

^

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 67,563
FECHA : AGOSTO 22 DE 2007



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LEONERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47999444	22/08/2007	6,306,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

2

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

3

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

PODER

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

(firma: ilegible)

Laura J. Schumacher ✓

Vicepresidente, Secretaria y Asesora General Suplente ✓

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

(firma: ilegible)

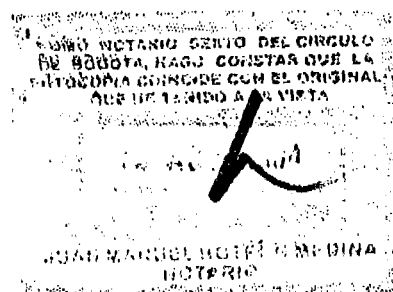
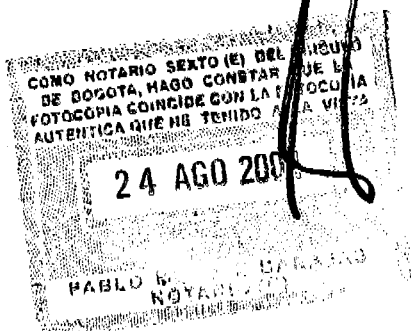
Notario Público

Sello Oficial

Trina Lee Ruiz ✓

Notario Público, Estado de Illinois

Mi Comisión Expira el 6-11-2007 ✓



α

Estado de Illinois
Secretario de Estado

APOSTILLA

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

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

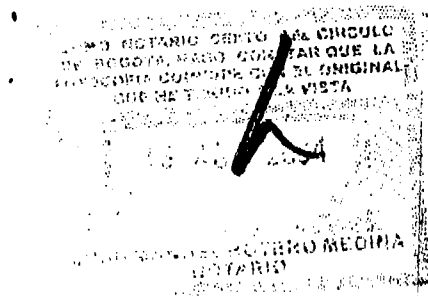
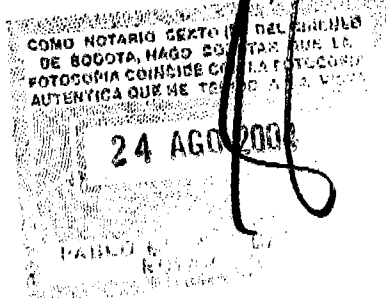
Certificado

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

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

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JUL 30 AM 11:38

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

2004 JUL 27
Anita Escobar
CUYA FIRMA PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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

13 AGO 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

24 AGO 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

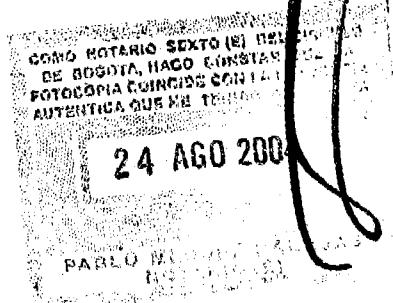
con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

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

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 12 de Julio de 2004



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

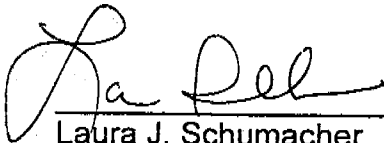
domiciled at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

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

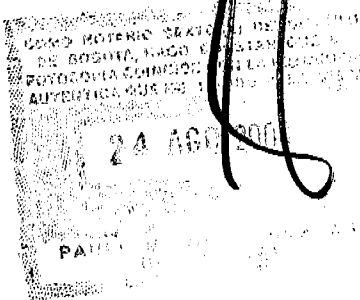
Doctors **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for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

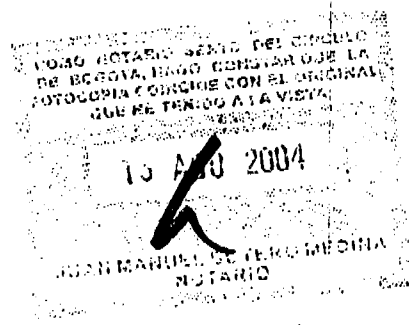
We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12th day of July, 2004



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





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

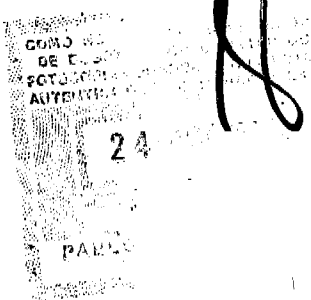
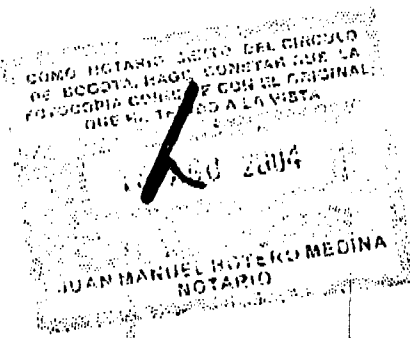
Certified

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



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

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

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of (ss)
County of
On this 12th day of July, 2004,
personally

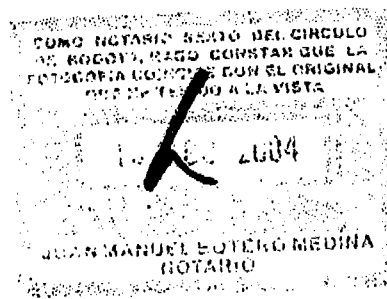
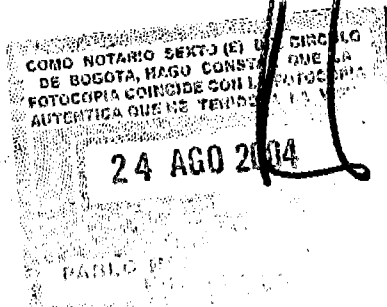
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Vice President
and Deputy General Counsel of ABBOTT

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

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

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

Trina Lee Ruiz



9

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-08-07 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 11/064,467 23-02-05 US		(51) Int Cl: A61K 31/513 (71) Solicitante(s): ABBOTT LABORATORIES (72) Inventor(es): ROSENBERG, Jörg; REINHOLD, Ulrich; LIEPOLD, Bernd; BERNDL, Gunther; BREITENBACH, Jörg; ALANI, Laman y GHOSH, Soumojeet. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-09-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-02-06 No. de solicitud: PCT/US2006/005944		(87) Publicación internacional Fecha: 31-08-06 N° publicación: WO 2006/091529 A3	
(54) Título: UNA FORMULACIÓN SÓLIDA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una forma no disuelta de (2S,3S,5S)-2-(2,6-Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanol]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; Lopinavir) en una cantidad efectiva para uso terapéutico.

10



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

10

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-08-07

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/513

(71) Solicitante(s): ABBOTT LABORATORIES

(72) Inventor(es): ROSENBERG, Jörg; REINHOLD, Ulrich; LIEPOLD, Bernd; BERNDL, Gunther; BREITENBACH, Jörg; ALANI, Laman y GHOSH, Soumojeet.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11/064,467	23-02-05	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-09-07

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 31-08-06

Fecha de presentación de la solicitud: 21-02-06

N° publicación: WO 2006/091529 A3

No. de solicitud: PCT/US2006/005944

(54) Título: UNA FORMULACIÓN SÓLIDA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA

MA

11

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO		
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐
(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: 31-08-07 (51) Clasificación Internacional: A61K 31/513 (71) Solicitante(s): ABBOTT LABORATORIES (72) Inventor(es): ROSENBERG, Jörg; REINHOLD, Ulrich; LIEPOLD, Bernd; BERNDL, Gunther; BREITENBACH, Jörg; ALANI, Laman y GHOSH, Soumojeet. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm
(30) Prioridad _____ (31) No. Prioridad 11/064,467 (32) Fecha 23-02-05 (33) País US		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-09-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21-02-06 No. de solicitud: PCT/US2006/005944		
(87) Publicación internacional: Fecha: 31-08-06 No. Publicación : WO 2006/091529 A3		
(54) Título: UNA FORMULACIÓN SÓLIDA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA		
(57) Resumen: <u>Reivindicación número 1.-</u> Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una forma no disuelta de (2S,3S,5S)-2-(2,6-Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahydro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; Lopinavir) en una cantidad efectiva para uso terapéutico.		
CONTINUA AL RESPALDO ...		

12

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/005944

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicación 14 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una Búsqueda Internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este Reporte de Búsqueda Internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/005944

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

INV. A61K31/513 A61K31/426 A61K9/20 A61K9/28

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

A61K

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

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

EPO-Internacional, WPI Dato, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/34119 A (ABBOTT LABORATORIES) 17 de Mayo de 2001 (2001-05-17)	1, 2, 4-14
Y	página 10, líneas 3-24 página 14, línea 8 – página 16, línea 4 ejemplos 1A, 1B reivindicaciones 1, 3, 7, 20, 21	3
Y	US 2001/051721 A1 (DICKMAN DANIEL A Y COL) 13 de Diciembre de 2001 (2001-12-13) párrafo [0162] reivindicaciones	3
	----- -/-	

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.	☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 26 de Julio de 2006	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 04/08/2006
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Giro, A

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/005944

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 2005/039551 A (ABBOTT LABORATORIES; ROSENBERG, JOERG; REINHOLD, ULRICH; LIEPOLD, BER) 6 de Mayo de 2005 (2005-05-06) página 2, línea 17 - página 3, línea 5 página 5, líneas 12-17 página 15, línea 29 - página 16, línea 5 ejemplos 1-6 reivindicaciones 1, 12, 21	1-14
P, X	US 2005/084529 A1 (ROSENBERG JOERG Y COL) 21 de Abril de 2005 (2005-04-21) párrafos [0083], [0084] ejemplos 1-6 reivindicaciones 1, 7, 10, 12, 37	1-14

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/005944

15

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0134119 A	17-05-2001	CA	2359945 A1	17-05-2001
		EP	1175205 A2	30-01-2002
		JP	2003513904 T	15-04-2003
US 2001051721 A1	13-12-2001	US	2003191313 A1	09-10-2003
WO 2005039551 A	06-05-2005	AU	2004283087 A1	06-05-2005
		CA	2536638 A1	06-05-2005
		EP	1663183 A2	07-06-2006
		US	2005048112 A1	03-03-2005
US 2005084529 A1	21-04-2005	US	2005143404 A1	30-06-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/005944

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 claim 14 is 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/005944

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/513 A61K31/426 A61K9/20 A61K9/28

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/34119 A (ABBOTT LABORATORIES) 17 May 2001 (2001-05-17)	1, 2, 4-14
Y	page 10, lines 3-24 page 14, line 8 - page 16, line 4 examples 1A, 1B claims 1, 3, 7, 20, 21	3
Y	US 2001/051721 A1 (DICKMAN DANIEL A ET AL) 13 December 2001 (2001-12-13) paragraph [0162] claims	3

☒ 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

26 July 2006

Date of mailing of the international search report

04/08/2006

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

Giro, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/005944

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/039551 A (ABBOTT LABORATORIES; ROSENBERG, JOEERG; REINHOLD, ULRICH; LIEPOLD, BER) 6 May 2005 (2005-05-06) page 2, line 17 - page 3, line 5 page 5, lines 12-17 page 15, line 29 - page 16, line 5 examples 1-6 claims 1,12,21	1-14
P,X	US 2005/084529 A1 (ROSENBERG JOERG ET AL) 21 April 2005 (2005-04-21) paragraphs [0083], [0084] examples 1-6 claims 1,7,10,12,37	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/005944

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0134119	A	17-05-2001	CA 2359945 A1 EP 1175205 A2 JP 2003513904 T	17-05-2001 30-01-2002 15-04-2003
US 2001051721	A1	13-12-2001	US 2003191313 A1	09-10-2003
WO 2005039551	A	06-05-2005	AU 2004283087 A1 CA 2536638 A1 EP 1663183 A2 US 2005048112 A1	06-05-2005 06-05-2005 07-06-2006 03-03-2005
US 2005084529	A1	21-04-2005	US 2005143404 A1	30-06-2005

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
31 de Agosto de 2006 (31.08.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/091529 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/513 (2006.01) **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) **A61K 9/28** (2006.01)

(74) Agentes: **WARD, Michael, J.** y col.; Dept. 377 Bldg AP6A-1,
100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6008 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2006/005944

(22) Fecha de Registro Internacional:

21 de Febrero de 2006 (21.02.2006)

(25) Idioma de Registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

11/064,467 23 de Febrero de 2005 (23.02.2005) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; Dept. 377 Bldg AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6008 (US).

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

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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).

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): **ROSENBERG, Jörg** [DE/DE]; Bruchstrasse 29, 67158 Ellerstadt (DE). **REINHOLD, Ulrich** [DE/DE]; Hilgardstrasse 18, 67346 Speyer (DE). **LIEPOLD, Bernd** [DE/DE]; U1, 8; Mannheim, 68161 Mannheim (DE). **BERNDL, Gunther** [DE/DE]; Am Dörrling 7, 67273 Herxheim (DE). **BREITENBACH, Jörg** [DE/DE]; Hans Sachs Ring 95a, 68199 Mannheim (DE). **ALANI, Laman** [US/US]; 4612 Merchant Square, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US). **GHOSH, Soumojeet** [IN/US]; 48826 Central Park Drive, Canton, Michigan 48188 (US).

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:

8 de Febrero de 2007

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

(54) Título: UNA FORMULACIÓN SÓLIDA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA

(57) Resumen: La presente invención proporciona una formulación de dosificación farmacéutica, y más en particular, una formulación de dosificación farmacéutica que comprende un inhibidor de proteasa de VIH.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 August 2006 (31.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/091529 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/513 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)

(74) Agents: WARD, Michael, J. et al.; Dept. 377 Bldg
AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL
60064-6008 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/005944

(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, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:

21 February 2006 (21.02.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11/064,467 23 February 2005 (23.02.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ABBOTT
LABORATORIES [US/US]; Dept. 377 Bldg AP6A-1,
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6008
(US).

