

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMI
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

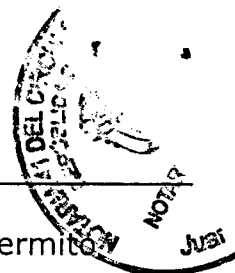


No. 09-053156- -00001-0000

Fecha: 2009-06-26 16:31:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 66

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "FORMULACIÓN EN POLVO
DEL VALGANCICLOVIR".-Clase A61K 9/14.-Expediente número
09-053.156.-

1. Me refiero a mi Solicitud de Patente de 22 de Mayo de 2009.
2. Atentamente me permito presentar a ese Despacho los documentos que acreditan el traspaso que los autores de la patente de la referencia hacen a favor de mi representado, de los derechos sobre la misma, debidamente apostillados, junto con las Traducciones Oficiales número 2009-06-08-341 y 2009-06-08-342, legalizadas hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo los números 001117 y 001120, de 23 de Junio de 2009.
3. Adicionalmente, debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar en forma voluntaria un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza al originalmente presentado, el cual consta de 22 reivindicaciones. Este capítulo tiene como base el capítulo originalmente presentado, sobre el cual se han eliminado las reivindicaciones originales 23, 24 y 25.



En relación con las anteriores modificaciones, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que las mismas **no amplían** de ninguna manera el alcance de la presente invención y que el nuevo capítulo modificado es el que debe ser tenido en cuenta en el trámite de Fase Nacional.

4. Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar una pequeña modificación al capítulo descriptivo en las páginas 8 y 9 de la memoria descriptiva, en las cuales se omitió involuntariamente incluir la estructura química del valganciclovir clorhidrato mencionada en la última línea de la página 8.

En virtud de lo anterior, es deseo del solicitante presentar nuevamente la memoria descriptiva con las páginas arriba mencionadas, en las que se ha corregido el error involuntario y, por lo tanto, se ha incluido la estructura química del valganciclovir clorhidrato.

En relación con la anterior modificación, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la misma **no amplía** de ninguna manera el alcance de la presente invención.

5. Anexo me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo No. 09-41,711, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación;
- (c) Copia de las páginas **31** a **34** que corresponden al nuevo capítulo descriptivo y al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de **22** reivindicaciones.
- (d) Copia de la memoria descriptiva con las nuevas páginas 8 y 9, en las que se ha incluido la estructura química del valganciclovir clorhidrato.



LLOREDA & CIA. S. A.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

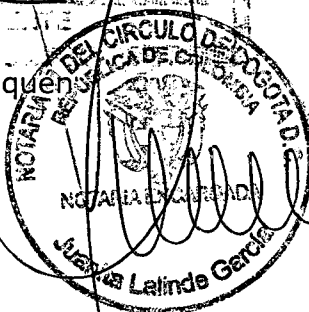
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53.215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 64 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

25 JUN. 2009


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



TRADUCCION OFICIAL No. 2009-06-08-341
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por W. Montgomery
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los E.U.

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el 21 de mayo de 2009
7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado
de los Estados Unidos
8. No. 09025245-2
9. Sello/Estampilla:
Departamento de Estado de los
Estados Unidos
10. Firma: (ilegible)
Fernesia T. Crawford

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

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

10 de octubre de 2007

POR EL PRESENTE SE CERTIFICA QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 30 de julio de 2007.

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

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual y Director de la
Oficina de Patentes y Marcas

(firma: ilegible)

W. MONTGOMERY

Funcionario que Certifica

Forma PTO-1595		Departamento de Comercio de los EU	
1 de 2		Oficina de Patentes y Marcas	
FORAMTO DE CARÁTULA PARA REGISTRO			
PATENTES UNICAMENTE			
Expediente Caso No. 23755 EU			
Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.			
1. Nombre de la parte(s) que traspasa: 1) Maria Oksana Bachynsky 2) Martin Howard Infeld 3) Navnit Hargovindas Shah ¿Se adjunta el nombre(s) adicional de la parte (s) que traspasa? ☐ Sí ☒ No		2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: Nombre: HOFFMANN-LA ROCHE INC. Dirección Interna :	
3. Naturaleza del traspaso: ☒ Traspaso ☐ Fusión ☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro Fecha de Ejecución: 20 de marzo de 2007		Dirección: 340 KINGSLAND STREET Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código Postal: 07110 ¿Se adjunta nombre(s) & dirección adicional? ☐ Sí ☒ No	
4. Número(s) de solicitud o número(s) de patente: Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es: A. Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) SOLICITUD PROVISIONAL DE LOS EU NO. SERIAL de los EU. 60/874.634 PRESENTADA: 13 de diciembre de 2006 ¿Se adjuntan números adicionales? ☐ Sí ☒ No			
5. Nombre y dirección de la parte a quien		6. Número total de solicitudes y patentes	

se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: GEORGE W. JOHNSTON Dirección Interna: HOFFMANN-LA ROCHE INC. PATENT LAW DEPARTMENT Dirección: 340 KINGSLAND STREET Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código Postal: 07110	comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 X Autorizados para ser cargados a la cuenta de depósito X Cualquier deficiencia autorizada para ser cargada a la cuenta de depósito 8. Número de la cuenta de depósito: 08-2525						
NO USE ESTE ESPACIO							
9. Declaración y firma. Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original. <table border="0"> <tr> <td>DENNIS P. TRAMALONI</td> <td>(firma: ilegible)</td> <td>30 de julio de 2007</td> </tr> <tr> <td>Nombre de la Persona que Firma</td> <td>Firma</td> <td>Fecha</td> </tr> </table> CONTACTO: Bettyann Hedemus TELEFONO: (973) 235-4383 FAX: (973) 2364 Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: <u>4</u>		DENNIS P. TRAMALONI	(firma: ilegible)	30 de julio de 2007	Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha
DENNIS P. TRAMALONI	(firma: ilegible)	30 de julio de 2007					
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha					

PATENTE

REEL: 019600 FRAME: 0317

TRASPASO

POR CUANTO, NOSOTROS, Maria Oksana Backynsky, Martin Howard Infeld y Navnit Hargovindas Shah

(Cedentes), hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles que se describen y reivindican en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Expediente Caso No. 23755 EU, No. de Serie 60/874.634, presentada el 13 de diciembre de 2006, llamada

FORMULACION EN POLVO DEL VALGANCICLOVIR

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

AHORA, POR LO TANTO, por y en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas pagadas a nosotros en la mano, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y por el presente vendemos, cedemos y transferimos a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario), y a los representantes, sucesores legales de dicho Cesionario, todo derecho, título e interés, para todo el mundo, en y de dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad según la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como Expediente Caso No. 23755 EU, No. de Serie de los

EU 60/874.634, presentada el 13 de diciembre de 2006 y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que pudiesen o resulten de ello incluyendo el derecho a reivindicar respecto a cualquier solicitud de patente y patentes de los Estados Unidos y extranjeras, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo el estatuto de los Estados Unidos y convención o tratado internacional; y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, nacionales y extranjeras, conforme a los términos de este Acuerdo.

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

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos colocado nuestra firma y sello este día 20 de marzo de 2007.

Nutley, New Jersey, EU

(firma: ilegible)

Maria Oksana Bachynsky

(firma: ilegible)

Martin Howard Infeld

(firma: ilegible)

Navnit Hargovindas Shah

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de New Jersey)

Condado de Essex)

El 20 de marzo de 2007, comparecieron personalmente ante mí
Maria Oksana Backynsky, Martin Howard Infeld y Navnit Hargovindas Shah
quien sé que son las personas descritas en el Traspaso anterior, quienes
reconocieron que ellos ejecutaron el Traspaso anterior de su propia voluntad para
los fines ahí expresados.

