

OP

27

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DET

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10 - 2343

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: SOLUCIONES FARMACÉUTICAS ORALES QUE CONTIENEN
TELBIVUDINA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 12 de Enero de 2010

P2009/000225

12-02-2010
No. Expediente

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE &

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002343- -00000-0000

Fecha: 2010-01-12 16:27:00
Ira 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 37

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000225

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: Nabila Sekkat

Dirección: St. Johannis-Parkweg 3, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Marrueca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/059016 Fecha Julio 10, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/007426 Fecha Enero 15, 2009

6

Título (54) SOLUCIONES FARMACÉUTICAS ORALES QUE CONTIENEN
TELBIVUDINA

Clasificación Internacional (51) A61K 9/08, A61K 31/513

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Julio 12, 2007

(31) Número de
Solicitud

07112381.4

9

Comprobante de pago No. 10-1.931

Fecha Enero 7 de 2010

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

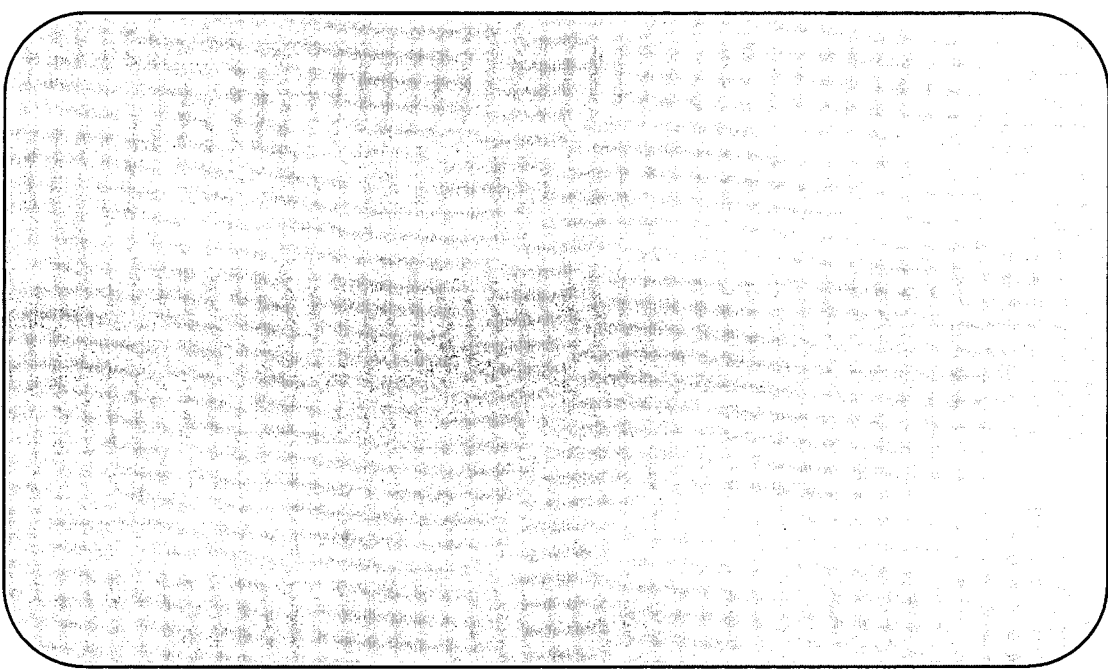
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

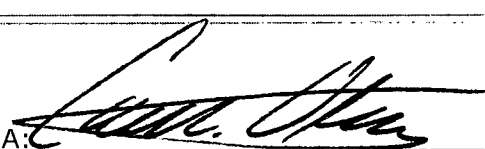
FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1.931
FECHA : ENERO 7 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002343-00000-0000

Fecha: 2010-01-12 16:27:00 Dep: 2020 D.R. NULVASCRI
Itm: 11 PATENTISY Lve: 378 PASLNACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 37

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	131167820	07/01/2010	5.130.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554.000.00
		TOTAL :	\$ 554.000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza; residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 /

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

Power of Attorney

The undersigned,

NOVARTIS AG

domiciled in

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City, Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

Attestation

1. On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of Mr. **Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of Mr. **Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2. Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3. Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 30. Aug. 2006

5. in Basel (Date)

6. on

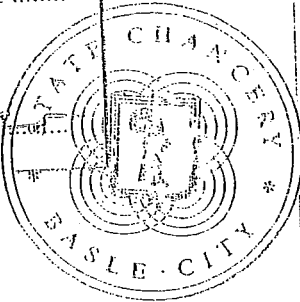
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/007426 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/059016

(22) International Filing Date: 10 July 2008 (10.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07112381.4 12 July 2007 (12.07.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **SEKKAT, Nabila** [MA/CH]; St. Johannis-Parkweg 3, CH-4056 Basel (CH).

(74) Agent: **GRAFF, Alan**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL SOLUTIONS CONTAINING TELBIVUDINE

(57) Abstract: A pharmaceutical solution suitable for oral administration comprising β -L-thymidine/2'-deoxy-L-thymidine (telbivudine), a pharmaceutically suitable solvent system, one or more taste-enhancing/masking agents, a preservative system, and a buffer system suitable to allow both drug stability and preservation.