(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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ROSENBERG,
Jörg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, 67158 Ellerstadt
(DE). REINHOLD, Ulrich [DE/DE]; Hilgardstrasse 18,
67346 Speyer (DE). LIEPOLD, Bernd [DE/DE]; U1,
8; Mannheim, 68161 Mannheim (DE). BERNDL, Gun-
ther [DE/DE]; Am Dörrling 7, 67273 Herxheim (DE).
BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans Sachs Ring 95a,
68199 Mannheim (DE). ALANI, Laman [US/US]; 4612
Merchant Square, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US).
GHOSH, Soumojeet [IN/US]; 48826 Central Park Drive,
Canton, Michigan 48188 (US).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

8 February 2007

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.

WO 2006/091529 A3

(54) Title: A SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMULATION

(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical dosage formulation, and more particularly, to a pharmaceutical dosage formulation comprising an HIV protease inhibitor.

22

UNA FORMULACIÓN SÓLIDA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una formulación de dosificación farmacéutica, y más en particular, una formulación de dosificación farmacéutica que comprende un inhibidor de proteasa de VIH.

23

UNA FORMULACIÓN SÓLIDA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación de dosificación farmacéutica, y más en particular, se refiere a una formulación de dosificación farmacéutica que comprende un inhibidor de proteasa de VIH.

Antecedentes de la invención

Millones de personas en todo el mundo sufren de VIH/SIDA, y es posible que millones más se infecten cada año. Actualmente hay muchas medicaciones disponibles para el tratamiento de VIH/SIDA que incluyen inhibidores de proteasa de VIH (PIs), inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos (NRTIs) e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs). La mayoría de los regímenes de tratamiento actuales requieren una combinación de por lo menos tres medicaciones, más comúnmente dos NRTIs y ya sea un PI o un NNRTI.

Los PIs son poco solubles y son muy difíciles de formular. Originalmente, los PIs se suministraban como formulaciones líquidas donde estaba disuelto el componente PI. Actualmente, las formas de dosificación de PI que se utilizan más ampliamente son cápsulas de gelatina que contienen una solución de relleno donde está disuelto el ingrediente activo. Las soluciones de relleno que se requieren para disolver el PI frecuentemente contienen excipientes que causan incomodidad o irritan el sistema gastrointestinal. Además, en dichas formas de dosificación se puede disolver solamente una cantidad limitada del PI, lo cual limita por lo tanto la cantidad del PI que se carga en cada cápsula de gelatina.

Para obtener la dosis individual necesaria de un PI, un paciente debe

28

tomar varias cápsulas de gelatina en cierto período de dosificación determinado, que se repite varias veces al día. Según se mencionó antes, la terapia para pacientes de VIH incluye medicaciones múltiples que comúnmente incluyen un PI. Además, dichos pacientes frecuentemente requieren medicamentos adicionales como por ejemplo antibióticos y agentes para bajar el nivel de lípidos para controlar las infecciones oportunistas y otras enfermedades o condiciones que puedan estar padeciendo. En consecuencia, durante el transcurso de un día determinado dichos pacientes pueden tomar una cantidad de medicamentos que es mayor de lo normal, en una variedad de diferentes formas de dosificación.

Dichos regímenes de tratamiento se complican aún más por el hecho de que algunas de las formas de dosificación (que incluyen algunos PIs) requieren condiciones de almacenamiento con refrigeración para impedir la degradación de los ingredientes activos. Para los sujetos que residen en países con problemas económicos o en desarrollo, donde las heladeras no son electrodomésticos tan comunes, dichas condiciones de almacenamiento representan un dilema particularmente desafiante.

También se ha observado que al administrar un PI con cápsulas de gelatina existe una variabilidad en los niveles en sangre del ingrediente activo entre un sujeto y otro y aún en el mismo sujeto. Es decir, algunos pacientes que reciben el tratamiento pueden tener niveles en sangre del PI muy altos o muy bajos. A su vez, esto puede causar eventos adversos no deseados en aquellos pacientes que experimentan altos niveles en sangre de la droga o puede hacer que el tratamiento sea menos efectivo o nada efectivo en aquellos pacientes que experimentan bajos niveles en sangre de la droga.

27

Para aumentar la biodisponibilidad de los PIs se recomienda que los pacientes tomen la formulación en cápsulas de gelatina después de una comida para aumentar la biodisponibilidad total del ingrediente activo. La biodisponibilidad puede variar adicionalmente dependiendo del contenido de grasas en cada comida. Desafortunadamente, muchos pacientes no siempre adhieren a dicha rutina debido a la complejidad de sus regímenes de tratamiento o por otros motivos. Frecuentemente, los pacientes tomarán la medicación con el estómago vacío, causando una baja biodisponibilidad de la droga, y tal vez haciendo que el tratamiento no sea efectivo.

Por lo tanto, es deseable tener una forma de dosificación de PI que reduzca o elimine los eventos gastrointestinales adversos. También es deseable tener una forma de dosificación tal que se pueda cargar con más ingrediente activo para reducir la cantidad de píldoras que deben tomar los pacientes. Además, es deseable tener una forma de dosificación que provea una pequeña variabilidad en los niveles en sangre del PI en un mismo sujeto y a través de toda una población de pacientes. Otra característica deseable podría ser una forma de dosificación que proporcione niveles en sangre de un PI que sean similares, independientemente de si el paciente toma la medicación después de una comida o no. Aún otra característica deseable podría ser una forma de dosificación que no sea necesario mantener fría para impedir la degradación del PI.

Resumen de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que si se formula una forma no disuelta de un PI (en particular Lopinavir y una combinación de Lopinavir/Ritonavir) en una forma de dosificación farmacéutica, se pueden



solucionar todas las desventajas que se asocian con las formas de dosificación que contienen un PI disuelto que se mencionaron anteriormente. En particular, las formas de dosificación farmacéutica que contienen el PI no disuelto reducen en gran medida la cantidad de píldoras que deben tomar los pacientes de VIH, porque se puede aumentar la carga de droga en dichas formulaciones. Además, dichas formulaciones se pueden almacenar a temperatura ambiente y no requieren refrigeración. Adicionalmente, dichas formulaciones proveen un nivel en sangre del PI más consistente entre los pacientes que siguen dicha terapia, que contribuye a asegurar un efectivo beneficio terapéutico y menos eventos adversos. Además, dichos niveles en sangre consistentes se pueden conseguir con la formulación que se provee aquí, independientemente de si el paciente ha comido o no o de qué tipo de comida haya tomado. Se cree que esta es la primera vez que se ha formulado una forma no disuelta de Lopinavir en una forma de dosificación sólida. Debido a las ventajas de una formulación con dichas características, esto representa el próximo avance en la terapia contra el VIH que ayudará a simplificar los complicados regímenes de tratamiento que actualmente se prescriben para los pacientes de VIH.

En las Figuras

La Figura 1 muestra un diagrama de cajas (cuartiles inferior y superior) y Bigotes (percentiles 5 y 95) para el AUC de Lopinavir en diferentes condiciones de alimentación; y

La Figura 2 muestra un diagrama de cajas (cuartiles inferior y superior) y Bigotes (percentiles 5 y 95) para la Cmax del Lopinavir en diferentes condiciones de alimentación.

Descripción detallada de la invención

X
v

Definiciones

El término "AUC ∞ " es el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) extrapolada al infinito o el AUC al último punto de tiempo medido + (última concentración medida/tasa de eliminación constante).

El término "Cmax" se define como la máxima concentración en plasma observada para un ingrediente activo.

Según se usa aquí, "aceptable para uso farmacéutico" significa unidades o compuestos que, dentro del alcance del buen juicio médico, son apropiados para utilizar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, etcétera, y tienen una razonable proporción beneficio/riesgo.

El término "porcentaje en peso" o "por ciento en peso" o "% en peso" se define como el peso del componente individual en la formulación dividido por el peso total de todos los componentes de la formulación y luego multiplicado por 100. En algunos casos donde una formulación tiene un recubrimiento exterior, el peso del recubrimiento puede estar incluido en el peso total o se puede excluir del mismo.

La frase "estado o condición de ayuno/en ayunas" se define en general como 10 horas sin comer antes de la dosificación y 4 horas después de la dosificación, aunque aquellos con experiencia en el arte reconocerán varios otros esquemas de tiempos que también podrían servir como estado de ayuno o en ayunas.

La frase "condición de comida con contenido moderado de grasas" se define como recibir una comida de aproximadamente 500-600KCal donde 20-30% de las calorías se deben a las grasas, servida aproximadamente 30

28

minutos antes de la dosificación.

La frase "condición comida con alto contenido de grasas" se define como recibir una comida de aproximadamente 1000KCal donde el 50-55% de las calorías se deben a las grasas, servida aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación y se utiliza aquí para referirse a un "estado con alimentos" aunque aquellos con experiencia en el arte reconocerán diversas condiciones de alimentación que también podrían servir como un estado con alimentos.

El término "solución sólida" se define como un sistema en estado sólido donde la droga está dispersa a nivel molecular a través de toda una matriz, de tal manera que todo el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo.

El término "dispersión sólida" se define como un sistema con partículas pequeñas, típicamente con un tamaño menor de 400µm, más típicamente un tamaño menor 100µm, y más típicamente un tamaño menor de 10µm, de una fase dispersa en otra fase (la fase vehículo).

Los PIs que son apropiados para utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen pero no como limitación: (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxihexano (Ritonavir); (2S,3S,5S)-2-(2,6-Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahydro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; Lopinavir); N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-butylcarboxamido)piperazinil))pentanamida (Indinavir); N-ter-butyl-decahidro-2-[2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]- (4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida (Saquinavir); 5(S)-Boc-amino-4(S)-

22

hidroxi-6-fenil-2(R)fenilmetilhexanoil-(L)-Val-(L)-Fe-morfolin-4-ilamida;
1-Naftoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-
tiazolidina-4t-butilamida; 5-isoquinolinoxiacetil-beta-metiltio-Ala-(2S,3S)-3-
amino-2-hidroxi-4-butanoil-1,3-tiazolidina-4-ter-butilamida; [1S-[1R-(R-),2S*]]-N¹-
[3-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil](2-metilpropil)amino]-2hidroxi-1-(fenilmetil)
propil]-2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]-butanodiamida; Amprenavir (VX-478);
DMP-323; DMP-450; AG1343 (Nelfinavir); Atazanavir (BMS 232,632);
Tipranavir; Palinavir; TMC-114; RO033-4649; Fosamprenavir (GW433908); P-
1946; BMS 186,318; SC-55389a; BILA 1096 BS; y U-140690, o todas las
combinaciones de los mismos, ya sea que se utilicen por su actividad como PIs
o de otra manera, por ejemplo como en el caso del Ritonavir, que a veces se
puede emplear como inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa (que
también se denomina un "intensificador de pK"). Los PIs preferidos son
Lopinavir y Ritonavir solos, o en combinación.

En general, las formas de dosificación de la presente invención comprenderán una cantidad efectiva para uso terapéutico de por lo menos un PI. El nivel de dosis específico que es efectivo para uso terapéutico para cualquier paciente en particular dependerá de varios factores que incluyen la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico que se emplee; la composición específica que se emplee; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, y la tasa de excreción del compuesto específico que se emplee; la duración del tratamiento; de las drogas que se utilizan en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico que se emplee; y otros factores que conocen aquellos con una experiencia normal en la ciencia médica. Por

38

ejemplo, está bien dentro de la experiencia del arte el comenzar con dosis del compuesto a niveles menores que los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado. Típicamente, sin embargo, una forma de dosificación farmacéutica de la presente invención comprenderá entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30% en peso de la forma de dosificación total, preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25% en peso de la forma de dosificación total, de un inhibidor de proteasa de VIH o una combinación de inhibidores de proteasa de VIH. Preferiblemente, la forma de dosificación contendrá entre aproximadamente 10mg y aproximadamente 1500mg de un PI. Aún más preferiblemente, la forma de dosificación comprenderá Lopinavir y Ritonavir en una proporción de aproximadamente 4:1 respectivamente. La dosis preferida de Lopinavir y Ritonavir es 400mg y 100mg respectivamente que se puede dividir por igual entre varias formas de dosificación, preferiblemente dos. Se comprenderá que durante un mismo día se pueden suministrar varias dosis, típicamente dos.

Las formas de dosificación farmacéutica que se dan aquí en general comprenderán un PI "no disuelto". En contraste con las existentes cápsulas de gelatina rellenas con un PI disuelto en un solvente, según se usa aquí, "PI no disuelto" significa que el PI está en una forma sólida y no disuelto en un vehículo líquido en su forma de dosificación final. Las formas sólidas de un PI pueden incluir, por ejemplo, las formas: cristalina, cristalina micronizada, nanoparticulados cristalinos, amorfo, amorfo micronizado, nanoparticulados amorfos, o preferiblemente formas sólidas amorfas de un PI.