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

(firma: ilegible)

REGISTRADO: 07/30/2007

PATENTE

REEL: 019600 FRAME: 0319

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de junio de 2009, en
la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res.
2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by W. Montgomery

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

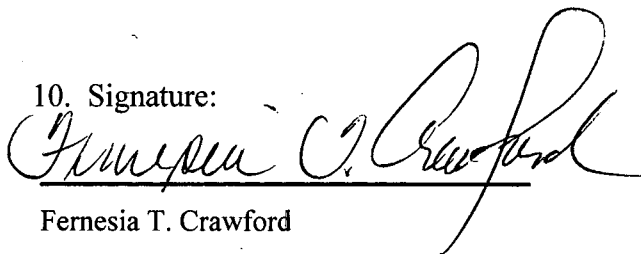
6. the twenty-first of May, 2009

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

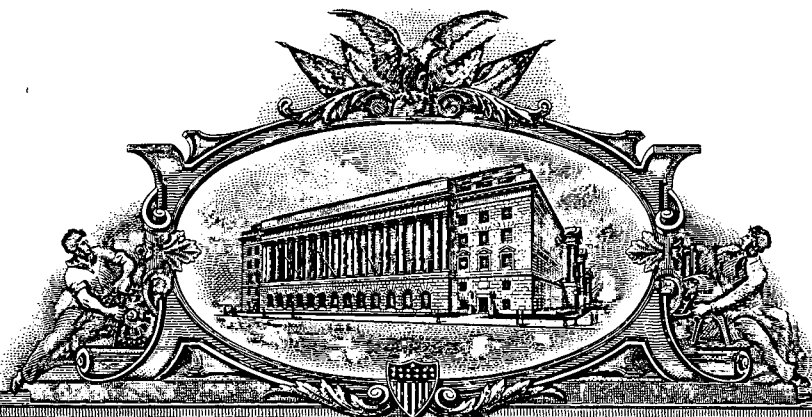
8. No. 0025245-2

9. Seal Stamp:

10. Signature:


Fernesia T. Crawford

A 1662413



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

October 10, 2007

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JULY 30, 2007.**

By Authority of the

Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office

W. Montgomery
W. MONTGOMERY

Certifying Officer



Form PTO-1595
Page 1 of 2U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 23755 US

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

1. Name of conveying party(ies):

- 1) Maria Oksana Bachynsky
- 2) Martin Howard Infeld
- 3) Navnit Hargovindas Shah

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ___ Yes X No

3. Nature of conveyance:

- X Assignment _____ Merger
____ Security Agreement _____ Change of Name
____ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREETCity: NUTLEY State: NJ Zip: 07110Execution Date: March 20, 2007

Additional name(s) & address(es)

attached:

Yes _____ No X

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

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

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/874,634

FILED: December 13, 2006

Additional numbers attached? ___ Yes X No

700335636

PATENT
REEL: 019600 FRAME: 0316

CCH \$40.00 032525 60874634

Page of 2

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

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.PATENT LAW DEPARTMENTStreet address: 340 KINGSLAND STREETCity: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00☒ Authorized to be charged to deposit account☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

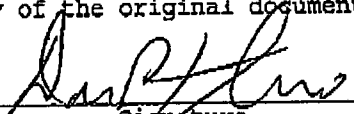
DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

DENNIS P. TRAMALONI

Name of Person Signing


SignatureJuly 30, 2007

Date

CONTACT: Bettyann Hadamus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

157613

PATENT
REEL: 019600 FRAME: 0317

JOINT INVENTION

Case Docket No. 23755 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Maria Oksana Backynsky, Martin Howard Infeld and Navnit Hargovindas Shah

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 23755 US, U.S. Serial No. 60/874,634, filed December 13, 2006, entitled

NOVEL PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS COMPRISING VALGANCICLOVIR
HYDROCHLORIDE

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

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 23755 US, U.S. Serial No. 60/874,634, filed December 13, 2006 and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

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

PATENT**REEL: 019600 FRAME: 0318**

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 20th day of March, 2007.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Maria Oksana Bachynsky
Maria Oksana Bachynsky

Martin Howard Infeld
Martin Howard Infeld

Navnit Hargovindas Shah
Navnit Hargovindas Shah

ACKNOWLEDGMENT

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

On March 20, 2007, before me personally appeared

Maria Oksana Backynsky, Martin Howard Infeld and Navnit Hargovindas Shah

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

276356

Bettyann Hedemus

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

Am lcpn

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-06-08-342
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por T. Wallace
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los E.U.

Certificado

5. en Washington, D.C.
6. el 21 de mayo de 2009
7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado
de los Estados Unidos
8. No. 09025245-3
9. Sello/Estampilla:
Departamento de Estado de los
Estados Unidos
10. Firma: (ilegible)
Fernesia T. Crawford

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

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

09 de octubre de 2007

POR EL PRESENTE SE CERTIFICA QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 30 de julio de 2007.

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

Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual y Director de la
Oficina de Patentes y Marcas

(firma: ilegible)

T. WALLACE

Funcionario que Certifica

Forma PTO-1595		Departamento de Comercio de los EU	
1 de 2		Oficina de Patentes y Marcas	
FORAMTO DE CARÁTULA PARA REGISTRO PATENTES UNICAMENTE			
Caso No. 23755 EU			
Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.			
1. Nombre de la parte(s) que traspasa: Hoffmann-La Roche Inc. ¿Se adjunta el nombre(s) adicional de la parte (s) que traspasa? ☐ Sí ☒ No		2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE INC. Dirección Interna: Una sociedad suiza	
3. Naturaleza del traspaso: XX Traspaso ☐ Fusión ☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre ☐ Otro Fecha de Ejecución: 30 de abril de 2007		Dirección: 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 País: BASILEA, SUIZA ¿Se adjunta nombre(s) & dirección adicional? ☐ Sí ☒ No	
4. Número(s) de solicitud o número(s) de patente: Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es: A. Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) SOLICITUD PROVISIONAL DE LOS EU NO. SERIE de los EU. 60/874.634 PRESENTADA: 13 de diciembre de 2006 ¿Se adjuntan números adicionales? ☐ Sí ☒ No			
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento:		6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u>	

Nombre: GEORGE W. JOHNSTON Dirección Interna: HOFFMANN-LA ROCHE INC. PATENT LAW DEPARTMENT Dirección: 340 KINGSLAND STREET Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código Postal: 07110	7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 X Autorizados para ser cargados a la cuenta de depósito X Cualquier deficiencia autorizada para ser cargada a la cuenta de depósito 8. Número de la cuenta de depósito: 08-2525						
NO USE ESTE ESPACIO							
9. Declaración y firma. Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original. <table> <tr> <td>DENNIS P. TRAMALONI</td> <td>(firma: ilegible)</td> <td>30 de julio de 2007</td> </tr> <tr> <td>Nombre de la Persona que Firma</td> <td>Firma</td> <td>Fecha</td> </tr> </table> CONTACTO: Bettyann Hedemus TELEFONO: (973) 235-4383 FAX: (973) 2364 Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: <u>4</u>		DENNIS P. TRAMALONI	(firma: ilegible)	30 de julio de 2007	Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha
DENNIS P. TRAMALONI	(firma: ilegible)	30 de julio de 2007					
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha					

PATENTE

REEL: 019636 FRAME: 0243

75

T R A S P A S O

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

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

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. de Serie 60/874.634, presentada el 13 de diciembre de 2006, llamada

FORMULACION EN POLVO DEL VALGANCICLOVIR

por Maria Oksana Bachynsky, Martin Howard Infeld y Navnit Hargovindas Shah

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud, No. de Serie 60/874.634, como prioridad; y respecto de la invención y de todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, en favor del Cedente fue ejecutado el 20 de marzo de 2007 por Maria Oksana Bachynsky, Martin Howard Infeld y Navnit Hargovindas Shah.

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

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

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

Nutley, New Jersey, EE.UU.
Fecha: 30 de abril de 2007

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

PATENTE

REEL: 019636 FRAME: 0244

RECONOCIMIENTO

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

El 30 de abril de 2007, ante mí, compareció personalmente George W. Johnston quien sé que es la persona descrita en el Traspaso anterior, quien reconoció que él/ella ejecuto el Traspaso anterior en nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que él/ella está facultada para ejecutar el Traspaso anterior y para traspasar los derechos otorgados bajo el presente.

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

(firma: ilegible)

Sello seco notarial.

REGISTRADO: 07/30/2007

PATENTE

REEL: 019636 FRAME: 0245

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de junio de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by T. Wallace

3. acting in the capacity of Certifying Officer

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

Certified

5. at Washington, D.C.

