsulas de gelatina soe, pastillas o tabletas que contiene cada una, una cantidad predeterminada de el o los
25 ingredientes activos; como polvos o gránulos. Las tabletas y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de unión, rellenos, lubricantes, desintegrantes, o agentes

43

humectantes. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

La terapia de combinación puede incluir la proporción en peso de nevirapina a Lamivudina que varía desde aproximadamente 6:3 a 4:3, más preferiblemente aproximadamente 5:3; y la proporción en peso de Lamivudina a Estavudina es preferiblemente aproximadamente 6:1 a 4:1, más preferiblemente aproximadamente 5:1.

10 En estas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable o éster se puede sustituir por una cualquiera o más de los compuestos per se. En aun otro aspecto de éstos métodos, la proporción en peso de Nevirapina a Lamivudina y Estavudina puede ser una cualquiera de las porciones en peso establecida anteriormente.

15 Ejemplificando la invención está un método para evitar la infección por VIH, o para tratar la infección con VIH, o evitar o tratar el SIDA, que comprende administrar a un sujeto necesitado de ellos una cantidad terapéuticamente efectiva de las composiciones descritas anteriormente.

20 Ejemplos adicionales de ésta invención es el uso de Nevirapina y dos o más agentes antiretrovirales seleccionados de los inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido tales como Estavudina, Lamivudina, Zidovudina o derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infección por VIH y/o para el tratamiento de SIDA que
25 comprende una cantidad efectiva de los agentes antiretrovirales anteriormente mencionados o los derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, juntos o separadamente. Adicionalmente, la presente invención incluye un proceso para la

elaboración de una composición farmacéutica que comprende la combinación de inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido y inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido como se menciono anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

5

Mas específicamente ejemplificando la invención está una composición farmacéutica que comprende nevirapina, Estavudina y Lamivudina y derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, en un portador farmacéuticamente aceptable.

10

La lamivudina (también conocida como 3TC) es un análogo sintético, químicamente conocido como (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil) 1,3-oxatolan-5-il]-2(1H)-pirimidinona. La lamivudina también se denomina como (-)-1-[(2R, 5S) 2-(Hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il] citosina, (Hidroximetil)-1,3-oxatolan-5-il] citosina.

15

Se ha encontrado que la Lamivudina exhibe ventajas inesperadas cuando se utiliza en combinación con inhibidores conocidos de replicación por VIH. En particular, la lamivudina muestra un mejor efecto antiviral cuando se utilizan combinaciones con Estavudina.

20

La estavudina químicamente conocida como (3'-deoxitimidin-2'-eno(3'-deoxi-2',3'-didehidrotimidina), es el nucleósido de timidina sintético, ahora bien establecido como un agente quimioterapéutico importante y útil para el tratamiento terapéutico de pacientes infectados con retrovirus.

25

El nombre químico de la nevirapina es 11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido [3,2-b: 2',3'-e] [1,4]diazepin-6-ona. La Nevirapina es un inhibidor de

45

transcriptasa inversa, no nucleósido, específico de VIH-1 (NNRTI). La Nevirapina se utiliza para el tratamiento de VIH. Esta se reportó por inhibir la reproducción de VIH en el cuerpo. La Nevirapina se utilizó en conjunto con otros agente retrovirales.

5

De manera interesante, se ha encontrado que la nevirapina cuando se utiliza en regimenes antiretrovirales que incluyen inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido como la lamivudina y la estavudina se ha encontrado que es muy efectiva.

10

Por medio de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención los regimenes de tratamiento para el VIH y otros virus se pueden simplificar con la meta del mejoramiento de cumplimiento del paciente al suministrar una terapia de dosis simplificada que contiene una combinación de cantidades farmacéuticamente aceptables de Lamivudina, Estavudina, y Nevirapina o derivados farmacéuticamente aceptables de éstos.

15

La frase "derivado farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí está destinada a cualquier sal farmacéuticamente aceptable, enantiomero, disolvente, éster o sal de tal éster, o cualquier otro compuesto o mezcla la cual, luego de la administración al receptor es capaz de suministrar (directa o indirectamente) el ingrediente activo pretendido o cualquier metabolito residuo activo de éstos.

20

En la mayoría de las modalidades preferidas, la composición farmacéutica de la invención emplea una combinación segura y una cantidad terapéuticamente efectiva de dos o más agentes terapéuticamente activos viz, seguros y cantidades terapéuticamente efectivas de Nevirapina, o 11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-

25

dipirido [3,2-b: 2',3'-e] [1,4] diazepin-6-ona y sus sales farmacéuticamente aceptables, disolventes y derivados de éstos, unas cantidades seguras y terapéuticamente efectivas (-) 2', 3'-dioxi, 3'-tiacitidina (Lamivudina) o sus sales farmacéuticamente aceptables, disolventes, y derivados de éstos seguras y terapéuticamente efectivas de Estavudina, (3'-deoxitimidin-2'-eno)3'-deoxi-2',3'-didehidrotimidina), o sus sales farmacéuticamente aceptables, disolventes y derivados de éstos junto con una cantidad segura y efectiva de excipientes farmacéuticamente aceptables para mantener la homogeneidad de las composiciones antes de la composición de tableta.

10

La composición farmacéutica de la presente invención permite convenientemente la administración de un kit farmacéutico que contiene tres compuesto activos en formas de dosis de tableta que contienen rangos de dosis específicos para cada compuesto.

15

- Lamivudina de aproximadamente 100-300 mg por forma de dosis unitaria
- Estavudina de aproximadamente 30-100 mg por forma de dosis unitaria
- Nevirapina de aproximadamente 150-400 mg por forma de dosis unitaria.

20

De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica es para uso pediátrico y el régimen de dosis se ajusta de acuerdo con esto. Los rangos de dosis para cada compuesto de uso pediátrico está ventajosamente en el siguiente rango:

25

- Lamivudina de aproximadamente 10-120 mg más preferiblemente aproximadamente 60 mg por forma de dosis unitaria.