Muchas formas de dosificación farmacéutica son aceptables para utilizar

2

de acuerdo con la presente invención; cuya selección se encuentra bien dentro de la experiencia de una persona con una experiencia normal en el arte en base a las propiedades de las formas de dosificación que se proveen aquí. Por ejemplo, formas de dosificación sólidas que se administran por vía oral incluyen pero no como limitación: cápsulas, grageas, gránulos, píldoras, polvos, y tabletas. Los excipientes que se utilizan comúnmente para formular dichas formas de dosificación incluyen materiales de encapsulación o aditivos de formulación como por ejemplo aceleradores de absorción, antioxidantes, aglutinantes, soluciones amortiguadoras de pH, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, extendedores, cargas, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, endulzantes, solubilizantes, y mezclas de los mismos. Los excipientes para los compuestos en formas de dosificación sólidas que se administran por vía oral incluyen agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, etanol, acetato de etilo, carbonato de etilo, etil celulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, gelatina, aceite de germen (de trigo), glucosa, glicerol, aceite de maní, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, aceite de oliva, aceite de cacahuates, sales fosfato de potasio, almidón de papa, propilenglicol, talco, goma tragacanto, agua, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetil celulosa sódica, lauril sulfato de sodio, sales fosfato de sodio, aceite de soja, sacarosa, alcohol tetrahidrofurfurílico, y mezclas de los mismos.

32

Una forma de dosificación preferida, en general comprenderá por lo menos un inhibidor de proteasa de VIH en una cantidad efectiva para uso terapéutico, por lo menos un polímero soluble en agua aceptable para uso farmacéutico y por lo menos un tensioactivo aceptable para uso farmacéutico.

Más preferiblemente, a una de las anteriores formas de dosificación farmacéutica se le puede dar la forma de una solución sólida o dispersión sólida. Dichas soluciones o dispersiones se pueden fabricar con polímeros solubles en agua apropiados aceptables para uso farmacéutico que incluyen pero no como limitación: polímeros solubles en agua con una Tg de por lo menos aproximadamente 50°C, preferiblemente por lo menos aproximadamente 60°C, más preferiblemente entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 180°C. Los métodos para determinar los valores de Tg de los polímeros orgánicos se describen en "Introduction to Physical Polymer Science", 2ª Edición por L. H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992. El valor de Tg se puede calcular como la suma ponderada de los valores de Tg para homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales, es decir, que forman el polímero: $T_g = \sum W_i X_i$ donde W es el porcentaje en peso del monómero i en el polímero orgánico, y X es el valor de Tg para el homopolímero derivado del monómero i. Los valores de Tg para los homopolímeros se pueden tomar de "Polymer Handbook", 2ª Edición por J. Brandrup & E. H. Immergut, Editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Los polímeros solubles en agua con una Tg según se definió antes permiten la preparación de soluciones sólidas o dispersiones sólidas que son mecánicamente estables y, dentro de los rangos de temperatura normales, son

73

B

suficientemente estables térmicamente, de tal manera que las soluciones sólidas o dispersiones sólidas se pueden utilizar como formas de dosificación sin proceso adicional o se pueden compactar para dar tabletas solamente con una pequeña cantidad de coadyuvantes de formación de tabletas.

El polímero soluble en agua comprendido en la forma de dosificación preferida es un polímero que preferiblemente tiene una viscosidad aparente, cuando está disuelto a 20°C en una solución acuosa al 2% (peso en volumen), de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5000mPa.s., y más preferiblemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 700mPa.s, y más preferiblemente de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100mPa.s.

Los polímeros solubles en agua que son apropiados para utilizar en la forma de dosificación preferida de la presente invención incluyen pero no como limitación: homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinil pirrolidona, por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo, ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular ftalato acetato de celulosa y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; óxidos de polialquileo de alto peso molecular como por ejemplo óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, poliacrilatos y polimetacrilatos como por ejemplo copolímeros de

34

ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo), poliacrilamidas, polímeros de acetato de vinilo como por ejemplo copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico, acetato de polivinilo hidrolizado parcialmente (que también se denomina "alcohol polivinílico" parcialmente saponificado), alcohol polivinílico, oligo- y polisacáridos como por ejemplo carragenanos, galactomananos y goma xántica, o mezclas de uno o más de los mismos.

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

De acuerdo con la forma de dosificación preferida de la presente invención, la forma de dosificación farmacéutica comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 85% en peso de la forma de dosificación total, preferiblemente entre aproximadamente 60 y aproximadamente 80% en peso de la forma de dosificación total, de un polímero soluble en agua o cualquier combinación de dichos polímeros.

Según se usa aquí, el término "tensioactivo aceptable para uso farmacéutico" se refiere a un tensioactivo no iónico aceptable para uso farmacéutico. En una forma de realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende por lo menos un tensioactivo con un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de entre aproximadamente 4 y

35

5

aproximadamente 10, preferiblemente entre aproximadamente 7 y aproximadamente 9. El sistema HLB (Fiedler, H. B., Encyclopedia of Excipients, 5º ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribuye valores numéricos a los tensioactivos, donde las sustancias lipofílicas reciben menores valores HLB y sustancias hidrofílicas reciben mayores valores HLB.

Los tensioactivos con un valor HLB de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10 que son apropiados para utilizar en la presente invención incluyen pero no como limitación: polioxietileno alquil éteres, por ejemplo polioxietileno (3) lauril éter, polioxietileno (5) cetil éter, polioxietileno (2) estearil éter, polioxietileno (5) estearil éter; polioxietileno alquilaril éteres, por ejemplo polioxietileno (2) nonilfenil éter, polioxietileno (3) nonilfenil éter, polioxietileno (4) nonilfenil éter, polioxietileno (3) octilfenil éter; ésteres de polietilenglicol y ácido graso, por ejemplo monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300; mono ésteres de alquilenglicol y ácido graso, por ejemplo monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol®); ésteres de sacarosa y ácido graso, por ejemplo monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa; o mono ésteres de sorbitán y ácido graso como por ejemplo monolaurato de sorbitán (Span® 20), monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán (Span® 40), o estearato de sorbitán, o mezclas de uno o más de los mismos.

Se prefieren los mono ésteres de sorbitán y ácido graso, de los cuales se prefieren en particular el monolaurato de sorbitán y el monopalmitato de sorbitán.

Una forma de dosificación preferida de la presente invención comprende

6
7

entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación total, preferiblemente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 15% en peso de la forma de dosificación total, del tensioactivo o combinación de tensioactivos.

Además de que el tensioactivo debe tener un valor HLB de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10, la forma de dosificación preferida puede comprender otros tensioactivos aceptables para uso farmacéutico adicionales como por ejemplo derivados polioxietilenados del aceite de ricino, por ejemplo triricinoleato de polioxietilenglicol o polioxil 35 aceite de ricino (Cremophor® EL; BASF Corp.) u oxiestearato de polioxietilenglicol como por ejemplo polietilenglicol 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 40) o polietilenglicol 60 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 60); o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, que también se denominan copolímeros de bloque de polioxietileno polioxipropileno o polioxietileno polipropilenglicol, como por ejemplo Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); o un mono éster de ácido graso y polioxietileno (20) sorbitán, por ejemplo polioxietileno (20) monooleato de sorbitán (Tween® 80), polioxietileno (20) monoestearato de sorbitán (Tween® 60), polioxietileno (20) monopalmitato de sorbitán (Tween® 40), polioxietileno (20) monolaurato de sorbitán (Tween® 20).

Si se utilizan dichos tensioactivos adicionales, el tensioactivo con un valor HLB de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10 en general consiste en por lo menos aproximadamente 50% en peso, preferiblemente por lo menos aproximadamente 60% en peso, de la cantidad total de tensioactivo

37

37

que se utilice.

La forma de dosificación de la presente invención puede incluir excipientes o aditivos adicionales tales como, por ejemplo, reguladores de flujo, lubricantes, agentes para aumentar el volumen (cargas) y desintegrantes. La forma de dosificación total puede comprender entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15% en peso de dichos excipientes adicionales.

La forma de dosificación de la presente invención en base a una dispersión sólida o solución sólida preferida se puede producir preparando una solución sólida o dispersión sólida del inhibidor de proteasa de VIH, o la combinación de inhibidores de proteasa de VIH, en una matriz de un polímero soluble en agua y un tensioactivo, y luego dándole la forma de tableta requerida. Como alternativa, el producto de solución sólida o dispersión sólida se puede subdividir en gránulos, por ejemplo por trituración o molienda, y luego los gránulos se pueden compactar para dar tabletas.

Existen diversas técnicas para preparar soluciones sólidas o dispersiones sólidas que incluyen extruir en fusión, secado por aspersión y solución-evaporación, de las cuales se prefiere la extrusión en fusión.

El proceso de extruir en fusión comprende los pasos de preparar una masa fundida homogénea del inhibidor de proteasa de VIH o la combinación de inhibidores de proteasa de VIH, el polímero soluble en agua y el tensioactivo, y enfriar la masa fundida hasta que solidifica. "Fundir" significa una transición a un estado líquido o gomoso donde es posible que un componente quede incluido en forma homogénea en el otro. Típicamente, un componente fundirá y los otros componentes se disolverán en la masa fundida formando de esa manera una solución. Usualmente, la fusión incluye calentar sobre el punto de

38

ablandamiento del polímero soluble en agua. La preparación de la masa fundida puede suceder de varias maneras. La mezcla de los componentes puede suceder antes, durante o después de la formación de la masa fundida. Por ejemplo, los componentes se pueden mezclar primero y luego fundir o se pueden mezclar y fundir simultáneamente. Usualmente, la masa fundida se homogeneiza para dispersar eficientemente los ingredientes activos. Además, puede ser conveniente fundir primero el polímero soluble en agua y luego mezclar y homogeneizar los ingredientes activos.

Usualmente, la temperatura de la masa fundida está dentro del rango entre aproximadamente 70 y aproximadamente 250°C, preferiblemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 180°C, más preferiblemente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 140°C.

Los ingredientes activos se pueden emplear como tales o como una solución o dispersión en un solvente apropiado como por ejemplo en alcoholes, hidrocarburos o ésteres alifáticos. Otro solvente que se puede utilizar es el dióxido de carbono líquido. Al preparar la masa fundida el solvente se separa, por ejemplo evaporándolo.

En la masa fundida se pueden incluir varios aditivos, por ejemplo reguladores de flujo como por ejemplo sílice coloidal; lubricantes, cargas, desintegrantes, plastificantes, estabilizantes como por ejemplo antioxidantes, estabilizantes ante la luz, secuestrantes de radicales libres, estabilizantes contra el ataque de los microbios.

La fusión y/o mezcla sucede en el aparato que se acostumbra usar para dicho propósito. Los aparatos que son apropiados en particular son las extrusoras o amasadoras. Las extrusoras apropiadas incluyen extrusoras de un

23A

solo tornillo, extrusoras de tornillos engranados o bien extrusoras de varios tornillos, preferiblemente extrusoras de tornillos gemelos, que pueden ser co-rotatorios o contra-rotatorios y, que opcionalmente, pueden estar equipados con discos para el amasado. Se apreciará que las temperaturas de trabajo también estarán determinadas por la clase de extrusora o la clase de configuración dentro de la extrusora que se utilice. Parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la extrusora se puede proveer mediante elementos calefactores. Sin embargo, la fricción y el esfuerzo transversal del material en la extrusora también pueden proveer una cantidad sustancial de energía a la mezcla y contribuyen a la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

La masa fundida varía dentro del rango entre pastosa y viscosa. La conformación de la masa extruida se lleva a cabo convenientemente mediante una calandra con dos rodillos contra-rotatorios con depresiones que encajan entre sí sobre su superficie. Se puede conseguir un amplio rango de formas de tableta usando rodillos con depresiones de diferentes formas. Como alternativa, la masa extruida se corta en pedazos, ya sea antes (corte en caliente) o después de la solidificación (corte en frío).

Opcionalmente, el producto en solución sólida o dispersión sólida que se obtiene se muele o tritura para dar gránulos. Luego, los gránulos se pueden compactar. La compactación es un proceso mediante el cual una masa de polvo que comprende los gránulos se hace más densa bajo alta presión para obtener un producto compacto de baja porosidad, por ejemplo una tableta. La compresión de la masa de polvo se realiza usualmente en una prensa para tabletas, más específicamente en una matriz de acero entre dos cuños móviles.

20

Si una forma de dosificación sólida de la invención comprende una combinación de más de un inhibidor de proteasa de VIH (o una combinación de un inhibidor de proteasa de VIH con uno o más ingredientes activos diferentes) por supuesto es posible preparar por separado productos en solución sólida o dispersión sólida de los ingredientes activos individuales y mezclar los productos molidos o triturados antes de compactarlos.

Al compactar los gránulos, preferiblemente se utiliza por lo menos un aditivo que se selecciona entre reguladores de flujo, desintegrantes, agentes para aumentar el volumen (cargas) y lubricantes. Los desintegrantes promueven una rápida desintegración del comprimido en el estómago y mantienen separados entre sí a los gránulos que se liberan. Los desintegrantes apropiados son polímeros reticulados como por ejemplo polivinil pirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa sódica reticulada. Los agentes para aumentar el volumen que son apropiados (que también se denominan "cargas") se seleccionan entre lactosa, fosfato ácido de calcio, celulosa microcristalina (Avicell®), silicatos, en particular dióxido de silicio, óxido de magnesio, talco, almidón de papa o maíz, isomaltosa, alcohol polivinílico.

Los reguladores de flujo que son apropiados se seleccionan entre sílice altamente dispersa (Aerosil®), y grasas o ceras animales o vegetales.

Al compactar los gránulos preferiblemente se utiliza un lubricante. Los lubricantes apropiados se seleccionan entre polietilenglicol (por ejemplo, con un PM entre 1000 y 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearil fumarato de sodio, etcétera.

Se pueden utilizar varios otros aditivos, por ejemplo tinturas; como por ejemplo tinturas azo, pigmentos orgánicos o inorgánicos como por ejemplo

a/

óxido de aluminio o dióxido de titanio, o tinturas de origen natural; estabilizantes como por ejemplo antioxidantes, estabilizantes ante la luz, secuestrantes de radicales libres, estabilizantes contra el ataque de los microbios.