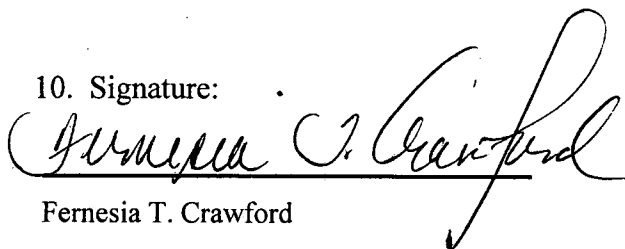
6. the twenty-first of May, 2009

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

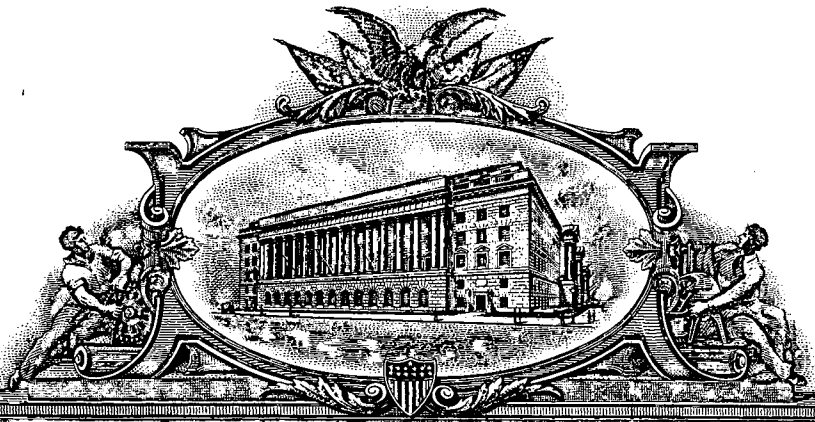
8. No. 09025245-3

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Farnesia T. Crawford

A 1662415



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

October 09, 2007

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
July 30, 2007.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



T. Wallace
T. WALLACE
Certifying Officer

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

CASE 23755 US

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

1. Name of conveying party(ies):

Hoffmann-La Roche Inc.

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: F. HOFFMANN-LA ROCHE AGInternal Address: A SWISS COMPANYAdditional name(s) of conveying
party(ies) attached? Yes X No

3. Nature of conveyance:

XX Assignment Merger Security Agreement Change of Name Other Street Address: 124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070Country: BASEL, SWITZERLANDExecution Date: April 30, 2007Additional name(s) & address(es) attached:
Yes No X

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

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

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPLN. SERIAL NO. 60/874,634

FILED: December 13, 2006

Additional numbers attached? Yes X No

700335649

PATENT
REEL: 019636 FRAME: 0242

CH \$40.00 082525 60874634

Page 2 of 2

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

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).... \$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

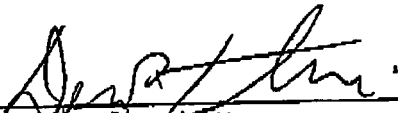
DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

DENNIS P. TRAMALONI

Name of Person Signing


Signature

July 30, 2007

Date

CONTACT: Bettyann Hademus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

157616

PATENT
REEL: 019636 FRAME: 0243

Case Docket No. 23755 US**ASSIGNMENT**

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

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

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/874,634, filed on December 13, 2006 entitled

**NOVEL PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS COMPRISING VALGANCICLOVIR
HYDROCHLORIDE**

by Maria Oksana Bachynsky, Martin Howard Infeld and Navnit Hargovindas Shah

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/874,634, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on March 20, 2007 by Maria Oksana Bachynsky, Martin Howard Infeld and Navnit Hargovindas Shah.

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

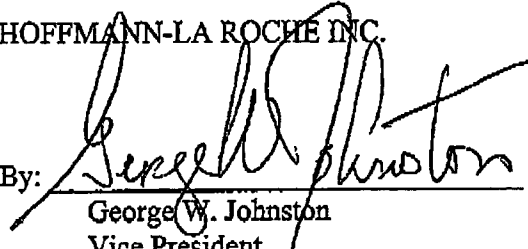
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland,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

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

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: April 30, 2007

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By:

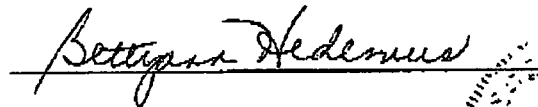

George W. Johnston
Vice President

PATENT
REEL: 019636 FRAME: 0244

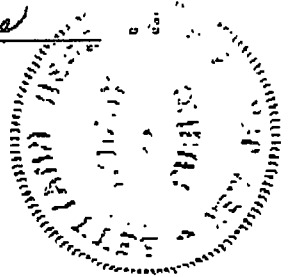
ACKNOWLEDGMENT

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

On April 30, 2007, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of **Hoffmann-La Roche Inc.**, and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



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



55386

RECORDED: 07/30/2007

PATENT
REEL: 019636 FRAME: 0245

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza.

Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea Suiza

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Basilea, Suiza

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLORED A RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 5° Piso

Teléfono: 3 264270

Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número _____

TP _____

④

Número de expediente:

09-053.156

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada Modificación capítulo Reivindicatorio en la solicitud de patente de invención arriba referida.

⑥

Comprobante de pago No. 09-41,711

Fecha Junio 8 de 2009

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso

☐

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

⑧

NOMBRE ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA



C.C. 39.690.713

53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 41,711
FECHA : JUNIO 8 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053156- -00001-0000

Fecha: 2009-06-26 16:31:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 329 CTOINFORMACION Folios: 66

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464490	08/06/2009	16,869,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICOS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
TOTAL :			\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Formulación en polvo del valganciclovir

Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención

5 La presente invención proporciona nuevas formas farmacéuticas sólidas de dosificación de valganciclovir clorhidrato para la administración oral, después de haberse constituido en agua. Estas nuevas formas farmacéuticas de dosificación son útiles para el tratamiento o control de virus,
10 tales como el virus herpes simplex y el citomegalovirus.

Formulación en polvo del valganciclovir

La presente invención proporciona nuevas formas farmacéuticas sólidas de dosificación del valganciclovir
5 clorhidrato para la administración oral, después de haberse constituido en agua.

El valganciclovir clorhidrato es un potente agente antivírico que se ha aprobado para el tratamiento de la retinitis de citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome
10 de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y para la prevención de la enfermedad del CMV en los trasplantes de riñón, corazón y riñón-páncreas. El valganciclovir clorhidrato es el éster de L-monovalina del ganciclovir y es un profármaco estable del ganciclovir con absorción mejorada. Tales características son
15 especialmente valiosas para suprimir las infecciones herpéticas en pacientes inmunocomprometidos, en los que la administración oral es la opción preferida desde el punto de vista terapéutico. El valganciclovir clorhidrato se describe con detalle en la patente de Estados Unidos n° 6,083,953.

20 En estado sólido, el valganciclovir clorhidrato presenta una estabilidad física, química y a la luz aceptables en condiciones ambientales. No es necesario adoptar medidas especiales para el almacenaje, excepto que debe evitarse la humedad. Los intentos iniciales de formular una
25 preparación pediátrica de valganciclovir clorhidrato y una formulación para pacientes que necesitan flexibilidad de dosificación se dirigieron al desarrollo de un producto líquido para uso oral. Sin embargo, los datos de estabilidad

a corto plazo indicaron que una forma líquida de dosificación sería inestable, dada la duración de conservación prevista para el producto.

Los intentos iniciales de formular una forma de
5 dosificación apropiada del valganciclovir clorhidrato para
tratar pacientes pediátricos y pacientes que requieren flexi-
bilidad de dosificación se dirigieron al desarrollo de un
producto líquido oral. Los datos de estabilidad a corto plazo
indicaron que las formas líquidas de dosificación serían
10 inestables, dada la duración de conservación prevista para el
producto. Por ello, los esfuerzos se dirigieron a formas de
dosificación en polvo, para la posterior constitución con
agua, para conseguir una duración de conservación razonable
para el valganciclovir clorhidrato y la forma líquida de
15 dosificación resultante (constituida). Para mejorar el perfil
de estabilidad y la fabricabilidad de la forma de dosifi-
cación en polvo y el perfil de estabilidad de la forma de
dosificación líquida constituida, se cambió el procedimiento
de formulación de la granulación por mezcla seca a la granu-
20 lación por mezcla húmeda.