47

- Estavudina de aproximadamente 1-30 mg más preferiblemente aproximadamente 12 mg por forma de dosis unitaria.
- Nevirapina de aproximadamente 25-170 mg, más preferiblemente 50-170 mg, más preferiblemente aproximadamente 100 mg por forma de dosis unitaria.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención se suministra una composición farmacéutica que comprende lamivudina, estavudina, y nevirapina, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de éstos, para administración separada, simultanea o secuencial, que comprenden 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 10-100 mg de lamivudina, 1-25 mg de estavudina, y 25-170 mg de nevirapina.

Preferiblemente, el porcentaje en peso de nevirapina en la composición va de 0.75 a 2.0 veces, más preferiblemente 0.75 a 1.5 veces, el porcentaje en peso de lamivudina es la composición. Preferiblemente, el porcentaje en peso de lamivudina dentro de la composición va de 2 a 6 veces, el porcentaje en peso de estavudina en la composición.

La composición farmacéutica es más preferiblemente una forma de una unidad de dosificación única que contiene dicha lamivudina, estavudina y nevirapina. La forma de dosis es deseablemente una forma de dosis oral sólida.

AB

Una composición particular preferida comprende una tableta que contiene 12 mg de estavudina, 60 mg de lamivudina y 100 mg de nevirapina. Esto es denominado como tableta 1 es la tabla de adelante.

5 Otra composición particularmente preferida comprende una segunda tableta que contiene 6 mg de estavudina, 30 mg de lamivudina y 50 mg de nevirapina. Esta se denomina como la tableta 2 en la tabla de adelante.

Esta composición es particularmente útil para uso pediátrico, es decir, para el
10 tratamiento de humanos por debajo de edades de 16 años.

La dosis preferida depende del cuerpo del niño hacer tratado. Las siguientes dosis son las más adecuadas:

Peso del cuerpo	Estavudina/mg	Lamivudina/mg	Nevirapina/mg	Número de Tabletas 1	Número de Tabletas 2
3-5	3	15	25		0.5
6-7	6	30	50		1
8-9	9	45	75		1.5
10-14	12	60	100	1	
15-19	15	75	125		2.5
20-24	18	90	150	1.5	3
25-29	24	120	200	2	

15

La compatibilidad es otro aspecto que tuvo que ser seleccionado para estas 3 drogas. El estudio se diseño con el fin de evaluar los parámetros fisico-químicos de estas tres drogas. Cada ingrediente activo fue homogéneamente mezclado con el otro después de un periodo de cuatro semanas expuesto a 25°C/60% de HR y
20 40°C/75% de HR, ésta mezcla se analizó.

Los detalles se incluyen adelante:

Ingrediente	Apariencia		Impurezas	
	Inicial	Fin de estudio	Inicial	Fin del estudio
Lamivudina + Nevirapina	Blanco	Blanco	0.54%	0.58%
Lamivudina + Estavudina	Blanco	Café	0.87%	1.25%
Estavudina + Nevirapina	Blanco	Café	0.95%	1.97%
Lamivudina+ Nevirapina+Estavudina	Blanco	Café	1.28%	12.35%

La lamivudina fue compatible con la Nevirapina pero no con la Estavudina. De
5 manera similar, la estavudina fue incompatible con la nevirapina.

La incompatibilidad con la Lamivudina & la Nevirapina se puede evitar al separar
la estavudina de otras no drogas por una de las siguientes formas

- 10 i. Recubrir la Estavudina y los gránulos de Estavudina mediante polimeros
 formadores de película adecuados y agregar a los gránulos una etapa
 de lubricación.
- ii. Al emplear el diseño de bicapa/tricapa para las tabletas.

15 La tableta de acuerdo con la presente invención se puede preparar al utilizar
 métodos estándar de elaboración de tableta es decir granulación en húmedo o
 compresión directa. Las técnicas de recubrimiento para los gránulos de estavudina
 emplea métodos y equipos que son extensivamente documentados en la literatura.

20 La formulación puede además comprender ligadores, diluyentes, desintegrantes,
 deslizantes, lubricantes y colores artificiales. Los ligadores son usualmente



utilizados en los rangos de 0.5 a 25%, los desintegrantes en el rango de 0.5 -25%, lubricantes en el rango de 0.25% - 10%.

Una tableta también puede contener algunos rellenos farmacéuticamente
5 aceptables como excipientes. Ejemplos de llenadores/diluyentes adecuados son el almidón y derivados, lactosa, manitol, sacarosa, glucosa, sorbitol, fosfato de calcio, maltodextrinas, polivinilpirrolidona, glicoles de polietileno, celulosa microcristalina, etc.

10 Las tabletas de acuerdo con la presente invención también pueden contener otros excipientes como ligadores (celulosa microcristalina, almidones, polivinilpirrolidona y similares, desintegrantes (celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, almidón, croscarmelosa de sodio, hidroxipropil celulosa, etc.), lubricantes (talco, estearato de magnesio, silica coloidal y similares), agentes saborizantes y
15 colorantes.

i. Opción I

La estavudina API como un polvo en la forma de gránulos se puede recubrir
20 utilizando la película adecuada que forma polímeros tales como HPMC, HPMCP, Na-CMC, HPC, PVA, PVP, acrilatos tales como Eugragit a E-100, L-100, L10055, HPMC acetil succinato, goma xantano etc.

La estavudina recubierta se puede mezclar con gránulos de Lamivudina &
25 Nevirapina junto con lubricantes & comprimida utilizando herramientas adecuadas.

ii. Opción II

a. Para elaborar una tableta bicapa o tricapa donde la estavudina se incorpora como una de la capa & la lamivudina & la nevirapina en la 2^{da} capa como una tableta tricapa en donde la capa de estavudina & lamivudina & Nevirapina se separan totalmente por una capa inerte.

b. Tableta en una tableta es otra opción disponible donde la capa de estavudina constituyen la tableta interior que puede ser recubierta o no recubierta de película.