Las formas de dosificación de acuerdo con la invención se pueden proveer como formas de dosificación que consisten en varias capas, por ejemplo tabletas laminadas o multicapa. Las mismas pueden estar en forma abierta o cerrada. Las "formas de dosificación cerradas" son aquellas donde una capa está completamente rodeada por lo menos por otra capa. Las formas multicapa tienen la ventaja de que se pueden procesar dos ingredientes activos que son incompatibles entre sí, o que se pueden controlar las características de liberación del(de los) ingrediente(s) activo(s). Por ejemplo, es posible proveer una dosis inicial, incluyendo un ingrediente activo en una de las capas exteriores, y una dosis de mantenimiento incluyendo el ingrediente activo en la(s) capa(s) interior(es). Los tipos de tabletas multicapa se pueden producir comprimiendo dos o más capas de gránulos. Como alternativa, se pueden producir formas de dosificación multicapa mediante un proceso conocido como "coextrusión". En esencia, el proceso comprende preparar por lo menos dos composiciones de masas fundidas diferentes según se explicó antes, y hacer pasar dichas composiciones fundidas por una boquilla combinada de coextrusión. La forma de la boquilla de coextrusión depende de la forma del medicamento que se requiere. Por ejemplo, son apropiadas las boquillas con una abertura de boquilla plana, que se denominan boquillas de ranura, y las boquillas con una ranura anular.

Para facilitar la absorción por un mamífero de una forma de dosificación

42

con esas características, es ventajoso darle una forma apropiada a la forma de dosificación. Por lo tanto, Para que se puedan tragar con comodidad, las tabletas grandes tienen preferiblemente una forma alargada más que redonda.

Una película de recubrimiento sobre la tableta contribuye adicionalmente a la facilidad con que se puede tragar. Una película de recubrimiento también mejora el sabor y proporciona un aspecto elegante. Si se desea, la película de recubrimiento puede ser un recubrimiento entérico. La película de recubrimiento incluye usualmente un material polimérico formador de película como por ejemplo hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además del polímero formador de película, la película de recubrimiento puede comprender además un plastificante, por ejemplo polietilenglicol, un tensioactivo, por ejemplo del tipo del Tween®, y opcionalmente un pigmento, por ejemplo dióxido de titanio o óxidos de hierro. La película de recubrimiento también puede comprender talco como anti-adherente. La película de recubrimiento usualmente es menos de aproximadamente un 5% en peso de la forma de dosificación.

Actualmente se cree que los beneficios que provee la presente invención se pueden atribuir a las propiedades farmacocinéticas (pK) de la forma de dosificación. En general se entiende que las propiedades farmacocinéticas son la manera y el grado hasta el cual se absorbe una droga. Los parámetros farmacocinéticos comunes incluyen el AUC (o "área bajo la curva"), que típicamente se refiere a la cantidad de droga que se puede medir en sangre o productos de sangre de una persona que está tomando la droga durante el transcurso del tiempo. El AUC se denomina también la "exposición" del paciente a una droga. La Cmax es otro término farmacocinético que se refiere

13

al máximo nivel en sangre (o producto de sangre) durante el transcurso de un determinado régimen de una droga. Los regímenes de droga para los cuales se miden los parámetros farmacocinéticos incluyen "estudios clínicos". Algunos estudios clínicos se llevan a cabo en una población finita de pacientes voluntarios saludables y se diseñan para determinar los parámetros farmacocinéticos de una droga (como por ejemplo aquellos que se mencionaron antes), y no para tratar a un paciente. Así, cada paciente se denomina un miembro de la población del estudio. Aunque dichos estudios clínicos se controlan y monitorean cuidadosamente, los parámetros farmacocinéticos pueden variar entre diferentes estudios clínicos en gran medida porque los diferentes estudios clínicos se llevan a cabo sobre diferentes poblaciones de pacientes. Aunque existen variaciones entre los estudios clínicos, aquellos con experiencia en el arte reconocerán fácilmente que una vez que se conoce en general un conjunto en particular de parámetros farmacocinéticos, es materia de rutina el formular una droga para conseguir un conjunto similar de parámetros farmacocinéticos.

Según se mencionó anteriormente, la presente invención proporciona una forma de dosificación que se puede tomar independientemente de si un paciente ha comido, lo que a veces se denomina "independientemente de las comidas", "se puede tomar con alimento o sin él", "sin efecto de las comidas" o frases similares. En particular, la C_{max} de la droga y el AUC de la droga son similares en pacientes que han comido ("estado con alimentos") en comparación con los pacientes que no han comido ("estado en ayunas"). Por lo tanto, la forma de dosificación que se provee aquí se puede tomar con ventaja en cualquier momento, independientemente de si los pacientes han comido

44

recientemente o no.

Independientemente de la anterior definición, no hay definiciones completamente estándar para los estados con alimentos y en ayunas. Sin embargo, en general, un estado "en ayunas" se refiere al hecho de que un paciente no ha comido durante una determinada cantidad de tiempo antes de tomar una dosis de la medicación, y que además no comerá durante una determinada cantidad de tiempo después de tomar la forma de dosificación. Dichos períodos de tiempo antes y después de la dosificación son materia de elección, y pueden variar dentro del rango entre, por ejemplo 2 horas y 24 horas. Un "estado con alimentos" en general se refiere al hecho de que un paciente ha comido dentro de un determinado período de tiempo (antes/después) de tomar una medicación en particular. Dicho período de tiempo es variable pero puede ser, por ejemplo, una comida que se ingiere justo antes, durante, o justo después de tomar la medicación, típicamente una comida que se consume dentro de aproximadamente una hora de la dosificación. La cantidad de alimento que se ingiere que calificará como un "estado con alimentos" también es variable pero en general puede comprender entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1500KCal de alimento.

Las formas de dosificación que se proveen aquí tendrán sustancialmente los mismos valores de C_{max} y AUC_{∞} en pacientes en un estado en ayunas así como en un estado con alimentos, independientemente de la dosis que se suministre. En particular, el promedio de las proporciones de los pacientes individuales en una población de pacientes, ya sea para la C_{max} o el AUC_{∞} en el estado con alimentos con respecto al estado en ayunas, estará dentro del rango entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,43; más

45

15

preferiblemente entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 1,35; y aún más preferiblemente entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 1,25. Así por ejemplo, en una población del estudio de 30 individuos, a cada paciente se le da una dosis de droga en un estado con alimentos y, después de un período de tiempo apropiado, una dosis de la droga en un estado en ayunas. Se calculan para cada paciente el AUC_{∞} y la C_{max} para ambas condiciones de alimentación. Luego se divide el valor del AUC_{∞} para el estado con alimentos por el AUC_{∞} para el estado en ayunas para cada paciente. Luego se suman los valores de un paciente individual y luego se dividen por la cantidad de pacientes que completaron el estudio para llegar a un valor promedio del AUC_{∞} para todos los pacientes que completaron el estudio. El valor promedio de la C_{max} se calcula de una manera similar. Si el valor promedio de la proporción entre los valores de C_{max} o AUC_{∞} para "con alimentos" a "en ayunas" para todos los pacientes en un determinado estudio está por ejemplo entre 0,7 y 1,43, entonces se podría considerar que la forma de dosificación que se suministró a los pacientes se puede suministrar independientemente de si el paciente estaba en un estado con alimentos o en ayunas o no.

Según se mencionó también anteriormente, las formas de dosificación que se proveen aquí tienen una menor variabilidad que otras formulaciones basadas en cápsulas de gelatina que contienen una forma disuelta de la droga o drogas. Esta falta de variabilidad se pone en evidencia en la Figura 1 y en la Figura 2 que comparan los datos de AUC_{∞} y C_{max} de una forma de realización de la presente invención con los datos de una cápsula de gelatina comercial que contiene un PI disuelto. Según se muestra en las figuras, los datos de AUC_{∞} y C_{max} que se asocian con una forma de realización de la presente

16

46

invención muestran una menor variación. En particular, las gráficas son una representación en forma de "cajas y bigotes" de los datos, comparando las dos formulaciones donde el fondo de cualquier "bigote" en particular (marcado A en la primera representación de cajas y bigotes de la Figura 1) se denomina el "percentil 5", que significa que el 5% de los pacientes en el estudio tuvieron resultados por debajo del valor de AUC_{∞} o C_{max} diseñado para dicho bigote en particular. La parte superior del bigote (marcado D en la primera representación de cajas y bigotes de la Figura 1) representa el "percentil 95", que significa que el 5% de los pacientes en el estudio tuvieron un valor de AUC_{∞} o C_{max} superior al valor diseñado por la parte superior de cualquier bigote en particular. De manera similar, el fondo de cualquier caja en particular (marcado B en la primera representación de cajas y bigotes de la Figura 1) representa el 2percentil 5 y la parte superior de cualquier caja en particular (marcado C en la primera representación de cajas y bigotes de la Figura 1) representa el 7percentil 5. La línea que corre a través de cualquier caja en particular es el 50º percentil o mediana de cualquier población en particular del estudio.

Según se puede ver en las Figuras, los datos demuestran en general que la variabilidad que se asocia con la forma de realización de la presente invención es menor que aquella que se asocia con la formulación en cápsulas de gelatina existente. Al mirar las formas de dosificación que se suministraron en condiciones de ayuno de la Figura 1 (por ejemplo), la diferencia entre el percentil 95 y el percentil 5 de la cápsula de gelatina es mayor que la diferencia entre el percentil 95 y el percentil 5 de la forma de realización de la presente invención. Esto se traduce en el hecho de que una mayor porción de la

98

población del estudio está obteniendo un beneficio terapéutico del PI sin experimentar eventos adversos debidos a una sobreexposición a la droga. Para los propósitos, por ejemplo, de reducir los efectos secundarios y conseguir niveles terapéuticos, en general se prefiere que la diferencia entre el percentil 95 del AUC_{∞} y el percentil 5 del AUC_{∞} de cualquier población determinada del estudio que toma una forma de dosificación según se provee aquí (independientemente de si la población está en los estados alimentado o en ayunas) es menor de aproximadamente 180, más preferiblemente menor de aproximadamente 175, aún más preferiblemente menor de aproximadamente 165, y aún más preferiblemente menor de aproximadamente 160. En condiciones de ayuno, es preferible que la diferencia entre el percentil 95 del AUC_{∞} y el percentil 5 del AUC_{∞} de cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee aquí sea menor de aproximadamente 170, más preferiblemente menor de aproximadamente 160, y aún más preferiblemente menor de aproximadamente 150. En condiciones "con alimentos", es preferible que la diferencia entre el percentil 95 del AUC_{∞} y el percentil 5 del AUC_{∞} de cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee aquí sea menor de aproximadamente 130, más preferiblemente menor de aproximadamente 120, y aún más preferiblemente menor de aproximadamente 110.

De manera similar a la diferencias entre los percentiles 95 y 5 es que se acaban de dar, la diferencia entre el 7 percentil 5 y 25 el 0 percentil de los datos de AUC en la Figura 1 es también muy importante para demostrar la falta de variabilidad en las formas de dosificación de la presente invención. En general

98

se prefiere que la diferencia entre el 7percentil 5 del AUC_{∞} y el 2percentil 5 del AUC_{∞} de cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee aquí (independientemente de si la población está en la condición con alimentos o en ayunas) sea menor de aproximadamente 60, más preferiblemente menor de aproximadamente 55, aún más preferiblemente menor de aproximadamente 50. En condiciones de ayuno, es preferible que la diferencia entre el 7percentil 5 del AUC_{∞} y el 2percentil 5 del AUC_{∞} de cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee aquí sea menor de aproximadamente 65, más preferiblemente menor de aproximadamente 60, y aún más preferiblemente menor de aproximadamente 55. En condiciones "con alimentos", es preferible que la diferencia entre el 7percentil 5 del AUC_{∞} y el 2percentil 5 del AUC_{∞} de cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee aquí sea menor de aproximadamente 60, más preferiblemente menor de aproximadamente 50, y aún más preferiblemente menor de aproximadamente 40.

En términos de rangos de valores de AUC_{∞} , se prefiere que en condiciones en ayunas el percentil 5 al percentil 95 del AUC_{∞} de cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee aquí estén dentro del rango entre aproximadamente $33\mu g \cdot h/ml$ y aproximadamente $175\mu g \cdot h/ml$; y el 2percentil 5 al 7percentil 5 del AUC_{∞} de cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee estén dentro del rango entre aproximadamente $54\mu g \cdot h/ml$ y aproximadamente $107\mu g \cdot h/ml$. En condiciones "con alimentos" se prefiere que el percentil 5 al percentil 95 del AUC_{∞} de

49

cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee aquí estén dentro del rango entre aproximadamente $57\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente $142\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; y el 2percentil 5 al 7percentil 5 del AUC_{∞} de cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee aquí estén dentro del rango entre aproximadamente $75\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente $109\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. También se prefiere que el percentil 5 del AUC_{∞} de cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee aquí sea mayor de aproximadamente $30\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en condiciones en ayunas, y mayor de aproximadamente $50\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en condiciones "con alimentos". En último término, con respecto al AUC_{∞} , se prefiere que en condiciones de ayuno el promedio de las AUC_{∞} sea de entre aproximadamente $60\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y aproximadamente $95\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Para cualquier población determinada del estudio que está tomando una forma de dosificación según se provee.