WO 2009/007426 A1

ORAL PHARMACEUTICAL SOLUTIONS CONTAINING TELBIVUDINE

Field of the Disclosure

The present disclosure relates to pharmaceutical solutions suitable for oral administration comprising β -L-thymidine/2'-deoxy-L-thymidine (telbivudine), a pharmaceutically suitable solvent system, one or more taste-enhancing/masking agents, a preservative system, and a buffer system suitable to allow both drug stability and preservation. This application claims priority to EP application No. 07112381.4, filed 12 July 2007, which is hereby incorporated by reference herein in its entirety.

Background of the Disclosure

β -L-Thymidine/2'-deoxy-L-thymidine (telbivudine) is described in *Coll Czech Chem Commun*, Vol. 37, pp. 4072 (1972) / *J Med Chem*, 35, p. 4214ff (1992). Further, β -L-thymidine/2'-deoxy-L-thymidine's (telbivudine) use for the treatment of hepatitis B virus (HBV) is described in U.S. Patent No. 6,395,716.

For administration to a pediatric population, a person with difficulties in swallowing or a renally impaired subject there is a need for an oral telbivudine solution.

An oral solution for aripiprazole is disclosed in Published US Patent Application No. 2002193438. However, these oral solutions are for the preparation of a sparingly soluble anti-schizophrenic compound and contain either lactic, acetic or tartic acid. Published International Application No. WO01/30318 provides an oral solution comprising galantamine in a non-buffered aqueous solution. However, an unbuffered aqueous solution would not guarantee that with time and storage conditions, the desired pH is maintained which would present a challenge for maintaining preservation of an oral solution. In addition, problems of bitterness of taste, stability of solution and microbial growth need to be overcome to prepare an oral telbivudine formulation. Disclosed herein is unexpected finding that specific preservative systems, aromatic types and concentrations, and solution pH can provide an oral telbivudine solution with pleasant taste, stability and retarded microbial growth.

Summary of the Disclosure

Provided herein is an oral solution comprising an effective amount of telbivudine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, the solution comprises a pharmaceutically suitable solvent system, at least one taste-enhancing/masking agent, a preservative system, and a buffer system. In another embodiment, the taste-enhancing/masking agent is able to mask the bitter taste of telbivudine.

In some of the above embodiments, the oral solution comprises up to 20 mg/mL or 50 mg/mL telbivudine.

In some of the above embodiments, the preservative system is a paraben or its respective salt, sorbic acid or its respective salts, or benzoic acid or its respective salts, preferably a paraben salt or benzoic acid.

In some of the above embodiments, the preservative system has a concentration range of 0.1-2.5 mg/mL.

In some of the above embodiments the oral solution is buffered with 1 N sodium hydroxide to a pH range of about 3 to about 5, e.g., a pH of about 4.0.

Provided herein is also an oral solution comprising 20 mg/mL telbivudine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 1.5 mg/mL benzoic acid, 0.2 mg/mL sodium saccharin, 1.0 mg/mL passion fruit, water and 9.6 mg/mL citrate acid anhydrous.

Provided herein is also an oral solution comprising 20 mg/mL telbivudine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 1.5 mg/mL benzoic acid, 0.2 mg/mL sodium saccharin, 1.0 mg/mL passion fruit, water and 9.6 mg/mL citrate acid anhydrous, at a pH of about 4.0.

Provided herein is also a method of treating a person with the oral solutions of the above embodiments. In some embodiments, the person is selected from the group consisting of a pediatric population, a person with difficulties in swallowing and a renally impaired subject.

Detailed Description of the Disclosure

During development of oral telbivudine formulations, it is found that a preserved system is not easily achievable, e.g., the pH of the solution must allow the activity of the selected preservative. Indeed, not all preservatives provide sufficient preservation at an acceptable pH for oral administration, especially against molds and yeasts (*Aspergillus niger* and *Candida albicans*). However, surprisingly, with a system containing benzoic acid at a pH of about 4, both preservation and drug stability may be achieved.

During pre-formulation, telbivudine stability is investigated within a range of pH from 2-9, at elevated temperature 50°C. It is demonstrated that a pH range from about 3-9 (for example, a pH range from about 4-9) is optimal for drug substance stability, i.e., from assay and thymine content (degradation product). The pH of the oral solution is a highly relevant parameter, due to the influence pH on the retardation of microbial growth in the solution during storage.

During development of oral telbivudine formulations there are problems of incorporating a flavor into the oral solution while maintaining telbivudine drug product stability. Specifically, to mask the slight bitter after taste of the telbivudine, a flavor is added to the oral solution. It is imperative to identify a soluble flavor which does not interfere with the telbivudine drug product. In addition, to obtain a clear telbivudine drug solution, the flavor should be used at a concentration that is completely miscible/soluble in the drug formulation.

Therefore, the present disclosure provides for a pharmaceutical solution suitable for oral administration comprising telbivudine, a pharmaceutically suitable solvent system, one or more taste-enhancing/masking agents, a preservative system, and a buffer system suitable to allow both drug stability and preservation, i.e., wherein said solution has a pH from about 3-5, e.g., from about 4-5. In one embodiment, the pH of the oral solution is 4.0 +/-0.5.