Por lo tanto, en una modalidad preferida, se suministra una barrera entre dicha estavudina y dicha nevirapina y lamivudina.

En una modalidad preferida, dicha estavudina se suministra en la forma de partículas recubiertas con un material para evitar el contacto entre dicha estavudina dicha nevirapina y lamivudina.

En otra modalidad preferida la composición farmacéutica comprende dos capas, en donde la primera capa contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la segunda capa contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad preferida la composición farmacéutica comprende tres capas, en donde la primera capa contiene dicha nevirapina y la lamivudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, la segunda capa contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la tercera capa es una capa inerte que contiene por lo menos un

excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la tercera capa está dispuesta entre la primera y la segunda capa.

En otra modalidad preferida la composición farmacéutica comprende un núcleo y una capa exterior que circunda el núcleo, en donde el núcleo contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la capa exterior contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 10 En otra modalidad preferida la composición farmacéutica comprende un núcleo y una capa exterior que circunda el núcleo, en donde el núcleo contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la capa exterior contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinaciones con un portador farmacéuticamente aceptable.

15

De acuerdo con otro aspecto de la invención se suministra el uso de lamivudina, nevirapina y estavudina en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección viral en un humano en donde dicho medicamento contiene 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina.

20

La infección viral puede ser infección retroviral, tal como infección de VIH.

- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra un método para tratar una infección viral en un humano, que comprende administrar a un humano necesitado de ellos una cantidad de un medicamento que contiene 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina en intervalos terapéuticamente aceptables.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se suministra un método para elaborar una composición farmacéutica que comprende combinar 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina con un portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención suministra una manera de suministrar una forma de dosis oral simple, estable que comprende estavudina, lamivudina y nevirapina.

- 10 De acuerdo con otros aspecto de la invención se suministra una composición farmacéutica de la forma de dosis oral que comprende estavudina, lamivudina y nevirapina en donde la lamivudina y la nevirapina se suministra en una capa de la forma de dosis oral, y la estavudina se suministra en una capa separada. La forma de dosis se puede suministrar en la forma de bicapa o tricapa descrita
- 15 anteriormente, y se puede hacer mediante los métodos descritos anteriormente.

- De acuerdo con otro aspecto de la invención se suministra una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosis oral que comprende estavudina, lamivudina y nevirapina, en donde dicha estavudina se suministra en la forma de
- 20 partículas recubiertas con un material para evitar el contacto entre dicha estavudina y dicha nevirapina y lamivudina.

- Los siguientes ejemplos son con el propósito de ilustración de la invención solamente y no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de la presente
- 25 invención.

Ejemplo 1:

SA

Ingredientes	Cantidad (mg/tableta)
Estavudina	12.00
HPMC	3.00
Talco	1.00
Agua purificada	q.s.
Nevirapina	100.00
Lamivudina	60
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	237.50
Glicolato de almidón de sodio	25.00
Almidón	10.00
Glicolato de almidón de sodio	10.00
Estearato de magnesio	7.50

Ejemplo 2:

Ingredientes	Cantidad (mg/tableta)
Estavudina	12.00
HPC-L	2.00
Propilenglicol	0.2
Agua purificada	q.s.
Nevirapina	100.00
Lamivudina	60
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	237.50
Glicolato de almidón de sodio	25.00
Almidón	10.00
Glicolato de almidón de sodio	10.00
Estearato de magnesio	7.50

5

Ejemplo 3:

Ingredientes	Cantidad (mg/tableta)
Estavudina	12.0

SS

Eudragit L100	7.0
Dibutil ftalato	0.7
Isopropil alcohol	q.s.
Agua purificada	q.s.
Nevirapina	100.00
Lamivudina	60
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	237.50
Glicolato de almidón de sodio	25.00
Almidón	10.00
Glicolato de almidón de sodio	10.00
Estearato de magnesio	7.50

Ejemplos:

1. Tricapa

5

Ingredientes	Cantidad (mg/tableta)
Parte I	
Lamivudina	60.00
Nevirapina	100.00
Celulosa microcristalina	73.00
Almidón	6.00
Glicolato de almidón de sodio	8.00
Talco	1.00
Estearato de magnesio	2.00
Agua purificada	q.s.
	250.00
Parte II	
Celulosa microcristalina	69.95

Sf

Almidón	4.00
Glicolato de almidón de sodio	4.00
Colorante	0.05
Agua purificada	q.s.
Talco	1.00
Estearato de magnesio	1.00
	80.00
Parte III	
Estavudina	12.00
Mannitol	81.0
Hidroxipropil celulosa	4.00
Aerosil	0.6
Talco	1.2
Estearato de magnesio	1.2
	100.00
Total	430.0 mg

2. Bicapa

Ingredientes	Cantidad (mg/tableta)
Parte I	
Lamivudina	60.00
Nevirapina	100.00
Celulosa microcristalina	94.95
Almidón	8.00
Glicolato de almidón de sodio	10.00
Colorante	0.05

57

Talco	3.00
Estearato de magnesio	4.00
Agua purificada	q.s.
Parte II	
Estavudina	12.00
Mannitol	81.00
Hidroxipropil celulosa	4.00
Dióxido de silicio coloidal	0.60
Talco	1.20
Estearato magnesio	1.20
Total	380.00

b) Tableta en tableta:

Ingredientes	Cantidad (mg/tableta)
Tableta I	
Estavudina	12.00
Mannitol	63.95
Hidroxipropil celulosa	5.00
Aerosil	0.5
Talco	1.0
Estearato de magnesio	2.5
colorante	0.05
	85.00
Tableta II	
Lamivudina	60.00

SD

Nevirapina	100.00
Celulosa microcristalina	167.00
Almidón	6.00
Glicolato de almidón de sodio	8.0
Agua purificada	q.s.
Talco	1.0
Estearato de magnesio	3.0
	345.00

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende lamivudina, estavudina y nevirapina, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de éstos,
5 para administración separada, simultánea o secuencial, que comprende 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, que
10 comprende 10-100 mg de lamivudina, 1-25 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, que
comprende 60 mg de lamivudina, 12 mg de estavudina y 100 mg de
15 nevirapina.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 que
comprende 30 mg de lamivudina, 6 mg de estavudina y 50 mg de
nevirapina.
20
5. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, en donde el porcentaje en peso de
nevirapina en la composición es de 0.75 a 2.0 veces el peso por ciento de
lamivudina dentro de la composición.
- 25 6. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, en donde el porcentaje en peso de

60

lamivudina dentro de la composición es de 2 a 6 veces el porcentaje en peso de estavudina en la composición.