De manera similar a los parámetros de AUC que se asocian con la Figura 1, los parámetros de C_{max} que se muestran en la Figura 2 también demuestran la falta de variabilidad que se asocia con las formas de dosificación que se proveen aquí. Por ejemplo, al ver la gráfica de cajas y bigotes de la Figura 2 para pacientes en condiciones de ayuno que están tomando una dosis de PI formulada de acuerdo con la presente invención, se prefiere que la diferencia entre el percentil 95 y el percentil 5 sea menor de aproximadamente 15, más preferiblemente menor de aproximadamente 13, y aún más preferiblemente menor de aproximadamente 11. En condiciones en ayunas también es preferible que el percentil 5 de la C_{max} de una población

50

determinada del estudio que está tomando una dosis de ingrediente activo formulada de acuerdo con la presente invención sea mayor de aproximadamente $2,5\mu\text{g/ml}$. Ahora con respecto a la gráfica de cajas y bigotes de la Figura 2 para pacientes en condiciones con alimentos que están tomando una forma de dosificación de la presente invención, se prefiere que la diferencia entre el percentil 95 y el percentil 5 sea menor de aproximadamente 12, más preferiblemente menor de aproximadamente 11.

Con respecto a la descripción de las Figuras que se acaba de dar, se debería señalar que cuando se dice que un paciente está tomando una forma de dosificación de la presente invención, el mismo recibió una dosis de un PI en varias formas de dosificación. Específicamente, la así llamada forma de dosificación contenía 400mg de Lopinavir y 100mg de Ritonovir divididos en cantidades iguales entre dos formas de dosificación. El Lopinavir fue la única droga medida en dichos estudios debido al hecho de que el Ritonavir no se suministró por su acción como PI sino como un potenciador o intensificador de la farmacocinética (el Ritonavir inhibe el metabolismo del Lopinavir). Además, se comprenderá que cuando se emplea Ritonavir se puede dosificar por separado en vez de como parte de una forma de dosificación combinada. Además, se comprenderá que los valores determinados pueden variar, por ejemplo, debido a los cambios en los momentos en que se toman las comidas y en sus cantidades, así como en la constitución de la población del estudio. Se sabe bien que las poblaciones de estudio de diferentes nacionalidades pueden tener diferentes tasas de metabolismo de la droga. Por lo tanto, en los casos donde los datos del estudio se toman de poblaciones con dichas características, puede ser necesario normalizar los datos según se sabe bien

71

51

en el arte. Además, en casos donde se provee por ejemplo un aumento de la dosis o una disminución en la dosis de Lopinavir, a una población del estudio, los datos que se obtienen de dicha dosificación pueden requerir una normalización usando modelos apropiados según se sabe bien en el arte. Por último, con respecto a la anterior exposición concerniente a las figuras, se considera que según se describe en las figuras una "comida con alto contenido de grasa" es un estado con alimentos.

Además de proveer métodos para tratar un paciente humano que padece de VIH/SIDA, la presente invención proporciona métodos para reducir los efectos secundarios que se asocian con la terapia contra el VIH, métodos para aumentar la biodisponibilidad de un PI, métodos para disminuir la carga de píldoras sobre un paciente de VIH/SIDA, métodos para disminuir la variabilidad de los niveles en sangre de un PI en un paciente que sigue una terapia de PI, y métodos para proveer un PI a un paciente que sigue una terapia de PI. Todos dichos métodos comprenden el paso de proveer una forma de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva para uso terapéutico de una forma no disuelta de un PI a un paciente. Preferiblemente, el PI es (2S,3S,5S)-2-(2,6-Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; Lopinavir). Más preferiblemente, la forma de dosificación comprenderá (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino) carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6- difenil-3-hidroxihexano (Ritonavir).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se dan para comprender mejor e ilustrar la presente invención y no para limitar el espíritu y alcance de la presente

52

invención según se define en las reivindicaciones anexas.

Ejemplo 1

Componente	Peso %	Peso %	Peso %
Ritonavir	18 –	4,17	4,17
Lopinavir	22,5 en total	16,67	16,67
Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40)	65 – 75	71,16	70,12
Span 20 (Monolaurato de sorbitán)	4 – 10	7,0	5,02
Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicol)	0 – 10	-	3,02
Sílice coloidal	0 – 3	1,0	1,0

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40) con Ritonavir (4,17 partes en peso), Lopinavir (16,67 partes en peso) y sílice coloidal (1,0 parte en peso). La mezcla en polvo se alimentó luego a una extrusora de tornillos gemelos (diámetro del tornillo 18mm) a una tasa de 2,0kg/h y una temperatura de fusión de 133°C. La masa fundida límpida, completamente transparente, se alimentó a una calandra con dos rodillos contra-rotatorios con cavidades que encajaban entre sí sobre sus superficies. De esa manera se obtuvieron tabletas de 1080mg. El análisis por DSC y WAXS no reveló ninguna evidencia de material de droga cristalino en la formulación.

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación usando perros Beagle (sexos mezclados, que pesaban aproximadamente 10kg) que recibieron una

53

53

dieta balanceada con 27% de grasa y a los que se les permitió agua a voluntad. Cada perro recibió una dosis subcutánea de 100µg/kg de histamina aproximadamente 30 minutos antes de la dosificación. Se administró a cada perro una única dosis correspondiente a aproximadamente 200mg de Lopinavir, aproximadamente 50mg de Ritonavir, o aproximadamente 200mg de Lopinavir y aproximadamente 50mg de Ritonavir, respectivamente. La dosis fue seguida de aproximadamente 10 mililitros de agua. Se obtuvieron muestras de sangre de cada animal antes de la dosificación y 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la administración de la droga. El plasma se separó de los glóbulos rojos por centrifugación y se congeló (-30°C) hasta el análisis. Las concentraciones de inhibidores de proteasa de VIH se determinaron por HPLC de fase inversa con detección UV de baja longitud de onda después de la extracción líquido-líquido de las muestras de plasma. Se calculó el área bajo la curva (AUC) usando el método del trapezoide durante el transcurso del tiempo del estudio. Se evaluó cada forma de dosificación en un grupo que contenía 8 perros; los valores informados son los promedios para cada grupo de perros.

El AUC ajustada de acuerdo a la dosis en perros fue de 0,52µg.h/ml/100mg para el Ritonavir y 4,54µg.h/ml/100mg para el Lopinavir. Este ejemplo muestra que las soluciones sólidas o dispersiones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH sin agregado de tensioactivo dieron una muy baja biodisponibilidad.

Ejemplo 2

Componente	Peso	Peso
	%	%

54

Ritonavir	18 – 22,5	20,8
Lopinavir	-	-
Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40)	60 – 75	63,15
Span 20 (Monolaurato de sorbitán)	5 –15	-
Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicol)	en total	10,00
PEG 6000	0 – 8	5,00
Sílice coloidal	0 – 3	1,04

La composición anterior se procesa por extrusión en fusión. La masa extruida que se obtiene se puede utilizar como tal o molida y comprimida para dar tabletas, preferiblemente usando coadyuvantes de tabletado apropiados como por ejemplo estearil fumarato de sodio, sílice coloidal, lactosa, isomaltosa, silicato de calcio, y estearato de magnesio, celulosa o fosfato ácido de calcio.

Ejemplo 3

Componente	Peso %
Ritonavir	4,16
Lopinavir	16,67
Copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40)	78,17
Sílice coloidal	1,0

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 78,17 partes en peso) con Ritonavir (4,16 partes en peso), Lopinavir (16,67 partes en peso) y sílice coloidal (1,0 parte en peso). La mezcla

59

en polvo se alimentó luego a una extrusora de tornillos gemelos (diámetro del tornillo 18mm) a una tasa de 2,0kg/h y temperatura de fusión de 133°C. La masa fundida límpida, completamente transparente, se alimentó a una calandra con dos rodillos contra-rotatorios con cavidades que encajaban entre sí sobre sus superficies. De esa manera se obtuvieron tabletas de 1080mg. El análisis por DSC y WAXS no reveló ninguna evidencia de material de droga cristalino en la formulación.

Ejemplo 4

Componente	Peso %
Ritonavir	4,17
Lopinavir	16,67
Copovidona	68,17
Cremophor RH40	10,00
sílice coloidal	1,0
lactosa monohidrato	6,0
PVP reticulado	6,0
sílice coloidal	1,0
estearato de magnesio	0,51

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 68,17 partes en peso) con Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicol; 10,00 partes en peso) en una mezcladora Diosna de alto esfuerzo de corte. Los gránulos que se obtuvieron se mezclaron con Ritonavir (4,17 partes en peso), Lopinavir (16,67 partes en peso) y sílice coloidal (1,00 partes en peso). La mezcla en polvo se alimentó luego en una extrusora de

56

tornillos gemelos Leistritz Micro 18 a una tasa de 2,3kg/h y una temperatura de fusión de 126°C. La masa extruida se cortó en pedazos y se dejó solidificar. Los pedazos extruidos se molieron usando un molino universal de alto impacto. El material molido (86,49 partes en peso) se mezcló en una mezcladora de tambor con lactosa monohidrato (6,00 partes en peso), PVP reticulado (6,00 partes en peso), sílice coloidal (1,00 parte en peso) y estearato de magnesio (0,51 partes en peso). La mezcla en polvo se comprimió para dar tabletas de 1378,0mg en una prensa para tabletas Fette E 1 con un único cuño. Las tabletas se recubrieron después con una película en una bandeja de recubrimiento rociando una dispersión acuosa para el recubrimiento con película (Opadry, se puede obtener de Colorcon) a una temperatura de 60°C.

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación usando perros Beagle como en el Ejemplo 1. El AUC ajustada de acuerdo a la dosis en perros fue de 0,60µg.h/ml/100mg para el Ritonavir y 7,43µg.h/ml/100mg para el Lopinavir. Este ejemplo muestra que al incluir un tensioactivo en las soluciones sólidas o dispersiones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH mejora la biodisponibilidad que se consigue.

Ejemplo 5

Componente	Peso (mg)
Ritonavir	50
Lopinavir	200
Copovidona	853,8
Span 20	83,9
sílice coloidal	12

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de

57

54

vinilo 60:40; 853,8 partes en peso) con Span 20 (Monolaurato de sorbitán; 83,9 partes en peso) en una mezcladora Diosna de alto esfuerzo de corte. Los gránulos que se obtuvieron se mezclaron con Ritonavir (50 partes en peso), Lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (12 partes en peso). La mezcla en polvo se alimentó luego a una extrusora de tornillos gemelos (diámetro del tornillo 18mm) a una tasa de 2,1kg/h y temperatura de fusión de 119°C. La masa extruida se alimentó a una calandra con dos rodillos contra-rotatorios con cavidades que encajaban entre sí sobre sus superficies. De esa manera se obtuvieron tabletas de 1120mg.

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación usando perros Beagle como en el Ejemplo 1. El AUC ajustada de acuerdo a la dosis en perros fue de 10,88µg.h/ml/100mg para el Ritonavir y 51,2µg.h/ml/100mg para el Lopinavir. Este ejemplo muestra que al incluir un tensioactivo con un HLB entre 4 y 10 en las soluciones sólidas o dispersiones sólidas de inhibidores de proteasa de VIH mejora marcadamente la biodisponibilidad que se consigue.

Ejemplo 6

Se repitió el Ejemplo 5, sin embargo, la masa extruida se cortó en pedazos y se dejó solidificar. Los pedazos extruidos se molieron hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 250µm, usando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en una mezcladora de tambor con estearil fumarato de sodio (12,3 partes en peso) y sílice coloidal (8,0 partes en peso) durante 20 minutos. La mezcla en polvo se comprimió en una máquina rotatoria de hacer tabletas con 3 cuños (6500 tabletas/h). Las tabletas se recubrieron después con una película en una bandeja de recubrimiento rociando una dispersión acuosa para el recubrimiento con película (Opadry, se

58

5A

puede obtener de Colorcon) a una temperatura de 60°C.

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación usando perros Beagle como en el Ejemplo 1. El AUC ajustada de acuerdo a la dosis en perros fue de 14,24µg.h/ml/100mg para el Ritonavir y 52,2µg.h/ml/100mg para el Lopinavir.

Ejemplo 7

Componente	Peso(mg)
Ritonavir	50
Lopinavir	200
Copovidona	841,3
Span 20	60,2
Cremophor RH40	36,2
silice coloidal	12

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 841,3 partes en peso) con Cremophor RH40 (oxiestearato de polioxietilenglicol; 36,2 partes en peso), Span 20 (Monolaurato de sorbitán; 60,2 partes en peso) en una mezcladora Diosna de alto esfuerzo de corte. Los gránulos que se obtuvieron se mezclaron con Ritonavir (50 partes en peso), Lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (12 partes en peso). La mezcla en polvo se alimentó luego a una extrusora de tornillos gemelos (diámetro del tornillo 18mm) a una tasa de 2,1kg/h y temperatura de fusión de 114°C. La masa extruida se alimentó a una calandra con dos rodillos contra-rotatorios con cavidades que encajaban entre sí sobre sus superficies. De esa manera se obtuvieron tabletas de 1120mg.

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación usando perros Beagle como en el Ejemplo 1. El AUC ajustada de acuerdo a la dosis en perros fue de

59

10,96 μ g.h/ml/100mg para el Ritonavir y 46,5 μ g.h/ml/100mg para el Lopinavir. Este ejemplo muestra que se puede utilizar con éxito una combinación de un tensioactivo con un HLB entre 4 y 10 y otro tensioactivo adicional.

Ejemplo 8

Se repitió el Ejemplo 7, sin embargo, la masa extruida se cortó en pedazos y se dejó solidificar. Los pedazos extruidos se molieron hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 250 μ m, usando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en una mezcladora de tambor con estearil fumarato de sodio (13,9 partes en peso), sílice coloidal (7,0 partes en peso), isomaltosa DC100 (159,4 partes en peso) y silicato de calcio (7,0 partes en peso) durante 20 minutos. La mezcla se comprimió y luego se recubrió con película en una bandeja de recubrimiento rociando una dispersión acuosa para el recubrimiento con película (Opadry, se puede obtener de Colorcon) a una temperatura de 60°C.