The maximal concentration range of the telbivudine drug substance in the oral formulations disclosed herein is up to 50 mg/mL. In one embodiment, the telbivudine drug substance in the final oral solution is 20 mg/ml.

The preservative system the oral formulations disclosed herein, such as parabens (e.g., including but not limited to butyl paraben, methylparaben and propylparaben) and their

salts, sorbic acid and salts, benzoic acid and salts could be used in a concentration range of 0.1-2.5 mg/mL.

The taste enhancing/masking agents can be a sweetener, for example, sodium saccharin, aspartame and/or a soluble flavor(s), such as passion fruit, strawberry, cherry flavors from Firmenich SA (Rue de la Bergère 7, CH 1217 Meyrin 2, Switzerland) in a concentration range of 0.05-0.5%. In one embodiment, the flavoring concentration is fixed at or below 0.1%. In yet another embodiment, 1 mg/ml passion fruit flavoring is used.

The buffer system can be, e.g., citrate buffer or phosphate buffer for a pH range of about 4-5, e.g., about 4 +/- 0.5. Citric acid provides a buffering system at an acidic pH and is stable and compatible with oral excipients. Citric acid also provides potential flavor enhancing effects and chelating effects on heavy metal ions (e.g., which could emanate from glass packaging).

The pharmaceutically suitable solvent system can be water, sorbitol syrup or ethanol. In the case of paraben preservative system, a suitable solvent system may include, e.g., propylene glycol.

Example 1 – Exemplary Oral Formulations

The drug substance is dissolved and stabilized in an aqueous buffered, preserved and sweetened system. A preservation efficacy test (PET) is performed according to the procedure of Pharmacopeal procedures (e.g., Pharm. Eur.) The results and formulations are shown in Tables 1 and 2.

Table 1 (Formulations and PET general results)

Formulation	46-1	46-2	172-1	172-2	50-1	50-2	175-1	175-2
Components								
LDT600A	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Methylparaben	1.0 mg	1.0 mg						
Na-methylparaben			1.0 mg	1.0 mg				

WO 2009/007426

PCT/EP2008/059016

Propylparaben	0.2 mg	0.2 mg						
Na-propylparaben			0.2 mg	0.2 mg				
Benzoic acid					1.5 mg	1.5 mg	2.0 mg	2.0 mg
Propyleneglycol	25 mg	25 mg						
Sodium saccharin	0.2 mg		0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg		0.2 mg	0.2 mg
Aspartame		0.2 mg				0.2 mg		
Citrate buffer 50 mM, pH 4.0			ad. 1 mL				ad. 1 mL	
Citrate buffer 50 mM, pH 5.0				ad. 1 mL	ad. 1 mL	ad. 1 mL		ad. 1 mL
Citrate buffer 50 mM, pH 6.0	ad. 1 mL	ad. 1 mL						
PET	Not met	Not met	Met	Met	Not met	Not met	Met	Not met

Table 2 (Formulations and PET specific results)

Formulation	46-1	46-2	50-1	50-2	172-1	172-2	175-1	175-2
Microbe								(
<i>E. Coli</i>	Met	Met	Met	Met	Met	Met	Met	Met
<i>P.Aeruginosa</i>	Met	Met	Met	Met	Met	Met	Met	Met

A. Niger	Met	Met	Met	Met	Met	Met	Met	Not Met
C. Albicans	Not Met	Not Met	Not Met	Not Met	Met	Met	Met	Met

Interestingly, oral telbivudine solutions having either 2.0 mg/ml or 1.5 mg/ml benzoic acid, 0.02 mg/ml sodium saccharin and 20 mg/ml telbivudine in citric acid buffer of pH 5.0 did not meet the preservation efficacy criteria (solution preservation from microbes). This indicates the importance of pH regulation in the benzoic acid preservation system for telbivudine. Indeed, microbial limit test data shows microbial growth in oral telbivudine formulations preserved with benzoic acid at pH greater than about 5. Thus, the preservative benzoic acid in an oral telbivudine solution is most efficient at about pH 4, especially with regards to fungi growth.

Example 2 – Exemplary Flavored Oral Formulations

The telbivudine drug substance is dissolved and stabilized in an aqueous buffered, preserved and flavored system. A final composition of a flavored telbivudine oral solution using benzoic acid as the single preservative is shown in Table 3. Although only a single preservative is used, surprisingly this formulation has a shelf life of at least 24 months. Furthermore, little benzoic acid decrease and little degradation of drug substance into thymine is observed over time for the Table 3 telbivudine formulation. Benzoic acid at 1.5 mg/mL is selected in order to decrease the likelihood of any adverse reaction, e.g., in a pediatric population, while maintaining long term stability. The solution of Table 3 is effective in preservation against *E. Coli*, *P. Aeruginosa*, *A. Niger*, and *C. Albicans*. Additionally, in the Table 3 telbivudine formulation, passion fruit flavor remains stable, and all flavored solutions (i.e., cherry, strawberry and passion fruit) pass the PET test. However, when a strawberry flavor is used in place of passion fruit flavor, a component of the strawberry flavor degrades over 4 weeks at 50°C. Thus, the solution of Table 3 is considered most desirable – having the balanced properties of taste masking, drug substance stability, preservation against various organisms, and a long shelf life. The benzoic acid formulation also has a density close to water, making the solution easily mixable with a beverage if needed for administration, especially in the case of a pediatric population.