- 5 7. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una forma de una unidad de dosificación única que contiene dicha lamivudina, estavudina y nevirapina.
- 10 8. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 7, en donde dicha forma de dosis es una forma de dosis oral.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 7 u 8, en donde dicha forma de dosis es una forma de dosis sólida.
- 15 10. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 7, 8, o 9, en donde se suministra una barrera entre dicha estavudina y dicha nevirapina y lamivudina.
- 20 11. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 7, 8, 9 o 10, en donde dicha estavudina se suministra en la forma de partículas recubiertas con un material para evitar el contacto entre dicha estavudina y dicha nevirapina y lamivudina.
- 25 12. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquier de las reivindicaciones 7 a 10, que comprende dos capas, en donde la primera capa contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la segunda capa contiene dicha

estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 13. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que comprende tres capas, en donde la primera capa contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, la segunda capa contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la tercera capa es una capa inerte que contiene por lo
10 menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la tercera capa está dispuesta entre la primera y segunda capa.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que comprende un núcleo y una capa exterior
15 que circunda el núcleo, en donde el núcleo contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la capa exterior contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

20 15. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que comprende un núcleo y una capa exterior que circunda el núcleo, en donde el núcleo contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la capa exterior contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinación con un
25 portador farmacéuticamente aceptable.

62

16. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, en donde dicha forma de dosis es una forma de dosis dispersable.
- 5 17. El uso de una lamivudina, nevirapina y estavudina en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección viral en un humano, en donde dicho medicamento contiene 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina.
- 10 18. El uso de acuerdo a la reivindicación 17, para tratar un humano menor de 16 años.
19. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que
- 15 tiene un peso en el rango de 3 y menos de 6 kg, en donde el medicamento contiene 2 a 4 mg de estavudina, 10 a 20 mg de lamivudina y 20 a 30 mg de nevirapina, preferiblemente 3 mg de estavudina, 15 mg de lamivudina y 25 mg de nevirapina.
- 20 20. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 6 a menos de 8 kg, en donde el medicamento contiene 5 a 7 mg de estavudina, 20 a 40 mg de lamivudina y 40 a 60 mg de nevirapina, preferiblemente 6 mg de
- 25 estavudina, 30 mg de lamivudina y 50 mg de nevirapina.

21. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 8 a menos de 10 kg, en donde el medicamento contiene 8 a 10 mg de estavudina, 35 a 55 mg de lamivudina y 65 a 85 mg de nevirapina, preferiblemente 9 mg de estavudina, 45 mg de lamivudina y 75 mg de nevirapina.

22. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 10 a menos de 15 kg, en donde el medicamento contiene 11 a 13 mg de estavudina, 50 a 70 mg de lamivudina y 90 a 110 mg de nevirapina, preferiblemente 12 mg de estavudina, 60 mg de lamivudina y 100 mg de nevirapina.

23. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 15 a menos de 20 kg, en donde el medicamento contiene 14 a 16 mg de estavudina, 65 a 85 mg de lamivudina y 115 a 135 mg de nevirapina, preferiblemente 15 mg de estavudina, 75 mg de lamivudina y 125 mg de nevirapina.

24. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 20 a menos de 29 kg, en donde el medicamento contiene 17 a 19 mg de estavudina, 80 a 100 mg de lamivudina y 140 a 160 mg de nevirapina, preferiblemente 18 mg de estavudina, 90 mg de lamivudina y 150 mg de nevirapina.

25. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 25-29 kg, en donde el medicamento contiene 23 a 25 mg de estavudina, 110 a 130 mg de lamivudina y 190 a 210 mg de nevirapina, preferiblemente 24 mg de estavudina, 120 mg de lamivudina y 200 mg de nevirapina.
26. El uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25, en donde la infección viral es una infección retroviral.
27. El uso de acuerdo a cualquier de las reivindicaciones 17 a 26, en donde la infección viral es una infección por VIH.
28. Un método para tratar una infección viral en un humano, que comprende administrar a un humano necesitado de ello una cantidad de un medicamento que contiene 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 50-170 mg de nevirapina a intervalos farmacéuticamente aceptables.
29. Un método de acuerdo a la reivindicación 28, en donde la infección viral es una infección retroviral.
30. Un método de acuerdo a la reivindicación 28 o 29, en donde la infección viral es una infección por VIH.

65

31. Un método de acuerdo a la reivindicación 28, 29 o 30, en donde el humano es de menos de 16 años de edad.

32. Un método para elaborar una composición farmacéutica que comprende
5 combinar 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina con un portador farmacéuticamente aceptable.

33. Un método de acuerdo a la reivindicación 32, que comprende suministrar
10 un portador farmacéuticamente aceptable entre dicha estavudina y dicha nevirapina y lamivudina.

34. Un método para elaborar una forma de dosis farmacéuticamente bicapa
que comprende combinar 10-120 mg de lamivudina y 25-170 mg de
nevirapina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una
15 primera capa, y combinar 1-30 mg de estavudina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una segunda capa, y combinar dicha primera y dicha segunda capa para formar dicha forma de dosis.

35. Un método para elaborar una forma de dosis farmacéutica tricapa que
20 comprende combinar 10-120 mg de lamivudina y 25-170 mg de nevirapina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una primera capa, combinar 1-30 mg de estavudina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una segunda capa, formar una
25 tercera capa que comprende por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y combinar dichas primera, segunda y tercera capas para formar dicha forma de dosis en la cual dicha tercera capa está dispuesta entre la primera y segunda capa.

36. Un método para elaborar una composición farmacéutica, que comprende combinar 10-120 mg de lamivudina y 25-170 mg de nevirapina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar un núcleo, combinar 1-30 mg de estavudina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una primera capa sobre dicho núcleo.
37. Un método para elaborar una composición farmacéutica, que comprende combinar 1-30 mg de estavudina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar un núcleo y combinar 1-120 mg de lamivudina y 25-170 mg de nevirapina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una primera capa sobre dicho núcleo.
38. Un método de acuerdo a la reivindicación 36 o 37, en donde la capa de barrera farmacéuticamente aceptable se suministra entre el núcleo y dicha primera capa.
39. Una primera composición farmacéutica en la forma de una forma de dosis oral que comprende estavudina, lamivudina, y nevirapina, en donde la lamivudina y la nevirapina se suministran en una capa de la forma de dosis oral y la estavudina se suministra en una capa separada.
40. Una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosis oral que comprende estavudina, lamivudina y nevirapina, en donde dicha estavudina se suministra en la forma de partículas recubiertas con un material para evitar el contacto entre dicha estavudina y dicha nevirapina y lamivudina.

**COMBINACIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LAMIVUDINA,
ESTAVUDINA, Y NEVIRAPINA**

RESUMEN: Una composición farmacéutica que comprende 10-120 mg de
5 lamivudina, 1-30 de estavudina y 50-170 mg de nevirapina para tratamiento
pediátrico de infecciones virales. Una composición particularmente preferida
comprende una tableta que contiene 12 mg de estavudina, 60 mg de lamivudina y
100 mg de nevirapina. Otra composición particularmente preferida comprende una
segunda tableta que contiene 6 mg de estavudina, 30 mg de lamivudina y 500 mg
10 de nevirapina. Estas composiciones son adecuadas para tratar niños que tiene un
peso corporal de 5 a 30 kg.

68

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PAC/25433WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416																									
International application No. PCT/GB2006/003229	International filing date (day/month/year) 31.08.2006	Priority date (day/month/year) 31.08.2005																								
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/7068																										
Applicant CIPLA LIMITED et al																										
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>6</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.18 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).																										
4. This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 10%;">☒</td><td style="width: 10%;">Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>			☒	Box No. I	Basis of the report	☐	Box No. II	Priority	☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																								
☐	Box No. II	Priority																								
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																								
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention																								
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
☐	Box No. VI	Certain documents cited																								
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																								
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application																								
Date of submission of the demand 2007-06-29	Date of completion of this report 03.12.2007																									
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Young, Astrid Telephone No. +49 89 2399-7811 																									

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/GB2006/003229

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-18 as originally filed

Claims, Numbers

1-39 filed with telefax on 30.07.2007

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2006/003229

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 27-30

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. with respect to Industrial Applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/GB2006/003229

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-39</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-39</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-26 and 31-39</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/GB2006/003229

Re Item III:

1. Claims 27-30 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V:

2. The documents considered in the present processing are consecutively numbered D1-D8; this numbering results from the citations D1-D8 found in the International Search Report (ISR) of the corresponding PCT application. It will be adhered to in the rest of the procedure. The cited passage(s) for each citation will be considered unless otherwise specified.
3. The application refers to a pharmaceutical composition comprising a single dosage unit containing 10-120mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine, wherein the stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the composition. The use of the said composition for the treatment of a viral infection, preferably a HIV infection is also claimed.
4. Novelty, Article 33(2) PCT
The subject-matter of claims 1-39 is considered novel over the disclosure of the cited prior art within the meaning of Article 33(2) PCT.
Documents D1-D7 disclose the use of a combination comprising 20 or 30mg stavudine, 150 mg lamivudine and 200 mg nevirapine (D1-D3, D6-D7) optionally further in combination with nelfinavir (D4-D5) for the treatment of HIV infection.

The subject-matter of claim 1 differs from the disclosure of the prior art in that the amounts of lamivudine and nevirapine are lower, in the single dosage unit form and that stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the composition.
The subject-matter of claims 38 and 39 differs from the cited prior art in that stavudine is provided in a separate layer.

5. Inventive Step, Article 33(3) PCT

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/GB2006/003229

The subject-matter of claims 1-39 is considered to involve an inventive step over the disclosure of D1-D8 within the meaning of Article 33(3) PCT.

The subject-matter of claim 1 and 39 differs from the disclosure of the cited prior art in that a single dosage unit is provided and that stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the composition.

Document D6 discloses a fixed-dose combination of nevirapine, stavudine and lamivudine. Thus, D6 may be regarded as the closest prior art document, which differs in the amounts used and in that stavudine is not separated from lamivudine and nevirapine in the composition.

It is in general known to the skilled man to provide active agents in different layers to avoid incompatibilities (see D8).

However, there is no disclosure in D6 or in any other of the other cited prior art documents, that stavudine is not compatible with lamivudine and/or nevirapine.

In other words, the skilled man was not aware of the incompatibility problem of stavudine with lamivudine and/or nevirapine. Hence, he can also not find an indication in the cited prior art to overcome this problem.

19

CLAIMS:

1. A pharmaceutical composition comprising a single dosage unit containing lamivudine, stavudine, and nevirapine, or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof, comprising 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine, wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the composition.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1, comprising 10-100 mg lamivudine, 1-25 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, comprising 60 mg lamivudine, 12 mg stavudine and 100 mg nevirapine.
4. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, comprising 30 mg lamivudine, 6 mg stavudine and 50 mg nevirapine.
5. A pharmaceutical composition according to any preceding claim, wherein the wt% of nevirapine in the composition is from times 0.75 to 2.0 times the wt% of lamivudine in the composition.
6. A pharmaceutical composition according to any preceding claim, wherein the wt% of lamivudine in the composition is from times 2 to 6 times the wt% of stavudine in the composition.
7. A pharmaceutical composition according to claim 6, wherein said dosage form is an oral dosage form.
8. A pharmaceutical composition according to claim 7, wherein said dosage form is a solid dosage form.
9. A pharmaceutical composition according to claim 7 or 8, wherein a barrier is provided between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.