Dado que el valganciclovir clorhidrato es fácilmente
soluble en condiciones ácidas, una forma de dosificación
farmacéutica sólida deberá contener un ácido orgánico, que
deberá estar presente en una cantidad suficiente para
25 solubilizar y estabilizar el valganciclovir clorhidrato en
una cantidad predeterminada de agua para la duración de con-
servación propuesta de la forma líquida de dosificación re-
sultante (constituida). Se ha constatado que los ácidos orgá-

nicos higroscópicos degradan las formas farmacéuticas sólidas de dosificación del valganciclovir clorhidrato.

Es, pues, objeto de la presente invención el proporcionar una formulación del valganciclovir clorhidrato para uso pediátrico y para pacientes que requieren flexibilidad de dosificación.

Este objeto se alcanza con las formas farmacéuticas sólidas de dosificación de valganciclovir clorhidrato para la administración oral, después de haberse constituido en agua.

10 La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse constituido en agua, que consta de (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y (b) un ácido orgánico no higroscópico que esté presente
15 en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.

La presente invención proporciona también una forma farmacéutica líquida de dosificación para la administración oral que consta de (a) una cantidad terapéuticamente eficaz
20 de valganciclovir clorhidrato; (b) una cantidad predeterminada de agua; y (c) un ácido orgánico no higroscópico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar el valganciclovir clorhidrato en la cantidad predeterminada de agua.

25 La presente invención proporciona además la forma sólida o líquida de dosificación para usar en la terapia de las enfermedades mediadas por el virus herpes simplex o por el citomegalovirus.

La presente invención proporciona además un método para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse reconstituido en agua, que consiste en mezclar (a) una cantidad 5 terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y (b) un ácido orgánico no higroscópico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.

Las formas farmacéuticas sólidas de dosificación para 10 la administración oral, después de haberse reconstituido en agua, tienen la ventaja de ser capaces de aportar al paciente el nivel de dosificación apropiado. Por ejemplo, el valganciclovir clorhidrato se suministra en forma de tableta de 450 mg para la administración oral, mientras que las 15 formas líquidas de dosificación pueden fabricarse en un amplio abanico de niveles de concentración. Una forma líquida de dosificación preferida puede fabricarse con 50 mg/ml para proporcionar una gran variedad de niveles de dosificación para tratar a pacientes pediátricos y pacientes que requieran 20 flexibilidad de dosificación. El recipiente de la forma líquida de dosificación puede dotarse de un dispensador calibrado para entregar la cantidad apropiada de líquido, que contenga el nivel de dosificación apropiado.

Tal como se emplean aquí, los términos siguientes 25 tienen los significados que se indican:

El término "cantidad eficaz de un agente diluyente no higroscópico" significa una cantidad de un agente diluyente no higroscópico suficiente para facilitar la fabricación de

la forma farmacéutica sólida de dosificación de la presente invención. La presencia del agente diluyente no higroscópico es opcional, pero la inclusión del agente diluyente no higroscópico facilita el proceso de fabricación de la forma
5 farmacéutica sólida de dosificación y puede proporcionar el volumen y dulzura deseables en el producto final.

El término "enfermedad" incluye específicamente cualquier estado patológico de un sujeto, tal como se define aquí. Por tanto, "enfermedad" incluye cualquier enfermedad
10 vírica o afín que pueda tratarse con el valganciclovir clorhidrato o sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término "ácido orgánico no higroscópico, que está presente en una cantidad que estabiliza al valganciclovir clorhidrato en agua" significa que la cantidad de ácido
15 orgánico no higroscópico es necesaria para bajar el valor del pH de la forma farmacéutica líquida de dosificación de valganciclovir clorhidrato y, de este modo, para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en la cantidad predeterminada de agua.

20 El término "farmacéuticamente aceptable", por ejemplo un vehículo, un excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable significa que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto en la cantidad, en la que se administra dicho compuesto concreto.

25 El término "cantidad predeterminada de agua" significa cualquier cantidad deseada de agua para constituir la forma farmacéutica sólida de dosificación de la presente invención y convertirla en una forma farmacéutica líquida de dosifica-

ción para la administración oral. La cantidad de agua puede variar dentro de amplios límites en función de la concentración deseada de valganciclovir clorhidrato en la solución acuosa. La concentración deseada de valganciclovir clorhidrato en la solución acuosa puede depender de factores, tales como el sujeto concreto que se está tratando, la enfermedad a tratar, la duración temporal del tratamiento y similares.

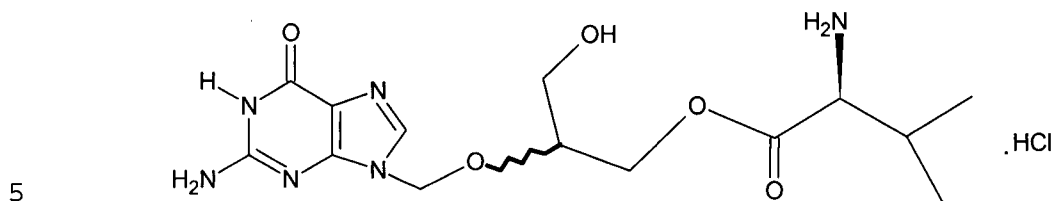
El término "sujeto" incluye a los humanos, a mamíferos no humanos (por ejemplo perros, gatos, conejos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos y ciervos) y no mamíferos del tipo aves, peces y similares. El sujeto es con preferencia un mamífero humano o no humano y con mayor preferencia un mamífero humano.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" referida al valganciclovir clorhidrato significa una cantidad del compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es eficaz para tratar, prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad.

El término "tratamiento" significa cualquier tratamiento de una enfermedad de un sujeto e incluye: (1) prevenir la enfermedad para que no surja en el sujeto, que puede estar predispuesto a contraer dicha enfermedad, pero que todavía no sufre ni presenta síntomas de la misma, p.ej., prevenir la aparición de los síntomas clínicos; (2) inhibir la enfermedad, p.ej., interrumpiendo su desarrollo; o (3) aliviar la enfermedad, p.ej., provocando la regresión de los síntomas de la enfermedad.

El valganciclovir clorhidrato (valganciclovir HCl, Valcyte[®]) es una sal clorhidrato del éster L-valilo (profármaco) del ganciclovir, que se presenta en forma de mezcla de dos diastereómeros. Después de la administración oral, ambos
5 diastereómeros se convierten rápidamente en el ganciclovir por acción de las esterasas intestinales y hepáticas. El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que inhibe la replicación "in vitro" e "in vivo" del citomegalovirus humano. El ganciclovir se ha aprobado para el
10 tratamiento la retinitis de citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y para la prevención de la enfermedad del CMV en los trasplantes de riñón, corazón y riñón-páncreas. El valganciclovir clorhidrato se suministra en forma de tableta de 450 mg para la
15 administración oral. Cada tableta contiene 496,3 mg del valganciclovir clorhidrato (equivalentes a 450 mg de valganciclovir) y los ingredientes inactivos siguientes: celulosa microcristalina, Povidona K-30, crospovidona y ácido esteárico. El recubrimiento de tipo película que se aplica a las
20 tabletas contiene Opadry[®] Pink.

El valganciclovir clorhidrato es un polvo cristalino, entre blanco y blanco mate, cuya fórmula molecular es $C_{14}H_{22}N_6O_5 \cdot HCl$ y el peso molecular es de 390,83. El nombre químico del valganciclovir clorhidrato es monoclorhidrato del
25 éster de 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metoxi]-3-hidroxipropilo de la L-valina. La estructura química del valganciclovir clorhidrato se presenta a continuación:



La solubilidad del valganciclovir clorhidrato (ingrediente farmacéuticamente activo, API) en solución acuosa depende del pH. El valganciclovir clorhidrato es un compuesto hidrófilo polar que tiene una solubilidad de 70 mg/ml en agua a 25°C y un pH de 7,0 y un coeficiente de reparto en n-octanol/agua de 0,0095 a pH 7,0. El pKa del valganciclovir clorhidrato es de 7,6. El valganciclovir clorhidrato se disuelve fácilmente en condiciones ácidas con una solubilidad máxima superior a 200 mg/ml en el intervalo de pH de 4 a 6. La estabilidad del valganciclovir clorhidrato es máxima a un pH < 3,8.