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación usando perros Beagle como en el Ejemplo 1. El AUC ajustada de acuerdo a la dosis en perros fue de 10,38 μ g.h/ml/100mg para el Ritonavir y 42,7 μ g.h/ml/100mg para el Lopinavir.

Ejemplo 9

Componente	Peso (mg)
Lopinavir	200
Copovidona	683,3
Span40	67,2
sílice coloidal	9,6
Estearil fumarato de sodio	7,9
sílice coloidal	11,3

AD

60

Isomaltosa DC100	129,1
Dodecilsulfato de sodio	15,6

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 683,3 partes en peso) con Span 40 (monopalmitato de sorbitán; 67,2 partes en peso) en una mezcladora Diosna de alto esfuerzo de corte. Los gránulos que se obtuvieron se mezclaron con Lopinavir (200 partes en peso) y sílice coloidal (9,6 partes en peso). La mezcla en polvo se alimentó luego a una extrusora de tornillos gemelos (diámetro del tornillo 18mm) a una tasa de 2,1kg/h y temperatura de fusión de 119°C. La masa extruida se cortó en pedazos y se dejó solidificar. Los pedazos extruidos se molieron usando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en una mezcladora de tambor con estearil fumarato de sodio (7,9 partes en peso), sílice coloidal (11,3 partes en peso), isomaltosa DC100 (129,1 partes en peso) y dodecilsulfato de sodio (15,6 partes en peso). La mezcla se comprimió y luego se recubrió con película en una bandeja de recubrimiento rociando una dispersión acuosa para el recubrimiento con película (Opadry, se puede obtener de Colorcon) a una temperatura de 60°C.

Se evaluó la biodisponibilidad de la formulación usando perros Beagle como en el Ejemplo 1. Las tabletas correspondientes a 200mg de Lopinavir se coadministraron a perros junto con 50mg de Ritonavir. El AUC ajustada de acuerdo a la dosis de Lopinavir fue de 38,8µg.h/ml/100mg.

Ejemplo 10

Componente	Peso (mg)
Ritonavir	50
Copovidona	151,5

61

A

Cremophor RH40	24
silíce coloidal	3,8
PEG 6000	12
Isomaltosa DC100	31,9
Silicato de calcio	4,2

Se mezcló copovidona (copolímero de N-vinil pirrolidona/acetato de vinilo 60:40; 151,5 partes en peso) con Cremophor RH40 (24 partes en peso) y PEG 6000 (12 partes en peso) en una mezcladora Diosna de alto esfuerzo de corte. Los gránulos que se obtuvieron se mezclaron con Ritonavir (50 partes en peso) y sílice coloidal (2,4 partes en peso). La mezcla en polvo se alimentó luego a una extrusora de tornillos gemelos y se extruyó en fusión. La masa extruida se cortó en pedazos y se dejó solidificar. Los pedazos extruidos se molieron usando un molino universal de alto impacto. El material molido se mezcló en una mezcladora de tambor con sílice coloidal (1,4 partes en peso), isomaltosa DC100 (31,9 partes en peso) y silicato de calcio (4,2 partes en peso). La mezcla se comprimió y luego se recubrió con película en una bandeja de recubrimiento rociando una dispersión acuosa para el recubrimiento con película (Opadry, se puede obtener de Colorcon) a una temperatura de 60°C.

Ejemplo 11

Componente	Peso %
Extrusión	
Ritonavir	3,53
Lopinavir	14,11
Copovidona	57,71

62

Polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40)	8,47
Dióxido de silicio coloidal	1,28
Después de la extrusión	
Lactosa	5,88
Crospovidona	5,88
Estearato de magnesio	0,49
Dióxido de silicio coloidal	0,55
Película de recubrimiento	2,12

El material extruido se molió, se comprimió con excipientes para la formación de tabletas, y se recubrió. La formulación consistía en Lopinavir (200mg/tableta), Ritonavir (50mg/tableta), copovidona como vehículo polímero, y polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado como tensioactivo. Para la compresión, se agregaron los excipientes para la fase exterior a la masa extruida molida. El tensioactivo se incorporó antes de la extrusión, por granulado con una porción del polímero.

Ejemplo 12

Componente	Peso %
Extrusión	
Ritonavir	3,48
Lopinavir	13,91
Copovidona	58,06
Polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40)	1,67
Monopalmitato de sorbitán (Span 40)	4,67
PEG 6000	0,83

63



Dióxido de silicio coloidal	0,84
Después de la extrusión	
Isomaltosa	11,29
Silicato de calcio	1,47
Estearil fumarato de sodio	0,59
Lauril sulfato de sodio	0,88
Dióxido de silicio coloidal	0,49
Película de recubrimiento	1,81

La formulación en tabletas se comprimió a partir de mezclas en polvo de Lopinavir y Ritonavir extruidas por separado. El tensioactivo se incorporó antes de la extrusión por granulado con una porción del polímero.

Ejemplo 13

Componente	Peso %
Extrusión	
Ritonavir	4,03
Lopinavir	16,10
Copovidona	68,74
Monolaurato de sorbitán (Span 20)	6,76
Dióxido de silicio coloidal	0,97
Después de la extrusión	
Estearil fumarato de sodio	0,99
Dióxido de silicio coloidal	0,64
Película de recubrimiento	1,77

La formulación se preparó moliendo el extruido, mezclándolo con

64

excipientes para la formación de tabletas y comprimiendo para dar tabletas. A las tabletas comprimidas se les aplicó una película de recubrimiento acuosa a base de hidroxipropil metilcelulosa para mejorar el aspecto del producto farmacéutico. El tensioactivo se incorporó antes de la extrusión por granulado con una porción del polímero.

Ejemplo 14

Componente	Peso %
Extrusión	
Ritonavir	3,54
Lopinavir	14,15
Copovidona	59,54
Polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40)	2,56
Monolaurato de sorbitán (span 20)	4,26
Dióxido de silicio coloidal	0,85
Después de la extrusión	
Isomaltosa	11,28
Silicato de calcio	0,50
Estearil fumarato de sodio	0,98
Dióxido de silicio coloidal	0,50
Película de recubrimiento	1,84

La formulación se preparó moliendo el extruido, mezclándolo con excipientes para la formación de tabletas y comprimiendo para dar tabletas. A las tabletas comprimidas se les aplicó una película de recubrimiento acuosa a base de hidroxipropil metilcelulosa para mejorar el aspecto del producto

65

farmacéutico. El tensioactivo se incorporó antes de la extrusión por granulado con una porción del polímero.

Ejemplo 15

Componente	Peso %
Extrusión	
Ritonavir	4,17
Lopinavir	16,67
Copovidona	71,17
Monolaurato de sorbitán (span 20)	6,99
Dióxido de silicio coloidal	1,00

La formulación se extruyó en la forma de una tableta sin realizar los pasos de proceso adicionales de molienda, compresión y recubrimiento. La composición de la formulación incluyó Ritonavir, Lopinavir, copovidona, tensioactivo, y dióxido de silicio coloidal, donde las dos formulaciones diferían en el tipo de tensioactivo que se utilizó. La formulación en tabletas hecha por extrusión contenía monolaurato de sorbitán como tensioactivo que se incorporó antes de la extrusión por granulado con una porción del polímero.

Ejemplo 16

Componente	Peso %
Extrusión	
Ritonavir	4,17
Lopinavir	16,67
Copovidona	70,13
Polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40)	3,02

66

66

Monolaurato de sorbitán (span 20)	5,02
Dióxido de silicio coloidal	1,00

La formulación se extruyó en la forma de una tableta sin realizar los pasos de proceso adicionales de molienda, compresión y recubrimiento. La composición de la formulación incluyó Ritonavir, Lopinavir, copovidona, tensioactivo, y dióxido de silicio coloidal, donde las dos formulaciones diferían en el tipo de tensioactivo que se utilizó. La formulación en tabletas hecha por extrusión contenía como tensioactivos tanto polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado como monolaurato de sorbitán. Los tensioactivos se incorporaron antes de la extrusión por granulado con una porción del polímero.

Esta forma de dosificación se caracterizó por una excelente estabilidad y, en particular, mostró una alta resistencia a la recristalización o descomposición del(de los) ingrediente(s) activo(s). Así, después de un almacenamiento de 6 semanas a 40°C y 75% de humedad (por ejemplo, cuando se mantuvieron en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) sin desecante), las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención no mostraron ningún signo de cristalinidad (según se pudo ver en los análisis por DSC o WAXS) y contenían por lo menos aproximadamente un 98% del contenido inicial de ingrediente activo (según se pudo ver en el análisis por HPLC).

Se llevaron a cabo pruebas de disolución *in vitro* sobre varias de las formulaciones que se revelan en los Ejemplos anteriores. El método y las condiciones de las pruebas que se muestran en la Tabla a continuación.

Aparato:	Aparato 2 de la USP (paletas)
Agitación:	75 rpm

67

69

Medio:	POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter)
Temperatura:	37°C
Tiempos del perfil:	15, 30, 60, 90, 120 y 150 minutos con reemplazo del medio
Especificación propuesta:	Q = 80% en 120 minutos

Los resultados se muestran a continuación. La Tabla 1 muestra el promedio de los % de Lopinavir liberado en minutos para las formulaciones que se revelan en los Ejemplos 9-10 y 12-16.

Tabla 1. Promedio del % de Lopinavir disuelto, en minutos.

Ejemplo No.	Promedio del % de Lopinavir Disuelto (minutos)						
	15	30	45	60	90	120	150
9	30,4	56,0	75,1	88,7	100,6	101,1	100,9
10	-	-	-	-	-	-	-
12	21,6	47,3	67,1	82,0	96,0	100,8	101,1
13	20,6	43,0	61,3	75,4	92,2	98,1	99,2
13	23,1	47,3	-	80,0	93,9	98,1	98,8
14	21,0	47,6	69,9	85,6	98,5	101,1	101,7
15	36,9	63,0	81,7	93,2	102,0	103,0	103,1
16	32,1	57,0	74,9	86,5	95,9	99,2	99,6

La Tabla 2 muestra el promedio de los % de Ritonavir disuelto, en minutos, para las formulaciones que se revela en los Ejemplos 9-10 y 12-16.

Tabla 2. Promedio del % de Ritonavir disuelto, en minutos

Ejemplo No.	Promedio del % de Ritonavir Disuelto (minutos)
-------------	--

68

A

	15	30	45	60	90	120	150
9	-	-	-	-	-	-	-
10	-	76,5	91,1	95,0	96,9	-	-
12	21,8	46,4	65,6	79,8	93,3	98,1	98,3
13	19,8	41,6	59,4	73,4	90,0	96,2	97,5
13	23,1	46,0	-	78,0	92,0	96,3	96,9
14	21,0	45,4	66,5	82,3	95,1	100,1	98,2
15	34,4	59,1	76,9	88,0	96,6	67,6	97,7
16	30,5	54,4	71,7	83,1	92,3	95,4	96,0

Por lo tanto, en una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Lopinavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* donde se libera entre aproximadamente 20% y aproximadamente 30% del Lopinavir en entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Lopinavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* donde se libera entre aproximadamente 20% y aproximadamente 30% del Lopinavir en entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por

G

ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Lopinavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* donde se libera entre aproximadamente 43% y aproximadamente 63% del Lopinavir en entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Lopinavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* donde se libera entre aproximadamente 61,3% y aproximadamente 81,7% del Lopinavir en entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Lopinavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* donde se libera entre aproximadamente 75,4% y aproximadamente 93,2% del Lopinavir en entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Ritonavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* donde aproximadamente 19,8% y aproximadamente 34,4% de Ritonavir se libera en entre aproximadamente 0 y



aproximadamente 15 minutos usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Ritonavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* donde se libera entre aproximadamente 41,6% y aproximadamente 76,5% del Ritonavir en entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Ritonavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* donde se libera entre aproximadamente 59,4% y aproximadamente 91,1% del Ritonavir en entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Ritonavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* donde se libera entre aproximadamente 73,4% y aproximadamente 95% del Ritonavir en entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Lopinavir en



una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C donde:

se libera entre aproximadamente 20% y aproximadamente 30% del Lopinavir en entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos;

se libera entre aproximadamente 43% y aproximadamente 63% del Lopinavir se libera en entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos;

se libera entre aproximadamente 61,3% y aproximadamente 81,7% del Lopinavir en entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos; y

se libera entre aproximadamente 75,4% y aproximadamente 93,2% del Lopinavir en entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Ritonavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C donde:

se libera entre aproximadamente 19,8% y aproximadamente 34,4% del Ritonavir en entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos;

se libera entre aproximadamente 41,6% y aproximadamente 76,5% del Ritonavir en entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos;

se libera entre aproximadamente 59,4% y aproximadamente 91,1% del Ritonavir en entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos; y



se libera entre aproximadamente 73,4% y aproximadamente 95% del Ritonavir en entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica que comprende Ritonavir y Lopinavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C donde:

se libera entre aproximadamente 19,8% y aproximadamente 34,4% del Ritonavir se libera y aproximadamente 20% y aproximadamente 30% del Lopinavir se libera en entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos;

se libera entre aproximadamente 41,6% y aproximadamente 76,5% del Ritonavir y entre aproximadamente 43% y aproximadamente 63% del Lopinavir en entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos;

se libera entre aproximadamente 59,4% y aproximadamente 91,1% del Ritonavir y entre aproximadamente 61,3% y aproximadamente 81,7% del Lopinavir en entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos; y

se libera entre aproximadamente 73,4% y aproximadamente 95% del Ritonavir y entre aproximadamente 75,4% y aproximadamente 93,2% del Lopinavir en entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos.