20

10. A pharmaceutical composition according to claim 7, 8 or 9, wherein said stavudine is provided in the form of particles coated with a material to prevent contact between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.

5 11. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 9, comprising two layers, wherein the first layer contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, and the second layer contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

10 12. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 9, comprising three layers, wherein the first layer contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, the second layer contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, and the third layer is an inert layer containing at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the third layer is disposed between the first and second layers.

15

13. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 9, comprising a core and an outer layer surrounding the core, wherein the core contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, and outer layer contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

20

14. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 9, comprising a core and an outer layer surrounding the core, wherein the core contains said stavudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, and outer layer contains said nevirapine and lamivudine in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

25

15. A pharmaceutical composition according to any one of claims 7 to 14, wherein said dosage form is a dispersible dosage form.

16. The use of a lamivudine, nevirapine and stavudine in the manufacture of a medicament for
30 treatment of a viral infection in a human, wherein said medicament is in the form of a single dosage unit contains 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine, and wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the medicament.

17. The use according to claim 16, to treat a human under 16 years old.

18. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 3 to under 6 kg, wherein the medicament is in the form of a single dosage unit containing 2 to 4mg stavudine, 10 to 20mg lamivudine and 20 to 30mg nevirapine, preferably 3mg stavudine, 15mg lamivudine and 25mg nevirapine, and wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the medicament.
19. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 6 to under 8 kg, wherein the medicament is in the form of a single dosage unit containing 5 to 7mg stavudine, 20 to 40mg lamivudine and 40 to 60mg nevirapine, preferably 6mg stavudine, 30mg lamivudine and 50mg nevirapine, and wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the medicament.
20. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 8 to under 10 kg, wherein the medicament is in the form of a single dosage unit containing 8 to 10mg stavudine, 35 to 55mg lamivudine and 65 to 85mg nevirapine, preferably 9mg stavudine, 45mg lamivudine and 75mg nevirapine, and wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the medicament.
21. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 10 to under 15 kg, wherein the medicament is in the form of a single dosage unit containing 11 to 13mg stavudine, 50 to 70mg lamivudine and 90 to 110mg nevirapine, preferably 12mg stavudine, 60mg lamivudine and 100mg nevirapine, and wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the medicament.
22. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 15 to under 20 kg, wherein the medicament is in the form of a single dosage unit containing 14 to 16mg stavudine, 65 to 85mg lamivudine and 115 to 135mg nevirapine, preferably 15mg stavudine, 75mg lamivudine and 125mg nevirapine, and wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the medicament.
23. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 20 to 24 kg, wherein the

22

medicament is in the form of a single dosage unit containing 17 to 19mg stavudine, 80 to 100mg lamivudine and 140 to 160mg nevirapine, preferably 18mg stavudine, 90mg lamivudine and 150mg nevirapine, and wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the medicament.

5

24. The use of stavudine, lamivudine and nevirapine in the manufacture of a medicament for treating a child suffering from a viral infection and having a weight in the range 25-29 kg, wherein the medicament is in the form of a single dosage unit containing 23 to 25mg stavudine, 110 to 130mg lamivudine and 190 to 210mg nevirapine, preferably 24mg stavudine, 120mg lamivudine and 200mg nevirapine, and wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the medicament.

10

25. The use according to any of claims claim 16 to 24, wherein the viral infection is a retroviral infection.

15

26. The use according to any of claims 16 to 25, wherein the viral infection is a HIV infection.

27. A method of treating a viral infection in a human, comprising administering to a human in need thereof an amount of a medicament in the form of a single dosage unit containing 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 50-170 mg nevirapine at therapeutically acceptable intervals, wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the medicament.

20

28. A method according to claim 27, wherein the viral infection is a retroviral infection.

25 29. A method according to claim 27 or 28, wherein the viral infection is a HIV infection.

30. A method according to claim 27, 28 or 29, wherein the human is less than 16 years old.

31. A method of making a pharmaceutical composition comprising combining 10-120 mg lamivudine, 1-30 mg stavudine and 25-170 mg nevirapine into a single dosage form, with a pharmaceutically acceptable carrier, wherein said stavudine is separated from said nevirapine and lamivudine within the composition.

30

23

32. A method according to claim 31, comprising providing a pharmaceutically acceptable barrier between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.

33. A method of making a bilayer pharmaceutical unit dosage form, comprising combining 10-120 mg lamivudine and 25-170 mg nevirapine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a first layer, and combining 1-30 mg stavudine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a second layer, and combining said first and second layers to form said dosage form.

34. A method of making a trilayer pharmaceutical unit dosage form, comprising combining 10-120 mg lamivudine and 25-170 mg nevirapine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a first layer, combining 1-30 mg stavudine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a second layer, forming a third layer comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient, and combining said first, second and third layers to form said dosage form in which said third layer is disposed between the first and second layers.

35. A method of making a pharmaceutical unit dosage composition, comprising combining 10-120 mg lamivudine and 25-170 mg nevirapine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a core, combining 1-30 mg stavudine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a first layer on said core.

36. A method of making a pharmaceutical unit dosage composition, comprising combining 1-30 mg stavudine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a core, and combining 10-120 mg lamivudine and 25-170 mg nevirapine with a pharmaceutically acceptable carrier to form a first layer on said core.

37. A method according to claim 35 or 36, wherein a pharmaceutically acceptable barrier layer is provided between the core and said first layer.

38. A pharmaceutical composition in the form of an oral unit dosage form comprising stavudine, lamivudine and nevirapine, wherein the lamivudine and nevirapine are provided in one layer of the oral dosage form, and the stavudine is provided in a separate layer.

Printed: 11/08/2007

AA Thornton & Co

FAX No. 02074053580

ICLMS PAMD

P 016/022

GB2006003229

24

39. A pharmaceutical composition in the form of an oral unit dosage form comprising stavudine, lamivudine and nevirapine, wherein said stavudine is provided in the form of particles coated with a material to prevent contact between said stavudine and said nevirapine and lamivudine.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

PARA REALIZAR EL EXAMEN DE

PATENTABILIDAD

81

CORRECCIÓN REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una unidad de dosificación única que contiene lamivudina, estavudina y nevirapina, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de estas, que comprenden 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina, en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y lamivudina dentro de la composición.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, que comprende 10-100 mg de lamivudina, 1-25 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, que comprende 60 mg de lamivudina, 12 mg de estavudina y 100 mg de nevirapina.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 que comprende 30 mg de lamivudina, 6 mg de estavudina y 50 mg de nevirapina.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el porcentaje en peso de nevirapina en la composición es de 0.75 a 2.0 veces el peso por ciento de lamivudina dentro de la composición.

82

6. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el porcentaje en peso de lamivudina dentro de la composición es de 2 a 6 veces el porcentaje en peso de estavudina en la composición.

5

7. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 6, en donde dicha forma de dosis es una forma de dosis oral.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 7, en donde dicha forma de dosis es una forma de dosis sólida.

10

9. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 7 u 8, en donde se suministra una barrera entre dicha estavudina y dicha nevirapina y lamivudina.

15

10. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 7, 8, o 9 en donde dicha estavudina se suministra en la forma de partículas recubiertas con un material para evitar el contacto entre dicha estavudina y dicha nevirapina y lamivudina.

20

11. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquier de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende dos capas, en donde la primera capa contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la segunda capa contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

25

83

12. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende tres capas, en donde la primera capa contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, la segunda capa contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la tercera capa es una capa inerte que contiene por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la tercera capa esta dispuesta entre la primera y segunda capa.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende un núcleo y una capa exterior que circunda el núcleo, en donde el núcleo contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la capa exterior contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende un núcleo y una capa exterior que circunda el núcleo, en donde el núcleo contiene dicha estavudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y la capa exterior contiene dicha nevirapina y lamivudina en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, en donde dicha forma de dosis es una forma de dosis dispersable.

16. El uso de una lamivudina, nevirapina y estavudina en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección viral en un humano, en donde dicho medicamento está en la forma de una unidad de dosificación única que contiene 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina, y en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y lamivudina dentro del medicamento.

17. El uso de acuerdo a la reivindicación 16, para tratar un humano menor de 16 años.

18. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 3 y menos de 6 kg, en donde el medicamento está en la forma de una unidad de dosificación única que contiene 2 a 4 mg de estavudina, 10 a 20 mg de lamivudina y 20 a 30 mg de nevirapina, preferiblemente 3 mg de estavudina, 15 mg de lamivudina y 25 mg de nevirapina, y en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y lamivudina dentro del medicamento.

19. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 6 a menos de 8 kg, en donde el medicamento está en la forma de una unidad de dosificación única que contiene 5 a 7 mg de estavudina, 20 a 40 mg de lamivudina y 40 a 60 mg de nevirapina, preferiblemente 6 mg de estavudina, 30 mg de lamivudina y 50 mg de nevirapina, y en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y lamivudina dentro del medicamento.

85

20. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 8 a menos de 10 kg, en donde el medicamento está en la forma de una unidad de dosificación única que contiene 8 a 10 mg de estavudina, 35 a 55 mg de lamivudina y 65 a 85 mg de nevirapina, preferiblemente 9 mg de estavudina, 45 mg de lamivudina y 75 mg de nevirapina, y en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y lamivudina dentro del medicamento.

21. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 10 a menos de 15 kg, en donde el medicamento está en la forma de una unidad de dosificación única que contiene 11 a 13 mg de estavudina, 50 a 70 mg de lamivudina y 90 a 110 mg de nevirapina, preferiblemente 12 mg de estavudina, 60 mg de lamivudina y 100 mg de nevirapina, y en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y lamivudina dentro del medicamento.

22. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 15 a menos de 20 kg, en donde el medicamento está en la forma de una unidad de dosificación única que contiene 14 a 16 mg de estavudina, 65 a 85 mg de lamivudina y 115 a 135 mg de nevirapina, preferiblemente 15 mg de estavudina, 75 mg de lamivudina y 125 mg de nevirapina, y en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y lamivudina dentro del medicamento.

86

23. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 20 a menos de 24 kg, en donde el medicamento está en la forma de una unidad de dosificación única que contiene 17 a 19 mg de estavudina, 80 a 100 mg de lamivudina y 140 a 160 mg de nevirapina, preferiblemente 18 mg de estavudina, 90 mg de lamivudina y 150 mg de nevirapina, y en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y lamivudina dentro del medicamento.

24. El uso de estavudina, lamivudina y nevirapina en la elaboración de un medicamento para tratar un niño que sufre de una infección viral y que tiene un peso en el rango de 25-29 kg, en donde el medicamento está en la forma de una unidad de dosificación única que contiene 23 a 25 mg de estavudina, 110 a 130 mg de lamivudina y 190 a 210 mg de nevirapina, preferiblemente 24 mg de estavudina, 120 mg de lamivudina y 200 mg de nevirapina, y en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y lamivudina dentro del medicamento.

25. El uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, en donde la infección viral es una infección retroviral.

26. El uso de acuerdo a cualquier de las reivindicaciones 16 a 25, en donde la infección viral es una infección por VIH.

27. Un método para tratar una infección viral en un humano, que comprende administrar a un humano necesitado de ello una cantidad de

un medicamento en la forma de una unidad de dosificación única que contiene 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 50-170 mg de nevirapina a intervalos farmacéuticamente aceptables, en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y la mivudina dentro del medicamento.