El valganciclovir clorhidrato puede existir en una de dos formas cristalinas (denominadas X e Y) y una forma amorfa. El proceso de fabricación industrial del valganciclovir clorhidrato produce exclusivamente la forma Y. La forma Y es estable en los diversos procesos farmacéuticos aplicados para la fabricación del polvo para la solución oral. Todos los lotes de valganciclovir clorhidrato empleados para la fabricación de las partidas del desarrollo de la formulación, clínicas, de estabilidad y del registro sanitario fueron de la forma Y. Para los fines de la presente

invención, puede emplearse cualquier forma polimórfica o amorfa del valganciclovir clorhidrato, ya que la formulación final es líquida. Puede utilizarse también cualquier diastereómero o mezcla de diastereómeros.

5 El valganciclovir clorhidrato es moderadamente higroscópico, observándose solo pequeños cambios de humedad cuando el valganciclovir clorhidrato se expone a una humedad relativa moderada. Puede producirse un aumento de peso de aproximadamente un 3% cuando se expone el valganciclovir
10 clorhidrato a una humedad relativa del 80% (llegando a un contenido total de humedad de hasta el 8%). Es reversiblemente higroscópico y absorberá o despedirá humedad en función de la humedad ambiente, dependiendo del contenido de agua del valganciclovir clorhidrato y de la humedad relativa.

15 La cantidad terapéuticamente eficaz o el nivel de dosificación del valganciclovir de esta invención pueden variar dentro de amplios límites. El valganciclovir clorhidrato se suministra en forma de tableta de 450 mg para la administración oral, mientras que las formas farmacéuticas sólidas
20 de dosificación pueden constituirse y convertirse en formas farmacéuticas líquidas de dosificación que pueden fabricarse en un amplio abanico de niveles de concentración para adaptarlas a los pacientes pediátricos y a los pacientes que requieran flexibilidad de dosificación. El recipiente de la
25 forma de dosificación sólida/líquida puede dotarse de un dispensador calibrado para dispensar la cantidad apropiada de líquido, que contenga el nivel apropiado de dosificación. Estos niveles de dosificación pueden ajustar a los requisitos

individuales de cada caso concreto, tomando en consideración el paciente y el estado patológico a tratar.

En general, la cantidad de valganciclovir clorhidrato que está presente en la forma farmacéutica sólida de dosificación puede situarse entre el 10% y el 90%, con preferencia entre el 25% y el 75%, con mayor preferencia entre el 35% y el 60% y con preferencia especial en torno al 46% en peso de la composición total.

En general, las formas farmacéuticas líquidas de dosificación, que pueden constituirse a partir de las formas farmacéuticas sólidas de dosificación empleando una cantidad predeterminada de agua, pueden fabricarse con niveles de concentración del valganciclovir (en forma de base libre) comprendidos entre 10 mg/ml y 90 mg/ml, con preferencia entre 25 mg/ml y 75 mg/ml, con preferencia especial entre 35 mg/ml y 65 mg/ml y con preferencia muy especial en torno a 50 mg/ml.

Los ácidos orgánicos no higroscópicos de la presente invención pueden elegirse entre un amplio espectro de ácidos orgánicos no higroscópicos. Tal como se mencionado antes, los ácidos orgánicos higroscópicos degradan las formas farmacéuticas sólidas de dosificación del valganciclovir clorhidrato. A temperatura ambiente, un ácido orgánico no higroscópico absorberá menos del 1% en peso de agua cuando la humedad relativa es del 60-75%.

En una realización, el ácido orgánico no higroscópico es un aminoácido, con preferencia un aminoácido que lleva un grupo funcional ácido carboxílico adicional, por ejemplo el ácido glutámico o el ácido adípico.

En otra realización, el ácido orgánico no higroscópico se elige entre el grupo formado por ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico. El ácido orgánico no higroscópico es con preferencia el ácido fumárico o el ácido succínico.

5 Con mayor preferencia, el ácido orgánico no higroscópico es el ácido fumárico.

El ácido orgánico no higroscópico está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en la forma farmacéutica sólida de dosificación. El

10 valganciclovir clorhidrato tiene una solubilidad de 70 mg/ml en agua a 25°C a un pH de 7,0 y se disuelve fácilmente en condiciones ácidas, con una solubilidad máxima superior a 200 mg/ml en el intervalo de pH de 4-6. En general, la cantidad de ácido orgánico no higroscópico bajará el pH de la solución

15 de valganciclovir clorhidrato constituida hasta un pH de <3,8 y con mayor preferencia a un pH de 3,0.

La forma farmacéutica sólida de dosificación puede contener opcionalmente una cantidad eficaz de un agente diluyente no higroscópico. Tal como se ha mencionado antes,

20 los agentes diluyentes higroscópicos degradan al valganciclovir clorhidrato en las formas farmacéuticas sólidas de dosificación. La presencia del agente diluyente no higroscópico facilita el proceso de fabricación la forma farmacéutica sólida de dosificación y puede conferir al producto

25 final el volumen y la dulzura deseables. El agente diluyente no higroscópico en la presente invención puede elegirse entre una gran variedad de agentes diluyentes no higroscópicos. A temperatura ambiente, un agente diluyente no higroscópico

absorberá menos del 1% en peso de agua cuando la humedad relativa es del 60-75%. En general, el agente diluyente no higroscópico se elige entre el grupo formado por la manita y la lactosa. El agente diluyente no higroscópico es con
5 preferencia la manita.

El agente diluyente no higroscópico puede estar presente en la forma farmacéutica sólida de dosificación en una cantidad del 10% al 90%, con preferencia del 30% al 70% y con preferencia especial del 40% al 60% en peso de la compo-
10 sición total.

Una realización preferida de la presente invención se define en la tabla 1. La forma farmacéutica sólida de dosificación para la administración oral es un polvo, que se constituye con una cantidad predeterminada de agua
15 purificada, proporcionando una forma farmacéutica líquida de dosificación. El frasco contiene aprox. 5,515 g de valganciclovir clorhidrato en un total de 12 g de polvo para la constitución de una solución para la administración oral. Una vez constituida, el volumen de la solución es de 100 ml.
20 Una cantidad de 1 ml de la solución constituida contiene 55,15 mg de valganciclovir clorhidrato, equivalentes a 50 mg de la base libre de valganciclovir. La concentración del valganciclovir, como base libre, en la solución constituida es del 5,0%. El valganciclovir clorhidrato y los excipientes
25 son solubles en el vehículo acuoso. La mezcla de polvo puede fabricarse por procesos farmacéuticos convencionales, incluida la granulación húmeda. El producto se suministra con

preferencia en frasco de vidrio ámbar, con tapones roscados de plástico, diseñados para que los niños no puedan abrirllos.

Tabla 1

Composición farmacéutica de valganciclovir clorhidrato
5 en forma de polvo y solución constituida

Componentes	Peso unitario mg/120 mg	Mezcla envasada g/frasco	Soln. constituida mg/ml
valganciclovir HCl	55,15 ¹	5,515 ¹	55,15 ¹
Povidona K30	2,00	0,200	2,00
ácido fumárico	2,00	0,200	2,00
benzoato sódico	1,00	0,100	1,00
sacarina sódica	0,25	0,025	0,25
manita	57,80	5,780	57,80
sabor tutti-frutti	1,80	0,180	1,80
agua purificada	²	²	0,91 ml
total	120 mg	12,000 g	1,000 ml

¹ equivalentes a 50 mg de valganciclovir (base libre), referidos a materia seca

(sal HCl: PM = 390,83; base: PM = 354,36)

10 ² se elimina durante el procesado

Se pueden fabricar las formas farmacéuticas de dosificación de la presente invención con arreglo a los ejemplos descritos a continuación. Los ejemplos se facilitan con fines ilustrativos, pero no limitadores, de la obtención de los
15 compuestos y la preparación de las composiciones de esta invención.

Ejemplos

Según la presente invención, los ejemplos siguientes se describen para ilustrar las formas farmacéuticas sólidas y líquidas de dosificación.

Ejemplo 1

5 En la siguiente tabla 2 se presenta una comparación de las formulaciones de valganciclovir clorhidrato de tipo I y de tipo II.