Para comprender la exposición al Lopinavir entre humanos que reciben la forma de dosificación de la presente invención y cápsula de gelatina Kaletra que se comercializa actualmente, se construyeron distribuciones de probabilidad a partir de los estudios que se describen a continuación. Se



asumió que los logaritmos naturales de C_{max} y AUC_{∞} del Lopinavir seguían distribuciones normales con media (μ) y variancia (σ^2) para cada formulación. Dichos valores se tomaron de estudios al azar, de rótulo abierto con grupos cruzados de única dosis de 400/100mg de Lopinavir/Ritonavir, en 4 ó 5 períodos, en voluntarios humanos saludables en condiciones de alimentación controladas (ya sea ayuno, contenido graso moderado, o alto contenido de grasas). Cada estudio contó con entre 48 y 63 sujetos con un descanso entre períodos de por lo menos 7 días. El promedio de los valores para la C_{max} y AUC_{∞} del Lopinavir en la condición de comida con contenido de grasas moderado se obtuvo de los valores centrales en un meta-análisis de bioequivalencia por estudio de grupos cruzados según conocen en general aquellos con una experiencia normal en el arte. Los valores de la variancia para la distribución se obtuvieron de la variabilidad entre sujetos estimada para la forma de dosificación de la presente invención y la cápsula de gelatina Kaletra que se comercializa actualmente usando el procedimiento "mixto" del programa SAS de estadística, según conocen en general aquellos con una experiencia normal en el arte.

Las distribuciones de probabilidad de C_{max} y AUC_{∞} del Lopinavir en condiciones de ayuno y de alimentación con alto contenido de grasas se ajustaron usando los estimados de puntos de los Estudios C y A que se describen a continuación para la forma de dosificación de la presente invención y la cápsula de gelatina Kaletra que se comercializa actualmente. La variancia para cada una de las condiciones de ayuno y de alimentación con alto contenido de grasas se proyectaron de acuerdo con la magnitud de la variabilidad relativa a la de las condiciones de alimentación con un contenido

moderado de grasas usando los datos de los estudios A, B y C que se describen con mayor detalle a continuación.

Se calculó la densidad de probabilidad en relación al AUC_{∞} para cada formulación basándose en el promedio y la variancia usando la siguiente fórmula:

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \frac{e^{-(\log x - \mu)^2 / (2\sigma^2)}}{AUC_{\infty}}$$

La distribución de probabilidades de la C_{max} del Lopinavir se construyó de la misma manera.

El Estudio A fue un estudio fundamental de la biodisponibilidad de una única dosis (400/100mg de Lopinavir/Ritonavir), en cinco períodos, al azar, de rótulo abierto, en 63 sujetos saludables. Los primeros cuatro períodos se llevaron a cabo de acuerdo con un diseño completo-cruzado. Los sujetos se repartieron igualmente al azar en cuatro secuencias de Regímenes A, B, C y D para los períodos 1 al 4. Se seleccionaron al azar cinco sujetos de cada grupo de secuencia que completaron los períodos 1 al 4 para participar en el período 5 y recibieron el Régimen E. Las dosis de los cinco períodos de estudio estuvieron separadas por un intervalo de descanso de por lo menos 7 días. Los cinco regímenes fueron:

Régimen A: Tres cápsulas de gelatina Kaletra que se comercializan actualmente de 133,3/33,3mg de Lopinavir/Ritonavir después de un desayuno con un contenido moderado de grasas;

Régimen B: Tres cápsulas de gelatina Kaletra que se comercializan actualmente de 133,3/33,3mg de Lopinavir/Ritonavir en condiciones de ayuno;

Régimen C: dos formas de dosificación de la presente invención de 200/50mg de Lopinavir/Ritonavir después de un desayuno con un contenido

75

moderado de grasas;

Régimen D: dos formas de dosificación de la presente invención de 200/50mg de Lopinavir/Ritonavir en condiciones de ayuno; y

Régimen E: dos formas de dosificación de la presente invención de 200/50mg de Lopinavir/Ritonavir después de un desayuno con alto contenido de grasas.

El Estudio B fue un estudio fundamental de biodisponibilidad de una única dosis (400/100mg de Lopinavir/Ritonavir), sin ayuno, de contenido graso moderado, de rótulo abierto, en cuatro períodos, al azar, completo-cruzado, sobre 48 sujetos saludables. Los sujetos se asignaron al azar en cantidades iguales para recibir una de cuatro secuencias de los Regímenes A, B, C y D que se definen según sigue:

Régimen A: dos formas de dosificación de la presente invención de 200/50mg de Lopinavir/Ritonavir (Lote 1);

Régimen B: dos formas de dosificación de la presente invención de 200/50mg de Lopinavir/Ritonavir (Lote 2);

Régimen C: dos formas de dosificación de la presente invención de 200/50mg de Lopinavir/Ritonavir (Lote 3);

Régimen D: Tres cápsulas de gelatina Kaleta que se comercializan actualmente de 133,3/33,3mg de Lopinavir/Ritonavir.

La única dosis se administró durante la mañana el Día 1 del Estudio de cada período después de un desayuno con un contenido moderado de grasas. Las dosis de los cuatro períodos de estudio estuvieron separadas por un intervalo de descanso de 7 días.

El Estudio C fue un estudio de un centro de Fase 1, de una única dosis,

76

26

ayuno y sin ayuno, de rótulo abierto, al azar, de cinco períodos, cruzado parcial, en 56 sujetos saludables. Se administraron las formulaciones Kaletra líquidas y en cápsulas de gelatina que se comercializan actualmente para proveer una única dosis de 400/100mg de Lopinavir/Ritonavir. Ambas formulaciones se suministraron en condiciones de ayuno y después de comidas con contenido moderado de grasas y con alto contenido de grasas.

Se descubrió que la forma de dosificación de la presente invención proporciona una variación de la Cmax y AUC ∞ entre el 5 y 95 percentiles para el Lopinavir, que es sustancialmente menor que la formulación en cápsulas de gelatina, cuando se administra a un sujeto ya sea con alimentos o en ayunas. Es decir, que la forma de dosificación de la presente invención proporciona una Δ Cmax y Δ AUC ∞ más pequeña entre el 5 y 95 percentiles para el Lopinavir que la formulación Kaletra en cápsulas de gelatina. Esto se muestra tanto gráficamente en las Figuras 1 y 2 como numéricamente en las Tablas 3-5.

La forma de dosificación de la presente invención también proporciona una variación de la Cmax y AUC ∞ sustancialmente menor entre el 25º y el 7percentil 5 para el Lopinavir que la formulación en cápsulas de gelatina cuando se administra a un sujeto ya sea con alimentos o en ayunas. Es decir que, la forma de dosificación de la presente invención proporciona una Δ Cmax y Δ AUC ∞ más pequeña entre el 25º y el 7percentil 5 para el Lopinavir que la formulación Kaletra en cápsulas de gelatina. Esto se muestra tanto gráficamente en las Figuras 1 y 2 como numéricamente en las Tablas 3-5.

Tabla 3. Biodisponibilidad del Lopinavir de cápsulas de gelatina Kaletra® contra la forma de dosificación de la invención en condiciones en ayunas.

Forma de dosificación	Percentil	AUC ∞	Cmax
-----------------------	-----------	--------------	------

Handwritten signature or initials.

		($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Cápsula de gelatina	5	10,6	1,31
	25	26,67	2,698
	50	52,22	4,946
	75	102,2	9,057
	95	268,5	21,52
Forma de dosificación sólida	5	33,15	3,051
	25	54,09	4,882
	50	76,02	6,809
	75	106,8	9,379
	95	174,3	15,03

Tabla 4. Biodisponibilidad del Lopinavir de cápsulas de gelatina Kaletra®
contra la forma de dosificación de la invención en condiciones de alimentación
con un contenido moderado de grasas.

Forma de dosificación	Percentil	AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Cápsula de gelatina	5	28,43	2,615
	25	52,9	4,433
	50	81,45	6,424
	75	125,41	9,314
	95	233,5	16,316
Forma de dosificación sólida	5	46,06	3,829
	25	71,27	5,91
	50	96,54	8,004
	75	130,8	10,89

79

	95	202,3	16,77
--	----	-------	-------

Tabla 5. Biodisponibilidad del Lopinavir de cápsulas de gelatina Kaletra®
contra la forma de dosificación de la invención en condiciones de alimentación
con alto contenido de grasas.

Forma de dosificación	Percentil	AUC ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Cápsula de gelatina	5	37,56	2,865
	25	68,05	4,882
	50	102,9	7,066
	75	155,5	10,28
	95	287,7	17,47
Forma de dosificación sólida	5	57,77	3,302
	25	75,26	5,011
	50	90,46	6,713
	75	108,7	8,993
	95	141,67	13,683

Por ejemplo, en la Tabla 3 se muestra que la formulación Kaletra en cápsulas de gelatina proporciona una $\Delta\text{AUC}\infty$ de $257,9\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ entre el 5 y 95 percentiles, y ΔCmax de $20,21\mu\text{g}/\text{ml}$ entre el 5 y 95 percentiles. En contraste, la forma de dosificación de la presente invención proporciona una $\Delta\text{AUC}\infty$ de $141,15\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ entre el 5 y 95 percentiles, y ΔCmax de $11,98\mu\text{g}/\text{ml}$ entre el 5 y 95 percentiles.

En otras palabras, el 90% de los sujetos del estudio en la Tabla 3 tendrán una $\Delta\text{AUC}\infty$ de $257,9\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y una ΔCmax de $20,21\mu\text{g}/\text{ml}$ al recibir la dosificación de la formulación Kaletra en cápsulas de gelatina, mientras que el

90% de los sujetos del estudio tendrán una ΔAUC^∞ de $141,15 \mu g \cdot h/ml$ y ΔC_{max} de $11,98 \mu g/ml$ al recibir la forma de dosificación de la presente invención.

Nuevamente, al mirar la Tabla 3, dicha diferencia aún es evidente entre el 25° y el 75° percentil donde la formulación Kaletra en cápsulas de gelatina proporciona una ΔAUC^∞ de $75,53 \mu g \cdot h/ml$ y ΔC_{max} de $6,36 \mu g/ml$ para el 50% de los sujetos del estudio. En marcado contraste, la forma de dosificación de la presente invención proporciona una ΔAUC^∞ de $52,71 \mu g \cdot h/ml$ y ΔC_{max} de $4,5 \mu g/ml$ para el 50% de los sujetos del estudio.

La forma de dosificación de la presente invención no mostró efecto de las comidas. La proporción "X" de AUC^∞ con alimentos al AUC^∞ en ayunas para el Lopinavir se calcula usando la siguiente fórmula,

$$\frac{AUC^\infty(\text{con alimentos})}{AUC^\infty(\text{en ayunas})} = x.$$

$$AUC^\infty(\text{en ayunas})$$

El cálculo se lleva a cabo para cada miembro individual de una población del estudio en una prueba determinada. El valor promedio se calcula agregando los valores "X" de cada sujeto y luego dividiendo el total por la cantidad de sujetos en la prueba. Cuando el valor "X" está dentro del rango entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,43, se determina que la forma de dosificación no sufre el efecto de las comidas. Es decir que, la forma de dosificación tendrá sustancialmente la misma biodisponibilidad si se administra con el estómago lleno o vacío.

La proporción "Y" de la C_{max} con alimentos a la C_{max} en ayunas para el Lopinavir se calcula usando la siguiente fórmula,

$$\frac{C_{max}(\text{con alimentos})}{C_{max}(\text{en ayunas})} = x.$$

$$C_{max}(\text{en ayunas})$$

20

El cálculo se lleva a cabo para cada miembro individual de una población del estudio en una prueba determinada. El valor promedio se calcula agregando los valores "Y" de cada sujeto y luego dividiendo el total por la cantidad de sujetos en la prueba. Cuando el valor "Y" está dentro del rango entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,43, se determina que la forma de dosificación no sufre el efecto de las comidas. Es decir que, la forma de dosificación tendrá sustancialmente la misma biodisponibilidad si se administra con el estómago lleno o vacío.

La Tabla 6 a continuación, ilustra mejor cómo se calculan los valores "X" e "Y" de miembros individuales de una población del estudio con un total de 20 sujetos.

Tabla 6. Proporción de Cmax y AUC con alimentos/en ayunas para sujetos individuales.

Sujeto	Cmax (con alimentos)/ Cmax (en ayunas)	AUC ∞ (con alimentos)/ AUC ∞ (en ayunas)
1	1,10	0,93
2	0,86	0,86
3	0,74	1,25
4	1,69	2,70
5	0,89	1,07
6	1,36	1,25
7	0,97	1,25
8	0,77	1,05
9	1,30	1,77
10	1,48	2,23

81

11	1,12	1,45
12	0,60	0,67
13	0,94	0,75
14	1,48	1,82
15	1,19	1,32
16	0,94	0,93
17	0,41	0,62
18	0,98	1,49
19	0,95	1,01
20	1,05	1,13
Cantidad total de sujetos (N)	20	20
Valor total	20,82	25,55
Valor promedio	$(20,82 / 20) = 1,04$	$(25,55 / 20) = 1,28$

La Tabla 6 muestra que el valor promedio de la Cmax es 1,04 y el valor promedio del AUC ∞ es 1,28. Dichos valores están ambos individualmente dentro del rango entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,43 y muestran que la forma de dosificación de la presente invención no sufre el efecto de las comidas.

Al realizar varios estudios para comparar la forma de dosificación de la presente invención con la formulación Kaletra en cápsulas de gelatina que se comercializa actualmente, también se ha descubierto que la forma de dosificación de la presente invención minimiza o elimina muchos eventos adversos. En particular, se ha descubierto que la forma de dosificación de la presente invención minimiza o elimina eventos gastrointestinales adversos. La

22

Tabla 7 (a continuación), compara la cantidad y el tipo de eventos adversos en términos de porcentajes de poblaciones de estudio cuando se administra la forma de dosificación de la presente invención contra la formulación Kaletra en cápsulas de gelatina que se comercializa actualmente.

Tabla 7. Porcentaje de población del estudio que sufrió eventos adversos, clasificados por tipo.

Tipo de evento adverso	Forma de dosificación de la presente invención (% de sujetos de estudio)	Formulación Kaletra en cápsulas de gelatina que se comercializa actualmente (% de sujetos de estudio)
Dolor abdominal	13	20
Astenia	0	23
Dolor de cabeza	13	23
Diarrea	17	50
Flatulencia	4	14
Náuseas	9	23
Cambios perjudiciales en el sentido del gusto	4	11

83

43

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una forma no disuelta de (2S,3S,5S)-2-(2,6-Dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; Lopinavir) en una cantidad efectiva para uso terapéutico.

2. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 que además comprende (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-isopropil-4-tiazolil)metil)amino)carbonil)-L-valinil)amino-2-(N-((5-tiazolil)metoxi-carbonil)-amino)-amino-1,6-difenil-3-hidroxihexano (Ritonavir).

3. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2 donde el Lopinavir y el Ritonavir están presentes en la forma de dosificación en una proporción de 4:1.

4. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 donde el Lopinavir está en una forma amorfa.

5. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4 donde el Lopinavir está en una dispersión sólida o solución sólida.

6. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un inhibidor de proteasa de VIH no disuelto en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde al administrar una única dosis del inhibidor de proteasa a cada miembro de una población del estudio, el promedio de la proporción entre el AUC_{∞} (con alimentos) al AUC_{∞} (en ayunas) para los miembros de la población del estudio está dentro del rango entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,43.

7. Una formulación de dosificación farmacéutica que comprende un inhibidor de proteasa de VIH no disuelto en una cantidad efectiva para uso terapéutico donde al administrar una única dosis del inhibidor de proteasa a

84

AA

cada miembro de una población del estudio, el promedio de una proporción entre la C_{max} (con alimentos) y la C_{max} (en ayunas) para los miembros de la población del estudio está dentro del rango entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1,43.

8. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un inhibidor de proteasa de VIH no disuelto en una cantidad efectiva para uso terapéutico donde al administrar una única dosis del inhibidor de proteasa a cada miembro de una población del estudio, la diferencia del AUC_∞ entre el percentil 95 de la población del estudio y el percentil 5 de la población del estudio es menor de aproximadamente 180.

9. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un inhibidor de proteasa de VIH no disuelto en una cantidad efectiva para uso terapéutico donde al administrar una única dosis del inhibidor de proteasa a cada miembro de una población del estudio en condiciones de ayuno, la diferencia de la C_{max} entre el percentil 95 de la población del estudio y el percentil 5 de la población del estudio es menor de aproximadamente 15.

10. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 6-9 donde el inhibidor de proteasa de VIH es (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; Lopinavir).

11. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 6-9 donde el inhibidor de proteasa de VIH es (2S,3S,5S)-2-(2,6-dimetilfenoxiacetil)amino-3-hidroxi-5-[2S-(1-tetrahidro-pirimid-2-onil)-3-metilbutanoil]-amino-1,6-difenilhexano (ABT-378; Lopinavir)

y dicha forma de dosificación comprende además (2S,3S,5S)-5-(N-(N-

85



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

12. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende Lopinavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C donde:

se libera entre aproximadamente 20% y aproximadamente 30% del Lopinavir en entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos;

se libera entre aproximadamente 43% y aproximadamente 63% del Lopinavir en entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos;

se libera entre aproximadamente 61,3% y aproximadamente 81,7% del Lopinavir en entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos; y

se libera entre aproximadamente 75,4% y aproximadamente 93,2% del Lopinavir en entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos.

13. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende Ritonavir en una cantidad efectiva para uso terapéutico, donde dicha forma de dosificación provee un perfil de disolución *in vitro* usando un aparato 2 de la USP (paletas) a 75 rpm con un medio de POE10LE 0,06M (Polioxietileno 10 Lauril Éter) a 37°C donde:

se libera entre aproximadamente 19,8% y aproximadamente 34,4% del Ritonavir en entre aproximadamente 0 y aproximadamente 15 minutos;

se libera entre aproximadamente 41,6% y aproximadamente 76,5% del Ritonavir en entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 minutos;

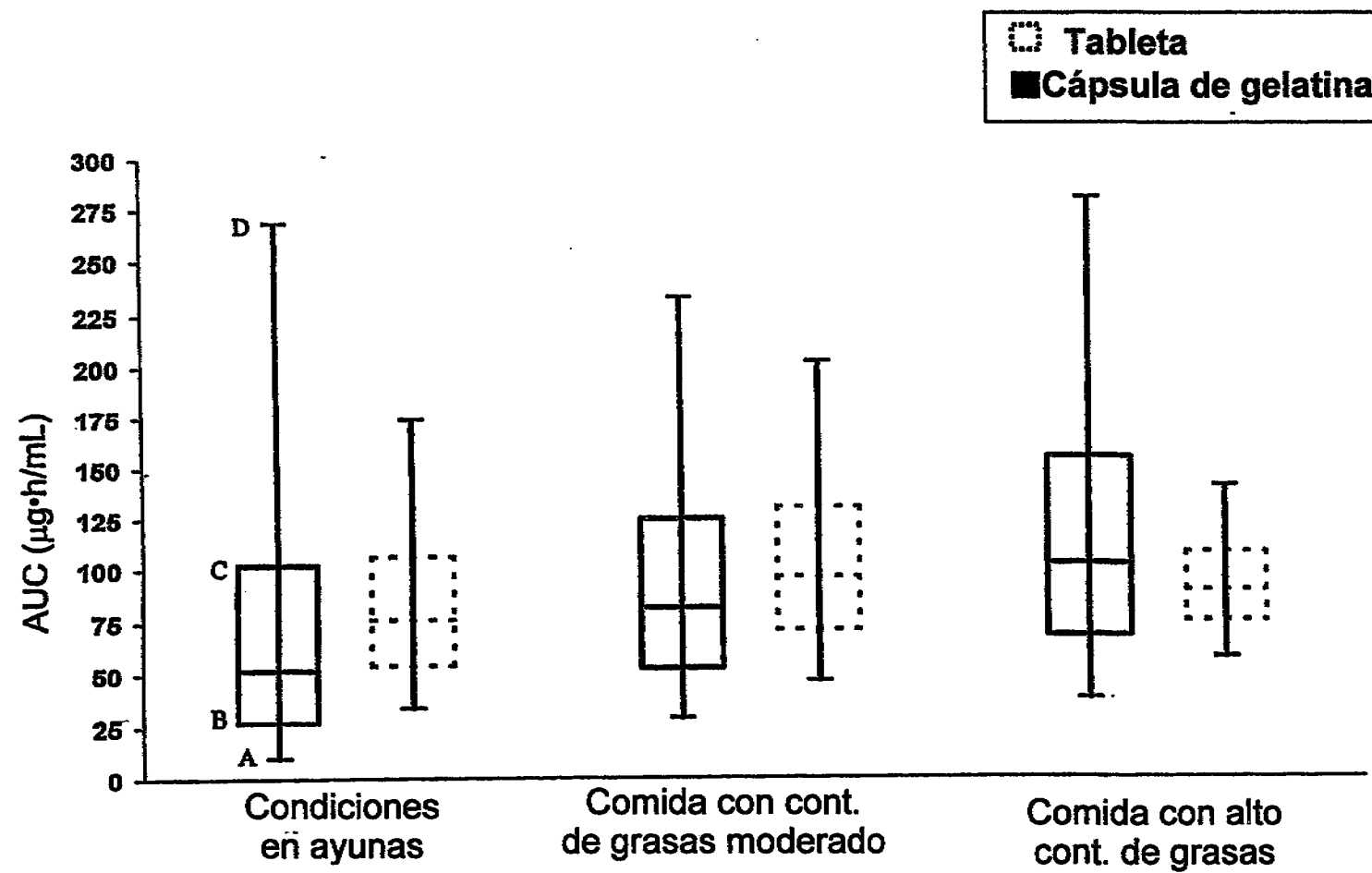
se libera entre aproximadamente 59,4% y aproximadamente 91,1% del



Ritonavir en entre aproximadamente 30 y aproximadamente 45 minutos; y
se libera entre aproximadamente 73,4% y aproximadamente 95% del
Ritonavir en entre aproximadamente 45 y aproximadamente 60 minutos.

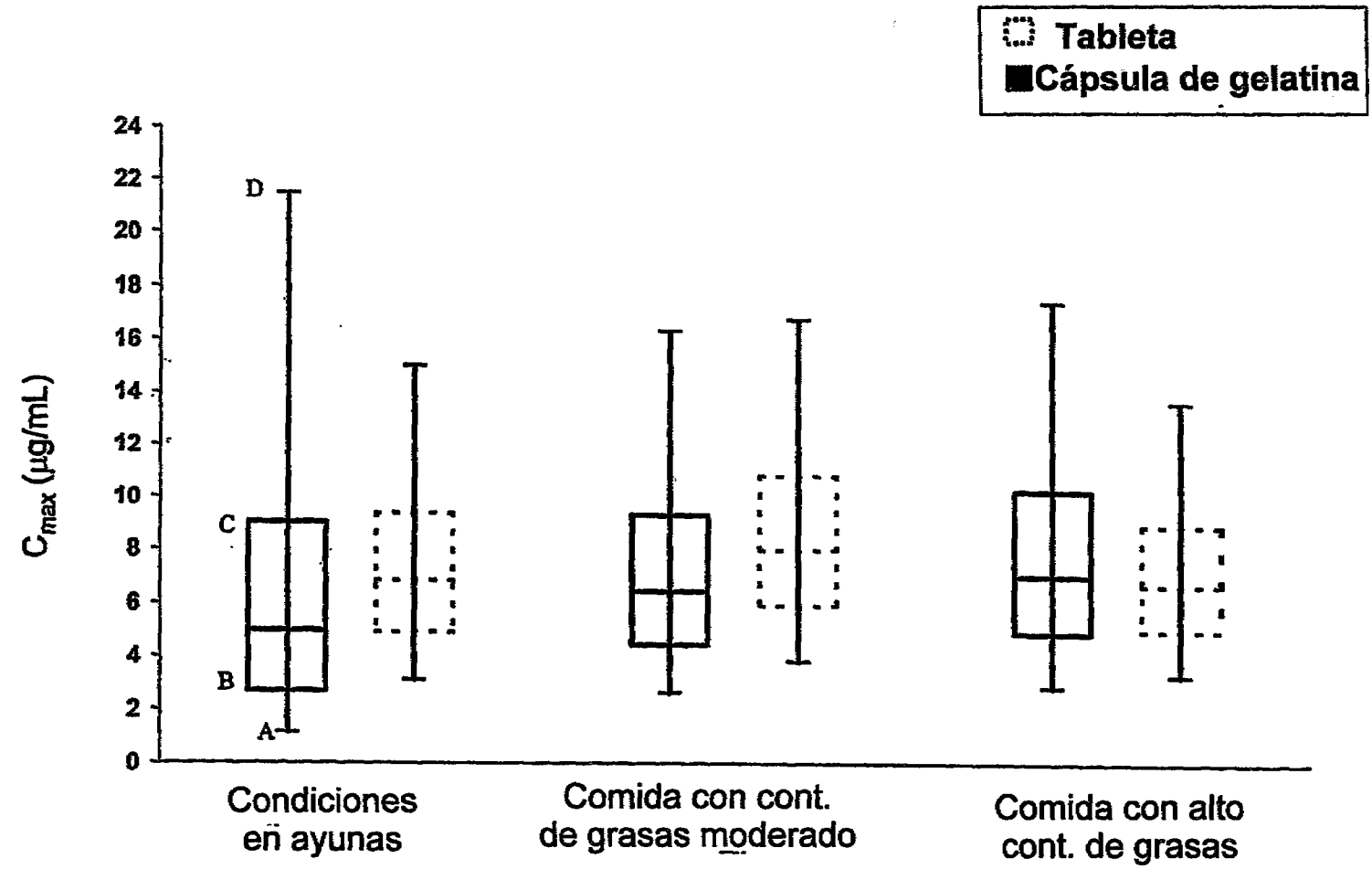
14. Un método para tratar VIH/SIDA que comprende administrar a un
sujeto que lo necesita la forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación
1.

Figura 1



Jo

Figura 2



Handwritten signature or mark.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089792- -00000-0000

Fecha: 2007-08-31 16:44:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 89



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 23
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ [x] 88
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

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

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

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

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

Firma Responsable _____

Fecha _____

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

gt

Jg

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	7 89792
	Solicitud internacional	PCT/US2006/005944
	Fecha inicio fase nacional	23/09/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13785

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 02 NOV. 2007
adpall

NO 92

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

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089792- -00002-0000

Fecha: 2007-12-18 10:40:34 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tipo: 13 PATENTE/II Lva: 378 FASENACIONAL
Código: 001 SPULSTARLOUL Folios: 22

Re: **P1.-ABBOTT LABORATORIES.-Solicitud de Patente de Invención**
en Fase Nacional PCT para "UNA FORMULACIÓN SÓLIDA DE
DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA".-Clase A61K 31/513.-
Expediente número 07-089.792.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 2 de Noviembre de 2007.
2. Atentamente me permito presentar a ese Despacho el documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillado y junto con su Traducción Oficial No. IEM/102/007 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 701281 de 13 de Diciembre de 2007.
3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215