Table 3

Components	Function	mg/mL
Telbivudine	Drug substance	20
Benzoic acid	Preservative	1.5
Sodium saccharin	Sweetener	0.2
Passion fruit	Flavor	1.0
Citrate acid anhydrous	Buffering system	9.6
Sodium hydroxide 1 N	Buffering system	ad pH 4.0+/- 0.5
Water	Solvent	ad 1 mL

Interestingly, in one flavored oral solution containing 20 mg/ml telbivudine, two paraben preservatives (methyl and propylparaben), the preservative potassium sorbate (used against potential fungi and yeast growth) and a strawberry flavoring, there is a significant and surprising decrease of sorbic acid at accelerated conditions (i.e., to about 72 % after 4 weeks at 50°C). The same flavored oral paraben formulation containing passion fruit flavor displays a better sorbic acid assay at 50°C after four weeks (about 90%). However, because of the surprisingly poor performance of the paraben flavored solutions in the sorbic acid assay, the requirement for more than one paraben preservative, the potential for paraben adverse reaction in a subject, and the undesirable taste of parabens, the single preservative benzoic acid solution of Table 3 is a superior formulation.

Example 3 – Preparation of Oral Formulations

A minimal amount of water is heated up to 60-70°C, and then benzoic acid is added and stirred until a complete dissolution. The benzoic acid solution is cooled to room temperature and then each component is added and stirred until complete dissolution. Sodium hydroxide is then used to adjust the pH to about 3-5. Finally, the final volume is adjusted with water to the target volume.

Quantities of ingredients, represented by mg/mL pharmaceutical composition, used in Examples 1 and 2 are set forth in Tables 1 and 3, above.

What is Claimed:

1. An oral solution comprising an effective amount of telbivudine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. An oral solution according to Claim 1, further comprising a pharmaceutically suitable solvent system, at least one taste-enhancing/masking agent, a preservative system, and a buffer system.
3. An oral solution according to Claim 2, wherein said taste-enhancing/masking agent is able to mask the bitter taste of telbivudine.
4. An oral solution according to one of Claims 1-3, wherein said oral solution comprises up to 50 mg/mL telbivudine.
5. An oral solution according to one of Claims 1-4, wherein said oral solution comprises up to 20 mg/mL telbivudine.
6. An oral solution according to one of Claims 2-5, wherein said preservative system is a paraben or its respective salt, sorbic acid or its respective salts, or benzoic acid or its respective salts.
7. An oral solution according to one of Claims 2-6, wherein said preservative system has a concentration range of 0.1-2.5 mg/mL.
8. An oral solution comprising 20 mg/mL telbivudine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 1.5 mg/mL benzoic acid, 0.2 mg/mL sodium saccharin, 1.0 mg/mL passion fruit, water and 9.6 mg/mL citrate acid anhydrous.
9. An oral solution according to Claim 8, wherein said oral solution is buffered with 1 N sodium hydroxide to a pH range of about 3 to about 5.
10. The oral solution according to Claim 6, wherein said preservative system is a paraben salt.
11. The oral solution according to Claim 6, wherein said preservative system is benzoic acid.
12. The oral solution according to Claim 9, wherein said oral solution is buffered to a pH of about 4.0.

13. An oral solution comprising 20 mg/mL telbivudine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 1.5 mg/mL benzoic acid, 0.2 mg/mL sodium saccharin, 1.0 mg/mL passion fruit, water and 9.6 mg/mL citrate acid anhydrous, at a pH of about 4.0.
14. A method of treating a person with the oral solution according to one of Claims 1-13.
15. A method according to Claim 14, wherein said person is selected from the group consisting of a pediatric population, a person with difficulties in swallowing and a renally impaired subject.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL
TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)
OMPI**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de la Publicación Internacional
15 de Enero de 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) Número de la Publicación Internacional
WO 2009/007426 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2008/059016

(22) Fecha de Presentación Internacional:
10 de Julio de 2008 (10.07.2008)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
07112381.4 12 de Julio de 2007 (12.07.2007) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US) : **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente) : **SEKKAT, Nabila** [MA/CH]; St. Johannis-Parkweg 3, CH-4056 Basilea (CH).

(74) Agente : **GRAFF, Alan**; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

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

(84) Estados (Países) Designados: (a menos que se indique otra cosa, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

(54) Título: SOLUCIONES FARMACÉUTICAS ORALES QUE CONTIENEN TELBIVUDINA

(57) Resumen: Una solución farmacéutica adecuada para administración oral, la cual comprende β -L-timidina/2'-desoxi-L-timidina (telbivudina), un sistema de solvente farmacéuticamente adecuado, uno o más agentes mejoradores/enmascaradores de sabor, un sistema conservador, y un sistema regulador adecuado para permitir tanto la estabilidad como la conservación del fármaco.