Tabla 2

Polvo para solución oral - Comparación de formulaciones

Ingredientes	tipo I	tipo II	
	mg/250 mg (constituida = 1 ml)	mg/120 mg (constituida = 1 ml)	
formulación número	J05	F01-03	F01-02
valganciclovir clorhidrato	55,15 ¹	55,15 ¹	55,15 ¹
ácido cítrico anhidro	9,50	-----	-----
citrato sódico	0,40	-----	-----
benzoato sódico	1,00	1,00	1,00
ácido fumárico	-----	2,00	2,00
Povidona K30	-----	2,00	2,00
sacarina sódica	0,25	0,25	0,25
sabor de fresa nº E187196	5,00	-----	-----
sabor tutti-frutti nº 11900-31	-----	1,80	1,80
maltosa cristalina	178,70	-----	-----
manita	-----	57,80	57,80
agua purificada	-----	2	2
peso total por ml	250,00 mg	120,00 mg	120,00 mg
peso envasado en el frasco	15,00 g	14,40 g	12,00 g
cantidad de agua a añadir	51 ml	109 ml	91 ml
volumen total constituido	60 ml	120 ml	100 ml
frasco: vidrio ámbar de tipo I	120 ml	120 ml	120 ml

10 ¹ equivalentes a 50 mg de valganciclovir (base libre), referidos a materia seca

² se elimina durante el procesado

Formulaciones de tipo I

Se emplean los excipientes siguientes para fabricar las formulaciones de tipo I. Se combina el ácido cítrico anhidro con citrato sódico para formar un sistema tampón que asegure un pH ácido. El pH ácido ayuda a estabilizar el valganciclovir, ya que el valganciclovir presenta una estabilidad máxima en soluciones acuosas que tengan un valor de pH de 3,8 o menos. Se emplea el benzoato sódico como agente conservante y se emplea la sacarina sódica como edulcorante artificial.

10 Se emplea la maltosa, un hidrato de carbono disacárido cristalino, como agente diluyente y para proporcionar el gusto y la dulzura bucales deseados. Se emplea el sabor de fresa como sabor de la solución oral.

Se aplica el siguiente procedimiento para la fabricación de la formulación J05 de tipo I. En el paso 1 se tamizan el citrato sódico y la sacarina sódica por separado y se mezclan en una mezcladora con una porción de la maltosa cristalina. En el paso 2 se mezcla el material de la mezcla del paso 1 con ácido cítrico anhidro molido y otra porción de maltosa cristalina y sabor de fresa. En el paso 3 se tamiza el material mezclado y se le añade benzoato sódico tamizado y una porción de la maltosa cristalina. En el paso 4 se mezclan el resto de maltosa cristalina y el valganciclovir clorhidrato con el material de la mezcla del paso 2 y entonces se

25 tamiza el material de esta mezcla. Se prepara un sandwich del material de la mezcla del paso 3 entre dos capas del material tamizado del paso 4 y se mezclan para obtener la mezcla

final. Se envasa en cada frasco una cantidad de 15 g de de la mezcla final y se cierra el frasco con el tampón pertinente.

Ejemplo 2

Formulaciones de tipo II

5 La razón del cambio de la formulación del tipo I al tipo II y dentro del tipo II fue mejorar el perfil de estabilidad de la forma farmacéutica sólida de dosificación y la forma farmacéutica de líquido constituido de dosificación para la administración oral. Las diferencias entre las formu-
10 laciones del tipo I y del tipo II se describen a continuación.

Se observa degradación en la formulación de tipo I y se atribuye a la interacción de valganciclovir clorhidrato/ácido cítrico en la forma farmacéutica sólida de dosificación. El
15 ácido cítrico es un ácido orgánico higroscópico y parece que degrada al valganciclovir clorhidrato en la forma sólida de dosificación. Por consiguiente, se elige al ácido fumárico, un ácido orgánico menos higroscópico, para reemplazar al ácido cítrico/citrato sódico en las formulaciones de tipo II.

20 Se observa también degradación en la formulación de tipo I y se atribuye a la interacción del valganciclovir clorhidrato/maltosa en la forma farmacéutica de líquido constituido de dosificación para la administración oral. Parece que la maltosa degrada al valganciclovir clorhidrato en la
25 forma líquida de dosificación. Se sustituye la maltosa por la manita, un alcohol polihídrico, que no provoca la degradación del valganciclovir clorhidrato. Se añade como aglutinante la Povidona K30 (polivinilpirrolidona) y como líquido de granu-

lación el agua para cambiar el proceso de fabricación de la granulación de mezcla seca a la granulación húmeda. La implantación del proceso de granulación húmeda mejora de modo considerable la fluidez de la mezcla envasada de la formulación de tipo II. El sabor tutti-frutti sustituye al sabor de fresa en la formulación comercializada en cuestión. El peso total de polvo por frasco cambia de 15,00 g, formulación J05 (tipo I), a 14,40 g, formulación F01-03 (tipo II). El peso de la formulación comercial propuesta, la formulación F01-02 (tipo II), disminuye entonces a 12,00 g, con lo cual queda mayor cavidad vacía dentro del frasco para poder agitar en el momento de efectuar la constitución.

Ejemplo 3

Proceso de fabricación de formulaciones de tipo II

La partida fabricada para la formulación clínica de tipo I se basaba inicialmente en una mezcla de polvo seco. Después de la reformulación con diferentes excipientes se encontró que las propiedades de fluidez de la mezcla de polvo eran insuficientes para una presentación apropiada. Aplicando una granulación húmeda, se mejoran considerablemente las propiedades de fluidez del polvo final. Dado que las tabletas comerciales de valganciclovir de 450 mg utilizan un proceso de granulación acuosa húmeda con la Povidona K30 como aglutinante, se toma este proceso como base para la fabricación de la forma farmacéutica sólida de dosificación para constitución con una cantidad predeterminada de agua.

En el presente proceso se mezcla previamente la sustancia activa con la Povidona K30, ácido fumárico y

Tabla 4

Solución constituida - Comparación de datos de estabilidad

Formulación	solución de tipo I constituida		solución de tipo II constituida	
condiciones de almacenaje	ensayo (% pertenencia marcada) valganciclovir	impurezas totales	ensayo (% pertenencia marcada) valganciclovir	impurezas totales
inicial	100,0%	1,42%	102,1%	1,1%
1 mes 5°C	99,9%	1,69%	97,0%	1,1%
2 meses 5°C	99,9%	2,20%	98,1%	1,2%
3 meses 5°C	no disponible	no disponible	99,2%	1,3%

Optimización del proceso:

- 5 Se preparan dos partidas de demostración de valganciclovir polvo para constitución. La primera partida de demostración (serie 1) se fabrica para evaluar el proceso de fabricación a escala de 5 kg. Esta partida se envasa manual en los frascos. No hay incidencias significativas que observar durante la fabricación de la partida. La segunda
- 10 partida de demostración (serie 2) se fabrica para evaluar el proceso de fabricación a escala de 17,25 kg. El tema principal de la segunda partida consiste en evaluar el paso de envasado mecánico de los frascos. Los pasos de granulación, secado y mezclado de esta partida de demostración se realiza
- 15 con éxito. Los intentos de envasado del polvo utilizando una envasado de husillo se efectúan con éxito. El peso envasado en los frascos se mantiene siempre sin complicaciones a lo largo de todo el estudio.

La optimización del proceso de fabricación del valganciclovir polvo (tamaño de partida: 30 kg) consta del mezclado seco, la adición de la solución de granulación, la granulación húmeda, la molienda húmeda, el secado en lecho fluidizado, la molienda seca, el mezclado y el envasado en los frascos. Se fabrica un total de 9 partidas de desarrollo a escala de producción para optimizar los parámetros de cada paso de la fabricación del valganciclovir polvo para constitución.

10 Proceso de fabricación:

Se introducen en una mezcladora/granuladora de alto cizallamiento el valganciclovir clorhidrato, la manita (Parteck M200), la Povidona K30 y el ácido fumárico y se mezclan en seco. Después del mezclado seco se añade la solución de granulación al granulador de alto cizallamiento. La solución de granulación consta de benzoato sódico, sacarina sódica y agua purificada y se prepara antes de iniciar el paso de mezclado en seco. Es crítica la transferencia de toda la solución de granulación para asegurar que se recuperará el 100 % del benzoato sódico para el producto final. Después del granulador, la granulación húmeda se muele a través de un molido de tipo Fitzmill para mejorar la fluidez del material y se transfiere a un secador de lecho fluidizado. Se compara la molienda y la no molienda de la granulación húmeda. Después del secador, la granulación seca se muele en un molino Fitzmill. Entonces se mezclan los gránulos con el saborizante premezclado. Se efectúa una comparación entre el premezclado del saborizante y la adición

del saborizante tal cual directamente a la mezcla. A continuación se envasa la mezcla en polvo en los frascos y se empaqueta. Las adiciones de materiales y las transferencias durante el proceso de fabricación se realizan mediante un
5 sistema de transferencia con vacío.

Se hace el seguimiento y la evaluación de los siguientes parámetros de proceso durante el trabajo de desarrollo.

La granulación de la mezcla seca (distribución del tamaño de partícula de la mezcla);
10 la granulación húmeda [volumen de agua en la solución de granulación, velocidad de adición de la solución (182-558 g/min)] hasta el punto final de la granulación (tiempo, Kw, visual);

(c) el secado en lecho fluidizado, [punto final del
15 secado (LOD)]

molienda seca a una velocidad de de 1000-4500 rpm;
mezclado final [tiempo de mezclado final (adición del saborizante), 5-15 minutos, uniformidad de las dosis unitarias, ensayos de ingrediente farmacéuticamente activo y
20 conservante, análisis de tamices, densidad aparente y compactada];

envasado en frascos (velocidad de la husillo: 400-800 rpm);
(g) determinación de la fluidez; se evalúa la fluidez del polvo determinando las propiedades de empaquetado a partir de
25 la densidad aparente. Se emplean los valores del índice Carr (CI) para evaluar la fluidez de la mezcla molida en seco, de la mezcla final y de las muestras envasadas en los frascos, que se calculan mediante la ecuación siguiente:

$$CI = (densidad\ compactada - densidad\ aparente \times 100) /$$

densidad compactada

Los valores del CI para las muestras de molienda seca se sitúan entre 12,66 y 39,19.

5 En todas las partidas se observan diferentes perfiles de distribución de tamaño de partícula para la molienda seca. Estos resultados se atribuyen al hecho de que los procesos de granulación varían en cada partida (a saber, el volumen de la solución de granulación, el tiempo de adición, la velocidad
10 de entrega, la velocidad de alimentación, la velocidad de descarga, etc.).

Observaciones:

Los perfiles de distribución del tamaño de partícula de la mezcla final de las partidas n° 303 y n° 493 guardan buena
15 coincidencia con los datos de los análisis de tamizado de la segunda partida de demostración. Hay una cantidad ligeramente mayor de partículas finas (<75 µm) en las partidas n° 303 y n° 493 si se comparan con la segunda partida de demostración. El agua utilizada para la solución de granulación se sitúa
20 entre 2,7 y 3,45 kg para las dos partidas. El tiempo de adición de la solución de granulación se sitúa en el intervalo de 4-5,5 minutos. El tiempo de masa húmeda se sitúa entre 1,5 y 2 minutos. El punto final de secado (LOD) de las muestras de puerta de muestras se sitúa en el intervalo del
25 1,8 al 2,13%.

Los valores CI de las muestras de la mezcla final se sitúan entre 17,44 y 33,80, lo cual indica que el comportamiento de la fluidez está entre mediano y muy pobre. Las

partidas n° 283, n° 293 y n° 473, que contienen cantidades mayores de partículas de 250 μm , presentan una fluidez mejor que las partidas que contienen cantidades mayores de partículas finas.

5 Dentro de una partida no hay diferencias significativas entre la fluidez de las muestras envasadas en frascos durante la fase inicial, central o final del envasado, pertenecientes a la partida n° 283 o n° 293. Se observan ligeras diferencias en las propiedades de fluidez entre ambas partidas. Los
10 valores CI se sitúan entre 19,10 y 24,18, lo cual indica que la fluidez es regular.

Resultados de los ensayos analíticos:

Todas las partidas tienen una uniformidad de contenido aceptable con valores de %RSD (desviación estándar relativa)
15 menores que el criterio de aceptación del 5,0%.

El valor de ensayo analítico medio del benzoato sódico en la partida n° 293 es del 85,5%, que está dentro del límite del criterio de aceptación. En esta partida no se realiza el enjuague con agua del recipiente del benzoato sódico, lo cual
20 se traduce en una pérdida de benzoato sódico. Por tanto, es necesario efectuar un paso de enjuague para asegurar que el benzoato sódico se transfiere en su totalidad.

En las partidas n° 303 y n° 323 se utilizan 1,7 kg de agua para preparar la solución de granulación. Las dos
25 partidas obtenidas tienen niveles bajos de benzoato sódico. Esto puede derivarse de la cantidad insuficiente de agua para disolver el benzoato sódico. Por tanto, se tendrá que emplear

una cantidad mayor de agua para asegurar que la totalidad del benzoato sódico pasa a la solución.

El estudio del tiempo de mezcla de la partida n° 333 indica que el benzoato sódico y el valganciclovir presentan buena uniformidad de contenido en todos los momentos investigados (5, 7,5 y 10 minutos). Sin embargo, los datos del tiempo de mezcla de la partida n° 493 indica que el valganciclovir tiene mejor uniformidad de contenido a los 5 y 10 minutos, mientras que el benzoato sódico tiene mejor uniformidad de contenido a los 7,5 y 10 minutos. En base a estos datos se elige un tiempo de mezclado de 10 minutos para asegurar que se va a obtener una buena uniformidad de contenido tanto para valganciclovir como para el benzoato sódico. El premezclado del saborizante en la partida n° 283 no se traduce en una mejora significativa de la uniformidad de contenido de saborizante en el producto. Por consiguiente no se incluye el paso de mezclado previo del saborizante en el proceso final. El envasado en frascos con una máquina del tipo All-Fill Servometer Filling machine.

En conjunto, los datos físicos y analíticos son aceptables para todas las partidas. Se observa una mayor fluctuación del peso en la mezcla final de polvo de la partida n° 323 cuando se aplica una velocidad de husillo de 600 rpm para llenar los frascos. Por lo tanto se elige una velocidad de husillo de 450 rpm para el proceso del envasado.

Recomendación de proceso de fabricación de partidas para el registro sanitario:

Para el procedimiento de mezcla seca se cargan en un granulador PMA 65 la manita (Parteck M200), la Povidona K30, el ácido fumárico en polvo y el valganciclovir clorhidrato y se mezclan en seco durante 7 minutos con una velocidad de hélice de 200 ± 50 rpm y una velocidad de triturador de 1000 ± 50 rpm. Para la adición de la solución y la granulación húmeda se requiere un total de 3,45 kg de agua (solución de granulación y enjuague) para el proceso de granulación. La solución de granulación se tiene que introducir en el PMA 65 durante $4 \pm 0,5$ minutos con una velocidad de hélice de 200 ± 50 rpm y una velocidad de triturador de 1000 ± 50 rpm. La masa húmeda deberá mezclarse durante $1 \pm 0,5$ minutos más con las mismas velocidades de hélice y de triturador. No se requiere una molienda en húmedo.

Para el secado, se introducen los gránulos del PMA 65 en un secador de lecho fluidizado y se secan hasta un LOD del 1,3 al 3,0%, pero como objetivo un 2,25%. La temperatura a conseguir en el producto es de 50°C (intervalo aceptable: de 48°C a 52°C). Para la molienda, se muelen los gránulos secos en un molino Fitzmill con una velocidad de 2400 ± 50 rpm, empleando una placa del n° 0 con las cuchillas hacia delante. Para el mezclado, no se requiere que el saborizante se haya premezclado. Tienen que mezclarse los gránulos molidos con el sabor tutti-frutti en una mezcladora de tipo arcón desplazable de 3 pies cúbicos durante 10 minutos con una velocidad de 10 rpm. Para el envasado del producto en frasco se emplea una máquina del tipo All-Fill Powder Filling Machine con una

velocidad de husillo de 450 rpm y una velocidad de goteo de 100 rpm.

Se fabrica un total de tres partidas para el registro sanitario (partidas n° 024, n° 034 y n° 044) a escala de 5 producción (30 kg) para evaluar los parámetros establecidos para cada paso de fabricación del valganciclovir polvo para constitución. Las densidades aparente y compactada de las mezclas finales de las partidas n° 024, 034 y 044 son similares. Todas las partidas presentan propiedades de 10 fluidez de la mezcla final entre regular y pobre (valores del índice Carr entre 21,79 y 31,46).

Los resultados de los ensayos analíticos del valganciclovir y del benzoato sódico para las partidas n° 024, n° 034 y n° 044 están dentro de los límites del criterio de 15 aceptación. La uniformidad de la mezcla se sitúa entre el 96,4% y el 102,9% para el valganciclovir y entre el 96,4% y el 100,0% para el benzoato sódico. La %RSD se sitúa dentro del intervalo del 0,3 al 1,2% para el valganciclovir y el benzoato sódico. Todos los resultados analíticos indican una 20 uniformidad de contenido aceptable, con valores de %RSD menores que los criterios de aceptación de validación del 5,0%.

Se fabrican con éxito tres partidas para el registro sanitario del valganciclovir polvo para constitución aplicando los parámetros de proceso establecidos a raíz de 25 las partidas de desarrollo. Las tres partidas cumplen los límites del criterio de aceptación. Los datos obtenidos durante el proceso y los datos analíticos recogidos indican que el proceso de fabricación está bien controlado y es capaz

de proporcionar una calidad de producto consiste con arreglo a las normas habituales de la llamada "good manufacturing practice" (GMP).

Eficacia del conservante:

5 La solución constituida contiene el benzoato sódico en una concentración del 0,1%. Esta solución tiene una eficacia conservante satisfactoria en sentido bactericida y fungicida dentro de los frascos de vidrio, lo cual asegura que a lo largo del período de uso del producto estará presente una
10 eficacia antimicrobiana aceptable.

Biodisponibilidad comparativa de la formulación clínica frente a la formulación comercializada:

El objetivo primario de este estudio consiste en determinar la bioequivalencia del ganciclovir de la solución
15 oral de valganciclovir tutti-frutti (F01-02) y Valcyte[®], la formulación comercial de tabletas de 450 mg de valganciclovir clorhidrato, para una dosis de 900 mg administrada en un estado de no ayunas. El objetivo secundario es comparar la exposición sistémica del ganciclovir de la solución oral del
20 valganciclovir con sabor de fresa (J05) con el valganciclovir de la solución oral con sabor tutti-frutti (F01-02) para una dosis de 900 mg.

Tanto para el AUC 0-24 (área debajo de la curva para las 0-24 horas) como para la C_{máx} (pico de concentración
25 máxima), el intervalo de confianza del 90% (CI) de las relaciones medias de la tableta con respecto a la solución oral con sabor tutti-frutti se sitúa plenamente dentro de la región de aceptación del 80% al 125% ([96, 104] y [89, 101]

para el AUC 0-24 y la $C_{\text{máx}}$, respectivamente). Puede concluirse por tanto que existe bioequivalencia de la tableta y de la solución oral con sabor tutti-frutti en lo que respecta a los niveles en plasma de ganciclovir. En base a
5 los valores medios del AUC de ganciclovir, la solución oral con sabor tutti-frutti proporciona exposiciones similares, conocidas por ser seguras y eficaces. La PK del ganciclovir, obtenida por comparación de la formulación de sabor tutti
frutti frente a la formulación con sabor de fresa, es muy
10 similar en términos de $C_{\text{máx}}$ y AUC, traduciéndose en un 90% de CI frente a las relaciones medias del 96% al 109% y del 94% al 101%, respectivamente.

Se han representado abundantes realizaciones de esta invención, pero es evidente que la construcción básica puede
15 alterarse para proporcionar otras formas de ejecución que utilizan la invención sin apartarse del espíritu y alcance de la misma. Se da por supuesto que todas las modificaciones y variaciones se incluyen dentro del alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones anexas en mayor grado
20 que en las formas de ejecución específicas que se han presentado a título de ejemplo.

Reivindicaciones

1. Una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse constituido en agua, que consta de:

5 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y

 (b) un ácido orgánico no higroscópico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.

10 2. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 1, en donde el valganciclovir clorhidrato está presente en una cantidad del 10% al 90% en peso de la composición total.

 3. La forma sólida de dosificación con arreglo a la
15 reivindicación 1, en donde el ácido orgánico no higroscópico es un aminoácido.

 4. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 1, en donde el ácido orgánico no higroscópico se elige entre el grupo formado por el ácido fumárico, el
20 ácido succínico y el ácido adípico.

 5. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 4, en donde el ácido orgánico no higroscópico es el ácido fumárico.

 6. La forma sólida de dosificación con arreglo a las
25 reivindicaciones 1 y de 3 a 5, en donde el ácido orgánico no higroscópico está presente en una cantidad que baja el pH de la solución constituida del valganciclovir clorhidrato hasta un pH de 3,8 o menos.

7. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 1, que contiene además una cantidad eficaz de un agente diluyente no higroscópico.

8. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 7, en donde el agente diluyente no higroscópico se elige entre el grupo formado por la manita y la lactosa.

9. La forma sólida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones 7 ú 8, en donde el agente diluyente no higroscópico es la manita.

10. La forma sólida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 7 a 9, en donde el agente diluyente no higroscópico está presente en un cantidad de hasta el 90% en peso de la composición total.

11. La forma sólida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 1 a 10, en donde la forma de dosificación tiene la composición siguiente:

Componentes	Peso unitario mg/120 mg
valganciclovir HCl	55,15 ¹
Povidona K30	2,00
ácido fumárico	2,00
benzoato sódico	1,00
sacarina sódica	0,25
manita	57,80
sabor tutti-frutti	1,80

¹ equivalentes a 50 mg de valganciclovir (base libre) referidos a materia seca.

12. Una forma farmacéutica líquida de dosificación para la administración oral, que contiene:

- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato;
- 5 (b) una cantidad predeterminada de agua; y
- (c) un ácido orgánico no higroscópico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en la cantidad predeterminada de agua.

13. La forma líquida de dosificación con arreglo a la
10 reivindicación 12, en donde el valganciclovir clorhidrato está presente en una cantidad de 10 mg/ml a 90 mg/ml.

14. La forma líquida de dosificación con arreglo a la reivindicación 12, en donde el ácido orgánico no higroscópico es un aminoácido.

15 15. La forma líquida de dosificación con arreglo a la reivindicación 12, en donde el ácido orgánico no higroscópico se elige entre el grupo formado por el ácido fumárico, el ácido succínico y el ácido adípico.

16. La forma líquida de dosificación con arreglo a la
20 reivindicación 15, en donde el ácido orgánico no higroscópico es el ácido fumárico.

17. La forma líquida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones 12 y de 14 a 16, en donde el ácido orgánico no higroscópico está presente en la forma líquida de
25 dosificación en una cantidad suficiente para bajar el pH a 3,8 o menos.

18. La forma líquida de dosificación con arreglo a la reivindicación 12, que contiene además una cantidad eficaz de

un agente diluyente no higroscópico.

19. La forma líquida de dosificación con arreglo a la reivindicación 18, en donde el agente diluyente no higroscópico se elige entre el grupo formado por la manita y la
5 lactosa.

20. La forma líquida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones 18 ó 19, en donde el agente diluyente no higroscópico es la manita.

21. La forma líquida de dosificación con arreglo a las
10 reivindicaciones de 18 a 20, en donde agente diluyente no higroscópico está presente en una cantidad de hasta el 90% en peso de la composición total.

22. La forma líquida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 12 a 21, en donde la forma de dosifi-
15 cación tiene la composición siguiente:

Componentes	Soln. constituida mg / ml
valganciclovir HCl	55,15 mg ¹
Povidona K30	2,00 mg
ácido fumárico	2,00 mg
benzoato sódico	1,00 mg
sacarina sódica	0,25 mg
manita	57,80 mg
sabor tutti-frutti	1,80 mg
agua purificada	0,91 ml

¹ Equivalentes a 50 mg de valganciclovir (base libre), referidos a materia seca.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F.HOFFMANN-LA ROCHE A.G.

REFERENCIA	Radicación No.	9 53156
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/063151
	Fecha inicio fase nacional	13/07/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8639

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

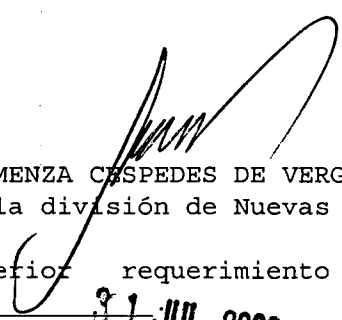
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.

REFERENCIA	Radicación No.	9 53156
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/063151
	Fecha inicio fase nacional	13/07/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8647

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL. 2009
adpal1