28. Un método de acuerdo a la reivindicación 27, en donde la infección viral es una infección retroviral.

29. Un método de acuerdo a la reivindicación 27 o 28, en donde la infección viral es una infección por VIH.

30. Un método de acuerdo a la reivindicación 27, 28 o 29, en donde el humano es de menos de 16 años de edad.

31. Un método para elaborar una composición farmacéutica que comprende combinar 10-120 mg de lamivudina, 1-30 mg de estavudina y 25-170 mg de nevirapina dentro una forma de dosificación única, con un portador farmacéuticamente aceptable, y en donde dicha estavudina se separa de dicha nevirapina y lamivudina dentro de la composición.

32. Un método de acuerdo a la reivindicación 31, que comprende suministrar un portador farmacéuticamente aceptable entre dicha estavudina y dicha nevirapina y lamivudina.

33. Un método para elaborar una forma de dosis farmacéuticamente bicapa que comprende combinar 10-120 mg de lamivudina y 25-170 mg de

28

nevirapina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una primera capa, y combinar 1-30 mg de estavudina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una segunda capa, y combinar dicha primera y dicha segunda capa para formar dicha forma de dosis.

34. Un método para elaborar una forma de dosis farmacéutica tricapa que comprende combinar 10-120 mg de lamivudina y 25-170 mg de nevirapina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una primera capa, combinar 1-30 mg de estavudina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una segunda capa, formar una tercera capa que comprende por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y combinar dichas primera, segunda y tercera capas para formar dicha forma de dosis en la cual dicha tercera capa esta dispuesta entre la primera y segunda capa.

35. Un método para elaborar una composición farmacéutica, que comprende combinar 10-120 mg de lamivudina y 25-170 mg de nevirapina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar un núcleo, combinar 1-30 mg de estavudina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una primera capa sobre dicho núcleo.

36. Un método para elaborar una composición farmacéutica, que comprende combinar 1-30 mg de estavudina con un portador farmacéuticamente aceptable para formar un núcleo y combinar 1-120 mg de lamivudina y 25-170 mg de nevirapina con un portador

farmacéuticamente aceptable para formar una primera capa sobre dicho núcleo.

37. Un método de acuerdo a la reivindicación 35 o 36, en donde la capa de barrera farmacéuticamente aceptable se suministra entre el núcleo y dicha primera capa.

38. Una primera composición farmacéutica en la forma de una forma de dosis oral que comprende estavudina, lamivudina, y nevirapina, en donde la lamivudina y la nevirapina se suministran en una capa de la forma de dosis oral, y la estavudina se suministra en una capa separada.

39. Una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosis oral que comprende estavudina, lamivudina y nevirapina, en donde dicha estavudina se suministra en la forma de partículas recubiertas con un material para evitar el contacto entre dicha estavudina y dicha nevirapina y lamivudina.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/003229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/7068 A61K31/7072 A61K31/551 A61P31/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PUTHANAKIT THANYAWEE ET AL: "Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children participating in Thailand's National Access to Antiretroviral Program" CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, vol. 41, no. 1, July 2005 (2005-07), pages 100-107, XP009075722 ISSN: 1058-4838 page 101, left-hand column -/-	1-40

☒ 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 cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 December 2006

Date of mailing of the international search report

28/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Young, Astrid

91

PCT/GB2006/003229

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHALIT PETER ET AL: "Long-term efficacy of a protease inhibitor-sparing, nucleoside reverse transcriptase inhibitor-limiting antiretroviral regimen with nevirapine, lamivudine, and reduced standard stavudine dosage." HIV CLINICAL TRIALS. 2004 JAN-FEB, vol. 5, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 62-64, XP009075727 ISSN: 1528-4336 page 62, left-hand column	1-40
Y	LANGE JOEP M A: "Efficacy and durability of nevirapine in antiretroviral drug naive patients." JAIDS JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES, vol. 34, no. Supplement 1, September 2003 (2003-09), pages S40-S52, XP009075719 ISSN: 1525-4135 page S42; table 1	1-40
Y	ESHLEMAN SUSAN H ET AL: "Analysis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in children receiving nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir (Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377)" JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, vol. 183, no. 12, 15 June 2001 (2001-06-15), pages 1732-1738, XP009075726 ISSN: 0022-1899 page 1733; table 1	1-40
Y	WIZNIA ANDREW ET AL: "Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(s) plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: Week 24 results of a randomized controlled trial-PACTG 377" AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, vol. 16, no. 12, 10 August 2000 (2000-08-10), pages 1113-1121, XP009075724 ISSN: 0889-2229 page 1114, left-hand column	1-40

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/003229

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LAURENT CHRISTIAN ET AL: "Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial" LANCET (NORTH AMERICAN EDITION), vol. 364, no. 9428, 3 July 2004 (2004-07-03), pages 29-34, XP009075720 ISSN: 0099-5355 page 30, right-hand column, paragraph 1	1-40
Y	SHALIT PETER ET AL: "Long-term safety and efficacy of nevirapine, stavudine and lamivudine in a real-world setting" AIDS (HAGERSTOWN), vol. 15, no. 6, 13 April 2001 (2001-04-13), pages 804-805, XP009075721 ISSN: 0269-9370 the whole document	1-40
Y	RUDOLF VOIGT: "Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie" 1984, VEB VERLAG, BERLIN, XP002410136 page 539, paragraph 25.5 the whole document	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/003229

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 28-31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031701-.00000-0000

Fecha: 2008-03-31 17:30:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 23,417
FECHA : MARZO 17 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	RECIBO DE CAJA			23181	17/03/2008	48,918,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 12092-841-010-5



No. 08-031701- -00000-0000

Fecha: 2008-03-31 17:30:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eva: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

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 []

Firma Responsable

31 MAR. 2008

Fecha

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

97

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
CIPLA LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	8 31701
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/003229
	Fecha inicio fase nacional	31/03/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	

5959

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.

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 Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 03 MAYO 2008
adpall