WO 2009/007426 A1

SOLUCIONES FARMACÉUTICAS ORALES QUE CONTIENEN

TELBIVUDINA

Campo de la Invención

5 La presente divulgación se refiere a soluciones farmacéuticas adecuadas para administración oral, las cuales comprenden β -L-timidina/2'-desoxi-L-timidina (telbivudina), un sistema de solvente farmacéuticamente adecuado, uno o más agentes mejoradores/enmascaradores de sabor, un sistema conservador, y un sistema
10 regulador adecuado para permitir la estabilidad y conservación del fármaco. Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Europea Número 07112381.4, presentada el 12 de julio de 2007, la cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

Antecedentes de la Invención

15 La β -L-timidina/2'-desoxi-L-timidina (telbivudina) se describe en *Coll Czech Chem. Commun.*, Volumen 37, páginas 4072 (1972) / *J. Med. Chem.*, 35, páginas 4214 y siguientes (1992). Además, el uso de la β -L-timidina/2'-desoxi-L-timidina (telbivudina) para el tratamiento del virus de hepatitis B (HBV) se describe en la Patente
20 de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,395,716.

 Para la administración a una población pediátrica, una persona con dificultades para tragar, o un sujeto renalmente perjudicado, existe una necesidad de una solución de telbivudina oral.

 Una solución oral para aripiprazol se da a conocer en la
25 Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica

Publicada Número 2002193438. Sin embargo, estas soluciones orales son para la preparación de un compuesto anti-esquizofrénico escasamente soluble, y contienen ácido láctico, acético, o tartárico. La Solicitud Internacional Publicada Número WO01/30318

5 proporciona una solución oral que comprende galantamina en una solución acuosa no regulada. Sin embargo, una solución acuosa no regulada no garantizaría que con el tiempo y las condiciones de almacenamiento, se mantenga el pH deseado, lo cual presentaría un desafío para mantener la conservación de una solución oral. En

10 adición, los problemas del sabor amargo, la estabilidad de la solución, y el crecimiento microbiano, necesitan ser superados para preparar una formulación de telbivudina oral. En la presente se da a conocer el descubrimiento inesperado de que los sistemas conservadores, tipos aromáticos y concentraciones específicas, y el

15 pH de la solución, pueden proporcionar una solución de telbivudina oral con un sabor agradable, estabilidad, y crecimiento microbiano retardado.

Breve Descripción de la Invención

En la presente se proporciona una solución oral que comprende

20 una cantidad efectiva de telbivudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la solución comprende un sistema de solvente farmacéuticamente adecuado, cuando menos un agente mejorador/enmascarador de sabor, un sistema conservador, y un sistema regulador. En otra modalidad, el

25 agente mejorador/enmascarador de sabor es capaz de enmascarar el

sabor amargo de la telbivudina.

En algunas de las modalidades anteriores, la solución oral comprende hasta 20 miligramos/mililitro ó 50 miligramos/mililitro de telbivudina.

5 En algunas de las modalidades anteriores, el sistema conservador es un parabeno o su sal respectiva, ácido sórbico o sus sales respectivas, o ácido benzoico o sus sales respectivas, de preferencia una sal de parabeno o ácido benzoico.

10 En algunas de las modalidades anteriores, el sistema conservador tiene un intervalo de concentración de 0.1 a 2.5 miligramos/mililitro.

15 En algunas de las modalidades anteriores, la solución oral se regula con hidróxido de sodio 1N a un intervalo de pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 5, por ejemplo un pH de aproximadamente 4.0.

20 En la presente también se proporciona una solución oral que comprende 20 miligramos/mililitro de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 1.5 miligramos/mililitro de ácido benzoico, 0.2 miligramos/mililitro de sacarina de sodio, 1.0 miligramos/mililitro de fruta de la pasión, agua, y 9.6 miligramos/mililitro de ácido de citrato anhidro.

25 En la presente también se proporciona una solución oral que comprende 20 miligramos/mililitro de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 1.5 miligramos/mililitro de ácido benzoico, 0.2 miligramos/mililitro de sacarina de sodio, 1.0

miligramos/mililitro de fruta de la pasión, agua, y 9.6 miligramos/mililitro de ácido de citrato anhidro, a un pH de aproximadamente 4.0.

En la presente también se proporciona un método para el tratamiento de una persona con las soluciones orales de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, la persona se selecciona a partir del grupo que consiste en una población pediátrica, una persona con dificultades para tragar, y un sujeto renalmente perjudicado.

10 Descripción Detallada de la Invención

Durante el desarrollo de las formulaciones de telbivudina, se encuentra que no se puede lograr fácilmente un sistema conservado, por ejemplo, el pH de la solución debe permitir la actividad del conservador seleccionado. En realidad, no todos los conservadores proporcionan suficiente conservación a un pH aceptable para administración oral, en especial contra los mohos y levaduras (*Aspergillus niger* y *Candida albicans*). Sin embargo, de una manera sorprendente, con un sistema que contenga ácido benzoico a un pH de aproximadamente 4, se puede lograr tanto la conservación como la estabilidad del fármaco.

Durante la formulación previa, se investiga la estabilidad de la telbivudina dentro de un intervalo de pH de 2 a 9, a una temperatura elevada de 50°C. Se demuestra que un intervalo de pH de aproximadamente 3 a 9 (por ejemplo, un intervalo de pH de aproximadamente 4 a 9) es óptimo para la estabilidad de la sustancia

de fármaco, es decir, a partir del ensayo y del contenido de timina (producto de degradación). El pH de la solución oral es un parámetro altamente relevante, debido a la influencia que tiene el pH sobre el retardo del crecimiento microbiano en la solución durante su almacenamiento.

Durante el desarrollo de las formulaciones orales de telbivudina, existen problemas de incorporar un sabor en la solución oral mientras que se mantenga la estabilidad del producto de fármaco de telbivudina. De una manera específica, para enmascarar el sabor que queda ligeramente amargo de la telbivudina, se agrega un sabor a la solución oral. Es imperativo identificar un sabor soluble que no interfiera con el producto de fármaco de telbivudina. En adición, para obtener una solución de fármaco de telbivudina transparente, se debe utilizar el sabor en una concentración que sea completamente miscible/soluble en la formulación del fármaco.

Por consiguiente, la presente descripción proporciona una solución farmacéutica adecuada para administración oral, la cual comprende telbivudina, un sistema de solvente farmacéuticamente adecuado, uno o más agentes mejoradores/enmascaradores de sabor, un sistema conservador, y un sistema regulador adecuado para permitir tanto la estabilidad como la conservación del fármaco, es decir, en donde esta solución tiene un pH de aproximadamente 3 a 5, por ejemplo de aproximadamente 4 a 5. En una modalidad, el pH de la solución oral es de 4.0 +/- 0.5.

El máximo intervalo de concentración de la sustancia de

fármaco de telbivudina en las formulaciones orales dadas a conocer en la presente, es de hasta 50 miligramos/mililitro. En una modalidad, la sustancia de fármaco de telbivudina en la solución oral final es de 20 miligramos/mililitro.

5 El sistema conservador de las formulaciones orales dadas a conocer en la presente, tal como parabenos (por ejemplo, incluyendo, pero no limitándose a, butil-parabeno, metil-parabeno, y propil-parabeno) y sus sales, ácido sórbico y sus sales, ácido benzoico y sus sales, se podría utilizar en un intervalo de
10 conservación de 0.1 a 2.5 miligramos/mililitro.

Los agentes mejoradores/enmascaradores de sabor pueden ser un edulcorante, por ejemplo sacarina de sodio, aspartame, y/o un sabor soluble, tal como fruta de la pasión, fresa, sabores de cereza de Firmenich SA (Rue de la Bergère 7, CH 1217 Meyrin 2, Suiza), en
15 un intervalo de concentración del 0.05 al 0.5 por ciento. En una modalidad, la concentración de saborizante se fija en o debajo del 0.1 por ciento. En todavía otra modalidad, se utiliza 1 miligramo/mililitro de saborizante de fruta de la pasión.

El sistema regulador puede ser, por ejemplo, un regulador de
20 citrato o un regulador de fosfato, para un intervalo de pH de aproximadamente 4 a 5, por ejemplo de aproximadamente 4 +/- 0.5. El ácido cítrico proporciona un sistema regulador a un pH ácido, y es estable y compatible con los excipientes orales. El ácido cítrico también proporciona efectos mejoradores de sabor potenciales y
25 efectos quelantes sobre los iones de metales pesados (por ejemplo,

que emanarían desde el empaque de vidrio).

El sistema de solvente farmacéuticamente adecuado puede ser agua, jarabe de sorbitol, o etanol. En el caso del sistema conservador de parabeno, un sistema de solvente adecuado puede incluir, por ejemplo, propilenglicol.

Ejemplo 1 - Formulaciones Orales de Ejemplo.

La sustancia de fármaco se disuelve y se estabiliza en un sistema acuoso regulado, conservado, y endulzado. Se lleva a cabo una prueba de eficacia de conservación (PET) de acuerdo con el procedimiento de los Procedimientos de la Farmacopea (por ejemplo, Pharm. Eur.). Los resultados y las formulaciones se muestran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1
(Formulaciones y Resultados Generales de la Prueba de Eficacia de Conservación)

Componentes de la formulación	46-1	46-2	172-1	172-2	50-1	50-2	175-1	175-2
LDT600A	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Metil-parabeno	1.0 mg	1.0 mg						
Na-metil-parabeno			1.0 mg	1.0 mg				
Propilparabeno	0.2 mg	0.2 mg						
Na-propil-parabeno			0.2 mg	0.2 mg				

Componentes de la formulación	46-1	46-2	172-1	172-2	50-1	50-2	175-1	175-2
Ácido benzoico					1.5 mg	1.5 mg	2.0 mg	2.0 mg
Propilenglicol	25 mg	25 mg						
Sacarina de sodio	0.2 mg		0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg		0.2 mg	0.2 mg
Aspartame		0.2 mg				0.2 mg		
Regulador de citrato 50 mM, pH 4.0			hasta 1 mL				hasta 1 mL	
Regulador de citrato 50 mM, pH 5.0				hasta 1 mL	hasta 1 mL	hasta 1 mL		hasta 1 mL
Regulador de citrato 50 mM, pH 6.0	hasta 1 mL	hasta 1 mL						
PET	No satisfecha	No satisfecha	Satisfecha	Satisfecha	No satisfecha	No satisfecha	Satisfecha	No satisfecha

Tabla 2

(Formulaciones y Resultados Específicos de la Prueba de Eficacia de Conservación)

[illegible]

	Microbio de la formulación	46-1	46-2	50-1	50-2	172-1	172-2	175-1	175-2
	<i>A. Niger</i>	Satisfecha	Satisfecha	Satisfecha	Satisfecha	Satisfecha	Satisfecha	Satisfecha	No Satisfecha
5	<i>C. Albicans</i>	No Satisfecha	No Satisfecha	No Satisfecha	No Satisfecha	Satisfecha	Satisfecha	Satisfecha	Satisfecha

Es interesante que las soluciones de telbivudina orales que tienen ya sea 2.0 miligramos/mililitro o bien 2.0 miligramos/mililitro de ácido benzoico, 0.02 miligramos/mililitro de sacarina de sodio, y 20 miligramos/mililitro de telbivudina en regulador de ácido cítrico de un pH de 5.0, no satisficieron los criterios de eficacia de conservación (conservación de la solución de los microbios). Esto indica la importancia de la regulación del pH en el sistema de conservación de ácido benzoico para la telbivudina. En realidad, los datos de prueba del límite microbiano muestran un crecimiento microbiano en las formulaciones orales de telbivudina conservadas con ácido benzoico a un pH mayor de aproximadamente 5. Por consiguiente, el ácido benzoico conservador en una solución oral de telbivudina es más eficiente a un pH de aproximadamente 4, en especial con respecto al crecimiento de hongos.

Ejemplo 2 - Formulaciones Orales Saborizadas de Ejemplo.

La sustancia de fármaco de telbivudina se disuelve y se estabiliza en un sistema acuoso regulado, conservado, y saborizado. En la Tabla 3 se muestra una composición final de una solución oral de telbivudina saborizada utilizando ácido benzoico como el único

conservador. Aunque solamente se utiliza un conservador, de una manera sorprendente, esta formulación tiene una vida de anaquel de cuando menos 24 meses. Adicionalmente, se observa poca disminución de ácido benzoico y poca degradación de la sustancia de fármaco en timina a través del tiempo para la formulación de telbivudina de la Tabla 3. Se selecciona el ácido benzoico en 1.5 miligramos/mililitro con el objeto de disminuir la probabilidad de cualquier reacción adversa, por ejemplo, en una población pediátrica, mientras que se mantiene la estabilidad a largo plazo. La solución de la Tabla 3 es efectiva en la conservación contra *E. coli*, *P. Aeruginosa*, *A. Niger*, y *C. Albicans*. Adicionalmente, en la formulación de telbivudina de la Tabla 3, el sabor de fruta de la pasión permanece estable, y todas las soluciones saborizadas (es decir, cereza, fresa, y fruta de la pasión) pasan la prueba de eficacia de conservación. Sin embargo, cuando se utiliza un sabor de fresa en lugar del sabor de fruta de la pasión, un componente del sabor de la fresa se degrada durante cuatro semanas a 50°C. Por consiguiente, la solución de la Tabla 3 se considera más deseable - que tiene las propiedades equilibradas de enmascaramiento de sabor, estabilidad de la sustancia de fármaco, conservador contra diferentes organismos, y larga vida de anaquel. La formulación de ácido benzoico también tiene una densidad cercana a la del agua, haciendo que la solución se pueda mezclar fácilmente con una bebida si es necesario para su administración, en especial en el caso de una población pediátrica.

Tabla 3

Componentes	Función	mg/ml
Telbivudina	Sustancia de fármaco	20
Ácido benzoico	Conservador	1.5
Sacarina de sodio	Edulcorante	0.2
Fruta de la pasión	Sabor	1.0
Ácido de citrato anhidro	Sistema regulador	9.6
Hidróxido de sodio 1N	Sistema regulador	hasta un pH de 4.0 +/- 0.5
Agua	Solvente	hasta 1ml

Es interesante que, en una solución oral saborizada que contiene 20 miligramos/mililitro de telbivudina, dos conservadores de parabeno (metil- y propil-parabeno), el sorbato de potasio conservador (utilizado contra el crecimiento potencial de hongos y levadura), y un saborizante de fresa, hay una disminución significativa y sorprendente del ácido sórbico en condiciones aceleradas (es decir, hasta de aproximadamente el 72 por ciento después de cuatro semanas a 50°C). La misma formulación de parabeno oral saborizada que contiene el sabor de fruta de la pasión, exhibe un mejor ensayo de ácido sórbico a 50°C después de

4 semanas (aproximadamente el 90 por ciento). Sin embargo, debido al desempeño sorprendentemente pobre de las soluciones saborizadas con parabeno en el ensayo de ácido sórbico, el requerimiento de más de un conservador de parabeno, el potencial de reacción adversa al parabeno en un sujeto, y el sabor indeseable de los parabenos, la solución de ácido benzoico de un solo conservador de la Tabla 3 es una formulación superior.

Ejemplo 3 - Preparación de Formulaciones Orales.

Se calienta una cantidad mínima de agua hasta 60-70°C, y luego se agrega ácido benzoico y se agita hasta la disolución completa. La solución de ácido benzoico se enfría a temperatura ambiente, y luego se agrega cada componente y se agita hasta la disolución completa. Entonces se utiliza hidróxido de sodio para ajustar el pH a aproximadamente 3 a 5. Finalmente, se ajusta el volumen final con agua hasta el volumen objetivo.

Las cantidades de los ingredientes, representadas por miligramos/mililitro de la composición farmacéutica, utilizadas en los Ejemplos 1 y 2, se estipulan en las Tablas 1 y 3 anteriores.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una solución oral que comprende una cantidad efectiva de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 2. Una solución oral de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende además un sistema de solvente farmacéuticamente adecuado, cuando menos un agente mejorador/enmascarador de sabor, un sistema conservador, y un sistema regulador.
- 10 3. Una solución oral de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agente mejorador/enmascarador de sabor es capaz de enmascarar el sabor amargo de la telbivudina.
4. Una solución oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde esta solución oral comprende hasta 50 miligramos/mililitro de telbivudina.
- 15 5. Una solución oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde esta solución oral comprende hasta 20 miligramos/mililitro de telbivudina.
- 20 6. Una solución oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el sistema conservador mencionado es un parabeno o su sal respectiva, ácido sórbico o sus sales respectivas, o ácido benzoico o sus sales respectivas.
7. Una solución oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 6, en donde el sistema conservador mencionado tiene un intervalo de concentración de 0.1 a 2.5 miligramos/mililitro.
- 25 8. Una solución oral, la cual comprende 20 miligramos/

mililitro de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 1.5 miligramos/mililitro de ácido benzoico, 0.2 miligramos/mililitro de sacarina de sodio, 1.0 miligramos/mililitro de fruta de la pasión, agua, y 9.6 miligramos/mililitro de ácido de citrato anhidro.

5 9. Una solución oral de acuerdo con la reivindicación 8, en donde esta solución oral se regula con hidróxido de sodio 1N hasta un intervalo de pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 5.

 10. La solución oral de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el sistema conservador mencionado es una sal de parabeno.

10 11. La solución oral de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el sistema conservador mencionado es ácido benzoico.

 12. La solución oral de acuerdo con la reivindicación 9, en donde esta solución oral se regula a un pH de aproximadamente 4.0.

 13. Una solución oral, la cual comprende 20 miligramos/
15 mililitro de telbivudina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 1.5 miligramos/mililitro de ácido benzoico, 0.2 miligramos/mililitro de sacarina de sodio, 1.0 miligramos/mililitro de fruta de la pasión, agua, y 9.6 miligramos/mililitro de ácido de citrato anhidro, a un pH de aproximadamente 4.0.

20 14. Un método para el tratamiento de una persona con la solución oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13.

 15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde esta persona se selecciona a partir del grupo que consiste en una población pediátrica, una persona con dificultades para tragar, y un
25 sujeto renalmente perjudicado.

RESUMEN

Una solución farmacéutica adecuada para administración oral,
la cual comprende β -L-timidina/2'-desoxi-L-timidina (telbivudina), un
5 sistema de solvente farmacéuticamente adecuado, uno o más
agentes mejoradores/enmascaradores de sabor, un sistema
conservador, y un sistema regulador adecuado para permitir tanto la
estabilidad como la conservación del fármaco.

10

* * * * *

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/059016

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/08 A61K31/513

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	US 2004/087541 A1 (JONAITIS DAVID [US] ET AL) 6 May 2004 (2004-05-06) page 9, paragraph 139 - paragraph 147	1-15
A	SORBERA L A ET AL: "Telbivudine: Anti-HBV Agent" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 28, no. 9, 2003, pages 870-879, XP002456120 ISSN: 0377-8282 page 876, column 1 - page 878, column 1	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 October 2008

Date of mailing of the international search report

13/10/2008

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

Collins, Sally

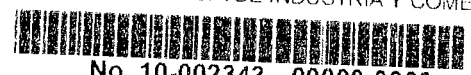
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/059016

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004087541 A1	06-05-2004	US 2008015350 A1	17-01-2008



No. 10-002343- -00000-0000

Fecha: 2010-01-12 16:27:00 Dep. 2020 DIR.NULVASOR
Tra. 11 PATENTE IYII Lve. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 37



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

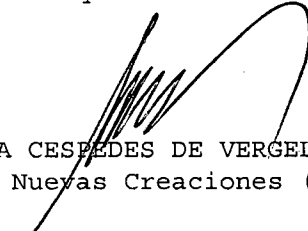
REFERENCIA	Radicación No.	10 2343
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/059016
	Fecha inicio fase nacional	12/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3014

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 MAR. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia