

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063891- -00011-0000

Fecha: 2013-11-12 17:26:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 38 40

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Re: Expediente N°. 11-063.891

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DEL ÁCIDO 1-(4-((8-BROMO-2-(2-ISOBUTIRAMIDOTIAZOL-4-IL)-7-METOXIQUNOLIN-4-IL)OXI)-1-(3-(((CICLOHEXILOXI)CARBONIL)AMINO)-4,4-DIMETILPENT-1-EN-2-IL)PIRROLIDIN-3-CARBOXAMIDO)-2-VINILCICLOPROPANO CARBOXÍLICO LIBRES DE LÍPIDOS"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2011/000072

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 56781, notificada por edicto desfijado el 01 de noviembre de 2013.

1. ANTECEDENTES

1.1. Para la presente solicitud, el 30 de abril de 2013, la SIC expidió un Examen de fondo, correspondiente al Oficio No. 7852. Mediante escrito radicado el 10 de septiembre de 2013, se respondió oportunamente el requerimiento formulado, presentando un Capítulo Reivindicatorio Modificado que contiene 17 reivindicaciones.

1.2. El 01 de noviembre fue desfijada la Resolución 56781, por medio de la cual el Despacho resuelve declarar negar la totalidad de la patente por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- En general, la SIC insiste en que las patentes WO2004/103996 (D1) y WO03/066103 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención, considerando que D1 y D2 ya divulgaban composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos inhibidores de HCV.

Para el caso de D1, la SIC argumenta que la única diferencia entre esta anterioridad y la presente invención radica en que el sistema de tensioactivos del arte previo sólo lo compone el Tween 80 al 0.3%, mientras que en la invención, dicho sistema se selecciona de Vitamina E TPGS, un macroglicérido de prilocaproilo o una mezcla de los mismos en proporción de 10% a 30%, con el principio activo en una proporción menor o igual al 4.6%, como lo muestra en la Tabla 1 de la Resolución 56781. Adicionalmente, el despacho afirma que esta diferencia no otorga ningún efecto técnico inesperado a la composición de la invención respecto a D1.

Según el Despacho, el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención se puede formular de la siguiente manera: ¿cómo modificar las composiciones divulgadas en D1 para obtener composiciones alternativas estables y disponibles que contengan un potente inhibidor de HCV y que se encuentre libre de amina y de propilenglicol?

En opinión de la SIC, la solución planteada en la presente solicitud, que consiste en una composición farmacéutica líquida, la cual comprende menos que o igual a 4.6% en peso del Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10% a 30% en peso de un

tensioactivo, de 60% a 90% en peso de un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos, y en donde la composición forma una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado, resulta obvia, considerando que D2 divulga en la página 47, formulación 3, una composición farmacéutica autoemulsificable que contiene un agente antiviral de HCV en proporción del 4%, como vehículo una mezcla de agua-etanol y como tensioactivo macroglicerato de caprilcaproato (Capmul MCM). Adicionalmente, dicha anterioridad divulga en la página 49, formulación 8, una composición farmacéutica sólida dispensable donde el disolvente sería PEG y el tensioactivo sería vitamina E TPGS en proporción del 10%.

Así, la persona normalmente versada en la materia, según argumenta el Despacho, lograría sin ningún esfuerzo, y de acuerdo a lo sugerido por D1 y D2, mejorar la formulación de D1, que contiene el compuesto 1055, libre de amina, y de acuerdo a lo establecido en D2, incorporaría los excipientes establecidos en las formulaciones 3 y 8 o inclusive, se puede guiar de las posibles formulaciones divulgadas en D2, para de esta manera obtener las formulaciones propuestas en la presente invención de manera obvia o evidente.

b- Respecto a mis argumentos presentados en respuesta al examen de fondo del Oficio N° 7852, la SIC aclara que no se puede definir como una característica técnica el hecho de obtener una dispersión clara con un tamaño de partícula de 1mm después de diluirse en solvente gástrico simulado, pues esto se considera como un resultado a alcanzar por una persona versada en la materia, no como una eventual solución al problema técnico. El Despacho agrega que D2 menciona como efecto técnico evidente el incremento de la biodisponibilidad del compuesto activo, mientras que la presente invención, de manera implícita, mejora la biodisponibilidad mediante la reducción del tamaño de partícula, considerado una práctica conocida y común en el campo farmacéutico.

La SIC también argumenta que el nivel inventivo de una invención se establece cuando el estado de la técnica no sugiere ni indica que a partir de los conceptos divulgados se pueda obtener el objeto de la invención, y para el caso de la presente solicitud, el Despacho afirma que el compuesto de Fórmula (I) de la composición de la presente invención se encuentra divulgado detalladamente en D1 en la Tabla 1, y tal documento también divulga una composición del compuesto en combinación con un agente tensioactivo, que es el Tween 80 y metilcelulosa como vehículo, pero sin resultados de biodisponibilidad, por lo que la persona normalmente versada en la materia se encontraría con el problema técnico de obtener composiciones farmacéuticas estables y biodisponibles que contengan un inhibidor de HCV, y esta persona estaría obligada a investigar estrategias para solucionar este problema como práctica común en los campos de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, solución otorgada por D2. Adicionalmente, la SIC afirma que, dado que D1 no

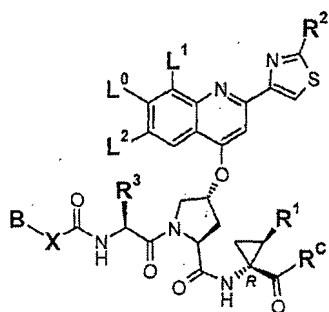
menciona la presencia de amina para obtener una composición como las allí divulgadas, la persona medianamente versada en la materia combinaría los conocimientos de D1 y D2 para llegar a la presente invención.

3.2 En general la totalidad de los argumentos expuestos a lo largo de la Resolución aquí recurrida son el resultado de análisis retrospectivo (hindsight, o *a posteriori*) del arte previo y afirmaciones erradas y subjetivas como lo demuestro a continuación:

a- En primer lugar, con el ánimo de facilitar la concesión de la presente solicitud, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado 10 de septiembre de 2013 y que corresponde a las reivindicaciones concedidas en Europa, según lo establecido en la publicación anexa a este memorial (ANEXO 1). En el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, la nueva Reivindicación 1 contiene las limitaciones de la antigua Reivindicación 9.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

b- Ahora bien, respecto a D1, esta anterioridad se refiere a de Formula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que lo contienen, usos de los mismos y métodos de tratamiento de Hepatitis C:



Adicionalmente, y tal como argumenta la SIC en la Tabla 1, D1 divulga el compuesto de interés en las composiciones reclamadas de la presente invención, página 118. Sin embargo, D1 divulga claramente en su contenido, en la página 27, líneas 23 y 24, que “*Los ejemplos de modalidades preferidas de acuerdo a esta invención es cada uno de los compuestos listados en las siguientes Tablas 1, 2, 3, 4, 5 y 6*”, que representan un total de **258 compuestos** diferentes.

Adicionalmente, y tal como lo reconoce la SIC, D1 no presenta resultados de biodisponibilidad alguno. Así las cosas, **no** existe sugerencia alguna en el arte previo que guíe a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar específicamente el compuesto 1055 entre 258

compuestos diferentes y desarrollar composiciones farmacéuticas como las aquí reclamadas.

De otra parte, D1 divulga que la invención allí desarrollada también comprende sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I, donde el término “sal farmacéuticamente aceptable” también *“incluye sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables”* (D1, página 9, líneas 27-28, -mi traducción-), entre las cuales se encuentran *“sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de aminas cuaternarias, aminas sustituidas incluyendo aminas presentes en la naturaleza, aminas cíclicas (...) metilamina, dimetilamina (...)”* entre otras aminas (D1, página 10, línea 15 a página 11, línea 1, -mi traducción-).

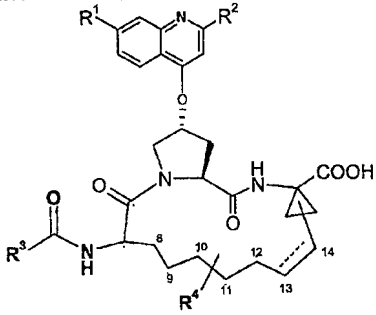
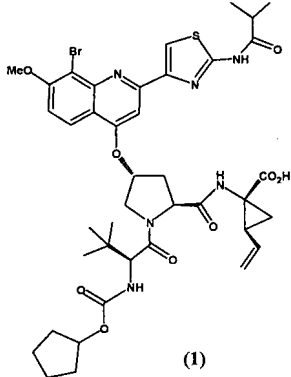
Asimismo, tal como la SIC afirma, **D1 no hace ninguna referencia explícita a la ausencia o presencia de aminas** en las composiciones farmacéuticas y las dificultades que este grupo representa para la formulación en composiciones farmacéuticas del compuesto de interés en la presente invención. Así las cosas, el arte previo enseña que, además de las bases libres de **258 compuestos preferidos**, también es posible desarrollar composiciones con sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, **incluyendo sales derivadas de aminas**, que es una enseñanza contraria a las características esenciales de las formulaciones reclamadas, que incluyen la ausencia explícita de cualquier amina.

Adicionalmente, **en ninguna parte del contenido de D1 se especifica que las composiciones de los compuestos allí revelados se encuentren libres de lípidos y que formen una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado.**

D1 tampoco sugiere que las composiciones farmacéuticas líquidas contengan precisamente una cantidad menor o igual **4.6% en peso del Compuesto (I)** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **de 10% a 30% en peso de un tensioactivo, de 60% a 90% en peso de un solvente farmacéuticamente aceptable, y una relación en peso de surfactante al compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mayor o igual a 2.7.**

En conclusión, y a diferencia de lo argumentado por la SIC, D1 **no** proporciona información suficiente para que la persona normalmente versada en la materia pueda desarrollar la presente invención, pues esta anterioridad no divulga ni hace referencia alguna a las características esenciales discutidas previamente.

c- Respecto a D2, esta anterioridad divulga composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) con biodisponibilidad mejorada, preparaciones de las mismas y métodos de tratamiento para la inhibición de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV):

D2	Compuesto formulado en la presente invención
 (I)	 (I)

Sin embargo, es evidente que los principios activos de D2 difieren estructuralmente del compuesto utilizado en la presente invención. Adicionalmente, en algunas realizaciones preferidas de las composiciones de D2, se mencionan series de **composiciones como sistemas basados en lípidos** (páginas 17 a 22), mientras que, como se reclama en la Reivindicación 1, las composiciones aquí reivindicadas están libres de lípidos. Específicamente, la Formulación #3, citada por la SIC, es divulgada por el arte previo como un ejemplo de SEDDS, que D2, en la página 20, líneas 29-31, explica que “*estos tipos de sistemas **basados en lípidos** de la presente invención que además incorporan un surfactante es generalmente referido aquí [en D2] como “sistema de transporte de fármacos autoemulsificante” o “**SEDDS**” [por sus siglas en inglés]” (mi traducción, mi énfasis).*

En otras palabras, el ejemplo de la Formulación #3 citado por la SIC corresponde a un **sistema que incluye lípidos en su composición**, contrario a las características esenciales de la presente invención, donde se reclaman específicamente **formulaciones libres de lípidos**. De manera similar, la Composición #8, también citada por la SIC, ejemplifica una forma de dosificación **sólida**, mientras que en la presente invención se reclaman composiciones farmacéuticas **líquidas**.

En resumen, aunque en D2 se mencionen en general excipientes coincidentes con los utilizados en la presente invención, no existe motivación suficiente para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle las composiciones aquí reclamadas, pues D2 proporciona enseñanzas contrarias a lo desarrollado en la presente solicitud.

De manera similar a D1, en ninguna parte del contenido de D2 se enseña que composiciones farmacéuticas líquidas deban estar **libres de lípidos y que se forme una dispersión clara con un**

tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado.

Adicionalmente, en D2 tampoco se especifica que las composiciones farmacéuticas líquidas deban contener precisamente una cantidad menor o igual **4.6% en peso del Compuesto (1)** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **de 10% a 30% en peso de un tensioactivo, de 60% a 90% en peso de un solvente farmacéuticamente aceptable, y una relación en peso de surfactante al compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mayor o igual a 2.7.**

En conclusión, y a diferencia de lo argumentado por la SIC, D2 **no** proporciona información suficiente para que la persona normalmente versada en la materia pueda desarrollar la presente invención, pues esta anterioridad no divulga ni hace referencia alguna a las características esenciales discutidas previamente.

d- En este punto es necesario resaltar que, tal como lo afirma la SIC, el formar una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado es considerado un resultado a alcanzar. Sin embargo, la Guía para el Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad del Despacho, establece claramente que los resultados a alcanzar *“Puede[n] aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”*¹.

Así las cosas en el presente caso, especificar un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado en las reivindicaciones, **no** implica una protección de cualquier composición farmacéutica que logre tal resultado, sino en particular a las formulaciones farmacéuticas específicas de la presente invención que necesariamente contienen una cantidad menor o igual **4.6% en peso del Compuesto (1)** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, **de 10% a 30% en peso de un tensioactivo, de 60% a 90% en peso de un solvente farmacéuticamente aceptable, y una relación en peso de surfactante al compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mayor o igual a 2.7.**

Adicionalmente, la biodisponibilidad de los compuestos presentes en las formulaciones reclamadas se mejora gracias a una reducción en el tamaño de partícula **obtenido después de la dilución de la forma farmacéutica.** Contrario a la presente invención, técnica común en el área es la disminución de tamaño de partícula **a través de operaciones adicionales previas a la fabricación y,**

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y comercio, 2012, sección 2.6.5.8 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

obviamente, a la administración del fármaco (molienda, tamizado, etc.). En la presente invención, el efecto de disminución de tamaño de partícula se alcanza después de la administración del fármaco, lo cual no se encuentra sugerido por el arte previo citado, ni es una práctica común en el campo, como equivocadamente intenta argumentarlo la SIC, por lo que la formación de una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico es un resultado inesperado de la presente invención, revistiéndola de nivel inventivo.

e- En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna en D1 y/o D2 para desarrollar una composición farmacéutica líquida, la cual comprende menos que o igual a 4.6% en peso del Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10% a 30% en peso de un tensioactivo, de 60% a 90% en peso de un solvente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos, y en donde la composición forma una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado, ni en donde la relación en peso de surfactante al compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mayor o igual a 2.7, ni mucho menos esperar que tal composición farmacéutica mejore su biodisponibilidad mediante la reducción del tamaño de partícula después de haber sido suministrada a un paciente (en el fluido gástrico).

Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia con conocimiento de D1 y/o D2 se habría visto motivada a desarrollar formulaciones de 258 compuestos diferentes y sus posibles sales derivadas de amina, como enseña D1, para la preparación de formulaciones líquidas con base en lípidos o sólidas, como enseña D2, sin ninguna expectativa de la reducción del tamaño de partícula del fármaco dentro del fluido gástrico. Por ende, la presente invención reviste nivel inventivo sobre D1 y/o D2.

3.3 Asimismo, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que el proceso de la presente invención ahora existe. Aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, con conocimiento del arte previo, habría realizado la invención, motivada por el conocimiento general y estimulado por el

arte previo. En el presente caso, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones que menciona la SIC en la resolución aquí recurrida sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Considerando lo anterior, vale la pena preguntarse:

- ¿Qué elementos en las enseñanzas de D1 y D2 llevarían particular y directamente a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar composiciones farmacéuticas que contengan específicamente 4.6% en peso del Compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10% a 30% en peso de un tensioactivo, de 60% a 90% en peso de un solvente farmacéuticamente aceptable, y una relación en peso de surfactante al compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mayor o igual a 2.7?
- ¿Cómo las enseñanzas en D1, que ilustra indistintamente 258 compuestos, conducen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a específicamente elegir el Compuesto 1055 de tal documento, con el fin de producir composiciones farmacéuticas que proporcionen un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado?
- ¿Qué enseñanzas de D2, que se refiere a compuestos estructuralmente no relacionados con el compuesto de interés en la presente invención, conducirían a la persona medianamente versada en la materia a formular dicho compuesto concretamente en la ausencia de lípidos, si por el contrario, los ejemplos de dicho documento explícitamente muestran el uso de lípidos en formulaciones farmacéuticas?
- ¿Cuáles enseñanzas de D1 y/o D2 conducen inequívocamente a la producción de formulaciones farmacéuticas del compuesto de interés en la presente invención, de manera que se obtenga un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado?

Solicito respetuosamente que el Despacho responda específicamente las anteriores preguntas.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXOS:

Capítulo Reivindicatorio Modificado

Recibo de pago de la tasa de modificación correspondiente

ANEXO 1: Patente Europea Concedida EP2,358,355

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 102537
		Bogotá D.C., Octubre 09 de 2013 - 16:51:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS	NI 830.122.870
--	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559230534	09/10/2013	9.052.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	8233 SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00 125.000.00
			\$125.000.00
			=====

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 102519

Bogotá D.C., Octubre 09 de 2013 - 16:51:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559230534	09/10/2013	9.052.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
3	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	90.000.00
				\$90.000.00

SON: **NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063891- -00011-0000

Fecha: 2013-11-12 17:26:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 38

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 9 de 2013 - 16:51:24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 111467

Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2013 - 13:42:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	558995802	31/10/2013	15.438.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
3	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	90.000.00
				\$90.000.00

SON: **NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-063891- -00011-0000
Fecha: 2013-11-12 17:26:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 38

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 1 de 2013 - 13:42:18

74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD: 11-63891- -6 FECHA: 2013-04-26 15:57:46
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 11-63891- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 7852
 Folios: 5

Patente de Invención	X	Patente de Modelo de Utilidad
Vía Nacional		
Vía PCT (Fase Nacional)	X Capítulo I	X Capítulo II
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2009/064908	
Fecha de Presentación Internacional	18/11/2009	

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 36 a 45 reverso	Mayo 24 de 2011
Reivindicaciones	Folios 46 a 47	Mayo 24 de 2011
Prioridad:	US 61/116.789	Noviembre 21 de 2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga

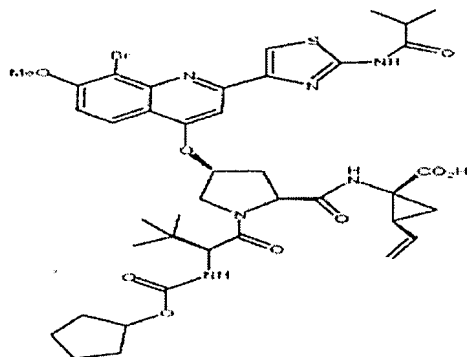
más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Por lo tanto, las reivindicaciones 11 a 15 visibles en los folios 46 reverso y 47 son aceptadas para ser estudiadas, porque se registra el pago por dichas reivindicaciones adicionales, de acuerdo con el recibo presente en el folio 62.

Título de la solicitud: "Composición farmacéutica de un potente de HCV para su administración oral"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la obtención una composición farmacéutica que contenga un principio activo definido, para el tratamiento del Virus de la Hepatitis C.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de una composición farmacéutica oral que contiene un potente inhibidor del Virus de la Hepatitis C.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/44; A61K47/10; A61K47/14; A61K9/08; A61K9/10.

4. De la Solicitud de la Patente

Título

El título se considera ambiguo porque al mencionar un potente inhibidor, no se describe de manera detallada el objeto de la presente invención y esta solicitud divulga un compuesto específico plenamente identificado. Se solicita cambiar el título, donde se incluya el nombre IUPAC del compuesto y sus respectivas composiciones.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa porque al mencionar "al menos un tensioactivo" y "al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable" se incluyen una cantidad muy amplia de posibles sustancias que cumplen con dichas funciones dentro de una formulación farmacéutica. Se solicita mencionar de acuerdo a lo soportado dentro del capítulo descriptivo, que sustancias específicas y en qué proporción cuantitativa integran la composición farmacéutica de la presente solicitud. Además, el término "al menos" se considera impreciso, por lo cual se sugiere eliminarlo de esta reivindicación.

De manera similar, la reivindicación 2 no es concisa, porque en el campo químico farmacéutico se conocen muchas sustancias con capacidad tensioactiva, cuyo

HLB es mayor a 10 con el objetivo de obtener emulsiones o/w. Se solicita definir que sustancias específicas que cumplen esta característica son idóneas para la presente invención.

Se solicita corregir la redacción de la reivindicación 5, la cual no es clara porque esta establece "Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el disolvente es una mezcla de agua, teniendo el polietilenglicol un peso promedio...". Aunque es comprensible que el disolvente es una mezcla de agua – polietilenglicol, es necesario corregir la redacción para que la reivindicación sea clara. También se sugiere que en esta reivindicación se muestre la proporción porcentual del polietilenglicol en la mezcla con agua.

Las reivindicaciones 12 y 13 se consideran un resultado a alcanzar, porque las características que se desean proteger en estas reivindicaciones dependen de factores como naturaleza y tamaño de las micelas, las cuales, a su vez dependerán de la viscosidad del medio, del tipo y cantidad de tensioactivo dentro de la formulación farmacéutica. Se solicita omitir estas reivindicaciones.

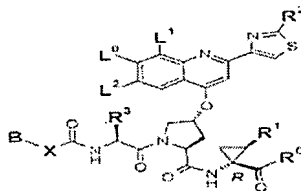
Dado que el objeto de la presente invención consiste en proteger composiciones farmacéuticas, se recomienda divulgar dentro del capítulo reivindicatorio las composiciones donde se muestren las sustancias que las componen y sus respectivas cantidades y/o proporciones totalmente definidas.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 21 de noviembre de 2008. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

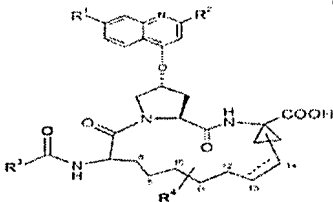
Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004103996	"Hepatitis C inhibitors compounds"	2 de Diciembre de 2004
D2	WO03066103	"Pharmaceutical compositions for Hepatitis C viral protease inhibitors"	14 de Agosto de 2003

El documento D1¹ divulga compuestos inhibidores de HCV derivados de quinolin – 2 – carboxamida.



El documento D2² divulga composiciones farmacéuticas que contiene compuestos derivados de quinolin – 2 – carboxamida como inhibidores de HCV.

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2004103996A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20041202&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP
2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03066103A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20030814&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP



6. Examen de Patentabilidad.

Novedad (Art 16 D 486)

La reivindicación 1 divulga una composición farmacéutica líquida que comprende:
(a) Compuesto 1 (b) al menos un tensioactivo (c) al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable y que dicha composición se encuentre libre de lípidos (Folio 46, líneas 1 – 9)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud	D1
Composición farmacéutica	Composición farmacéutica
Contiene el compuesto 1	Contiene un compuesto 1055 (Pagina 118)
Contiene al menos un tensioactivo	Solución acuosa de Metilcelulosa al 0.5%
Contiene al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable	Polioxietilen (20) sorbitan monooleato (Tween 80) al 0.3%

Las características técnicas esenciales de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, han sido divulgados previamente en D1 (D1: página 118, compuesto 1055; página 111, líneas 24 - 29), donde se divulga una composición farmacéutica para administración oral que puede contener el compuesto 1055, contiene además la solución acuosa de Metilcelulosa y Tween 80 como tensioactivo (cuyo HLB es 15), de acuerdo a lo establecido en la tabla anterior.

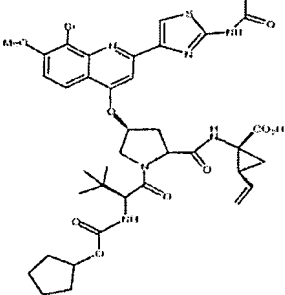
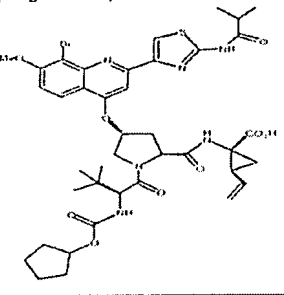
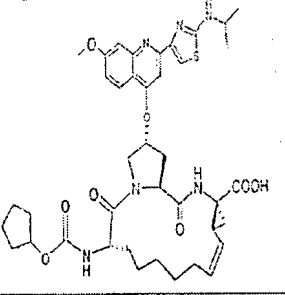
En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo con lo divulgado en D1, carece de Novedad.

Las reivindicaciones 2, 3, 6 a 9, 11 a 15 dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características adicionales que otorguen novedad a los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Novedad.

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

La reivindicación 1 divulga una composición farmacéutica líquida que comprende:
(a) Compuesto 1 (b) al menos un tensioactivo (c) al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable y que dicha composición se encuentre libre de lípidos (Folio 46, líneas 1 – 9)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Solicitud	D1	D2
Composición farmacéutica	Composición farmacéutica	Composición farmacéutica Formulación #3 (Sistema autoemulsificante SEDDS)
Contiene el compuesto 1 	Contiene un compuesto 1055 (Página 118) 	Contiene un Compuesto 822 (Página 42) 40mg/g (4%) 
Contiene al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable	Solución acuosa de Metilcelulosa al 0.5%	Trometamina 8mg/g (0.8%) Etanol 94.7mg/g (9.47%) Agua 16mg/g (1.6%) Propilenglicol 111.5mg/g (11.15%) Propil galato 2mg/g (0.2%)
Contiene al menos un tensioactivo	Polioxietilen (20) sorbitan monooleato (Tween 80) al 0.3%	Macrogol glicerolato de caprílcaproato (Capmul MCM) 334mg/g (33.4%) Cremophor EL 393.4mg/g (39.34%)

Los Estados de la Técnica D1 y D2 son considerados los más cercanos a la presente invención, porque estos definen composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos inhibidores de HCV (D1: página 118, compuesto 1055 y página 111, líneas 24 - 29; D2: Página 42, Compuesto 822 y página 47, formulación #3).

La diferencia entre las composiciones establecidas en la invención con respecto a las descritas en D2 consiste en que en la presente invención se establece que dicha formulación ha de ser libre de amina y libre de propilenglicol (de acuerdo a las reivindicaciones 7 y 8), mientras que la formulación descrita en D2 contiene Trometamina y Propilenglicol. Además, los compuestos inhibidores de HCV son diferentes, a pesar de compartir un grupo farmacóforo en común.

Esta diferencia no parece conceder ningún efecto técnico inesperado o ventajoso a los compuestos de la invención con respecto a lo divulgado en D2, porque aunque esta invención y D2 divulgan resultados de sus respectivas formulaciones, los resultados divulgados en D2 en cuanto a los parámetros farmacocinéticos, se consideran más evidentes para determinar un efecto técnico mejorado, debido a

79

que estas formulaciones optimizan la biodisponibilidad del compuesto inhibidor de HCV, cuyo factor es determinante para un mejor efecto terapéutico ofrecido por tal formulación; mientras que los resultados que muestra la presente invención con respecto a sus formulaciones se limitan a algunas características biofarmacéuticas y no establecen evidencia de cómo estas formulaciones pueden afectar la biodisponibilidad del compuesto, como si lo muestra D2 (ver en la solicitud el Folio 45 reverso, Tabla X; ver en D2 la página 53, Tabla 1).

El Problema Técnico Objetivo que se pretende resolver es el siguiente: ¿Cómo modificar las composiciones divulgadas en D1 para obtener composiciones alternativas que contengan un potente inhibidor de HCV y que se encuentren libre de amina y de propilenglicol?

D1 divulga en la página 111, líneas 24 – 29 una composición simple que carece de un compuesto amina y que no contiene propilenglicol como disolvente. Además, D2 divulga en la página 49, formulación 8, una composición farmacéutica sólida dispensable donde el disolvente sería PEG y el tensioactivo sería Vitamina E TPGS.

Por lo tanto, una persona versada en la materia y conocedora de los conceptos de D1 y D2, lograría sin ningún esfuerzo y de acuerdo a lo que sugiere los estados de la técnica referidos anteriormente, mejorar la formulación establecida en D1 que contiene el compuesto 1055, que es libre de amina y de acuerdo a lo establecido en D2, incorporaría los excipientes establecidos en las formulaciones 3 y 8 o inclusive, se puede guiar de las posibles formulaciones divulgadas en D2, para de esta manera obtener las formulaciones propuestas en la presente invención de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en D1 y D2, carece de Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones 2 a 15, dependientes de la reivindicación 1, no divulgan características inventivas adicionales a las composiciones descritas en la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Nivel Inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de esta solicitud se ven afectados de la siguiente manera:

Item	Documento	Reivindicaciones	Requisitos que afecta
D1	WO2004103996	1 a 3, 6 a 9 y 11 a 15	Novedad
D1	WO2004103996	1 a 15	Nivel Inventivo
D2	WO03066103	1 a 15	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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.

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-04-30

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063891-00008-0000

Fecha: 2013-09-10 16:40:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Felipe Acosta
Andrés Rincón
Iónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
Clara Calderón
Mauricio Ávila
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel F. Porras

Medellín

Maria Clara Múnera
Eddie Manotas

COPIA

Re: Expediente N°. 11-063.891

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DEL ÁCIDO 1-(4-((8-BROMO-2-(2-
ISOBUTIRAMIDOTIAZOL-4-IL)-7-METOXIQUINOLIN-4-IL)OXI)-1-(3-
(((CICLOHEXILOXI)CARBONIL)AMINO)-4,4-DIMETILPENT-1-EN-2-
IL)PIRROLIDIN-3-CARBOXAMIDO)-2-VINILCICLOPROPANO
CARBOXÍLICO LIBRES DE LÍPIDOS"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2011/000072

RESPUESTA AL OFICIO No. 7852, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No.
017 DE FECHA 30 DE ABRIL DE 2013
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prorrogación previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- en la Reivindicación 1 ahora se indican las cantidades de compuesto (1), tensioactivo y disolvente en la composición farmacéutica libre de lípidos, la cual forma una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos

de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado, lo cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 9, 10, 11, 13, en las páginas 6, 7 y 10 del Capítulo Descriptivo, y en el Ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo;

- se eliminaron las Reivindicaciones originales 9 a 14;
- la nueva Reivindicación 9 corresponde a la antigua Reivindicación 15;
- se agregó la nueva Reivindicación 10, que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 9, 10, 11, 13, en las páginas 6, 7, y 9 a 11 del Capítulo Descriptivo, y en el ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo;
- se agregaron las nuevas Reivindicaciones 11 a 17, que encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 2 a 8, respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, y, por el contrario, corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador sugiere modificar el título de la solicitud.

b- Atendiendo la amable sugerencia del Examinador, se modifica el título de la solicitud por el siguiente:

“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DEL ÁCIDO 1-(4-((8-BROMO-2-(2-ISOBUTIRAMIDOTIAZOL-4-IL)-7-METOXIQUINOLIN-4-IL)OXI)-1-(3-(((CICLOHEXILOXI)CARBONIL)AMINO)-4,4-DIMETILPENT-1-EN-2-IL)PIRROLIDIN-3-CARBOXAMIDO)-2-VINILCICLOPROPANO CARBOXÍLICO LIBRES DE LÍPIDOS”

3. a- El Examinador presenta las siguientes objeciones respecto a la claridad y la concisión de las reivindicaciones:

- la Reivindicación 1 no es concisa porque no indica las cantidades a utilizar de tensioactivo y disolvente;
- el término “al menos” es impreciso, por lo que sugiere eliminarlo de la reivindicación;
- la Reivindicación 2 no es concisa porque en el campo técnico de la invención se conocen un sinnúmero de tensioactivos con un equilibrio

26
22

hidrófilo/lipófilo mayor a 10, por lo que sugiere mencionar una lista que generalice razonablemente los tensioactivos de la presente invención;

- la expresión “(...) en que el disolvente es una mezcla de agua, teniendo el poliliténglico un peso promedio (...)” en la Reivindicación 5 no es clara y solicita su corrección;
- las Reivindicaciones 12 y 13 reclaman resultados a alcanzar, por lo que solicita su eliminación del Capítulo Reivindicatorio.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se realizaron las siguientes modificaciones a las reivindicaciones mencionadas por el Examinador:

i) Considero superada la objeción respecto a la falta de concisión de la Reivindicación 1, pues ahora ésta reclama específicamente una composición farmacéutica líquida que comprende menos que o igual a 4.6% en peso del Compuesto (1), de 10% a 30% en peso de tensioactivo, y de 60% a 90% en peso de un disolvente farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, dicha composición farmacéutica definida por sus componentes y las cantidades de los mismos, se encuentra caracterizada porque está sustancialmente libre de lípidos, y forma una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado, lo cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 9, 10, 11, 13, en las páginas 6, 7 y 10 del Capítulo Descriptivo, y en el Ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo.

Ahora bien, respecto a la presencia del término “al menos” en las reivindicaciones, me permito resaltar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención. En este sentido, dicho término no es de ninguna manera impreciso para los propósitos de la presente invención, dado que éste determina sin lugar a dudas los requerimientos esenciales mínimos que deben estar presentes en la composición farmacéutica aquí reclamada. La eliminación de éste término solamente restringiría el derecho del solicitante a reclamar la totalidad de dicho concepto inventivo desarrollado, en el cual resultaría la carencia de las características mínimas esenciales que describen apropiadamente la presente invención.

ii) El anterior razonamiento, éste es, que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

importar la amplitud de éste, también es aplicable a la Reivindicación 2. Así las cosas, no se entiende el razonamiento del Examinador, pues no presentó objeción alguna respecto a la concisión del tensioactivo mencionado en la Reivindicación 1 (entendiéndose que para el Examinador la presencia de cualquier tensioactivo en la composición farmacéutica de dicha reivindicación es concisa), pero sí considera que la caracterización de dicho tensioactivo en la Reivindicación 2 no es concisa. Contrario a la posición del Examinador, la limitación que se incluye en la Reivindicación 2 (dependiente de la Reivindicación 1) es una característica que presentan preferentemente los tensioactivos que se encuentran en las composiciones de la invención, y se refiere a una cantidad reducida de posibles tensioactivos, que son todos aquellos que muestren un equilibrio hidrófilo/lipófilo mayor a 10. Es decir, no existe falta de concisión en tal característica adicional de los tensioactivos de la Reivindicación 1, por lo que considero superada la objeción respecto a la Reivindicación 2.

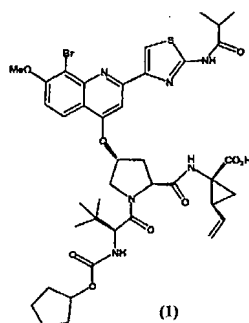
iii) Respecto a la falta de claridad de la Reivindicación 5, considero superada tal objeción, ya que de acuerdo con la amable sugerencia del Examinador, se modificó la expresión “en que el disolvente es una mezcla de agua, teniendo el polilitenglico un peso promedio”, y ahora ésta reclama “Una composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 1, en donde el solvente es una mezcla de agua, propilenglicol y polietilenglicol con un peso molecular promedio de 300 a 600”.

iv) Finalmente, considero superada la objeción respecto a las Reivindicaciones 12 y 13, en tanto éstas se eliminaron del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, siguiendo la amable sugerencia del Examinador.

4. a- El Examinador argumenta que la patente WO2004103996 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1 a 3, 6 a 9 y 11 a 15 de la presente invención.

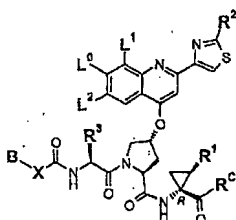
El Examinador argumenta que la Reivindicación 1 no es novedosa, ya que las características esenciales de la composición farmacéutica reivindicada habían sido divulgadas previamente en D1 (página 118, compuesto 1055; página 11, líneas 24-29), específicamente señalando que el arte previo divulga una composición farmacéutica del Compuesto (1) con una solución acuosa de metilcelulosa al 0.5% y polioxietilen (20) sorbitan monooleato (Tween 80) al 0.3%. El Examinador agrega que las Reivindicaciones dependientes 2, 3, 6 a 9 y 11 a 15 no agregan nuevas características esenciales, por lo que también carecen de novedad a la luz de D1.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente en la Reivindicación 1, la cual ahora reclama específicamente una composición farmacéutica líquida que contiene menos que o igual a 4.6% en peso del Compuesto (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10% a 30% en peso de un tensioactivo y de 60% a 90% en peso de un solvente farmacéuticamente aceptable, la cual está libre de lípidos y forma una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado.

Contrario a lo anterior, D1 simplemente divulga compuestos de Formula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que lo contienen, usos de los mismos y métodos de tratamiento de Hepatitis C:



acceptable.

En este punto es importante resaltar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención¹. Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención². En el presente caso, el arte previo citado por el Examinador no divulga explícitamente una composición farmacéutica líquida como la reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por tanto la materia de la presente invención es novedosa frente al arte previo citado por el Examinador.

5. a- El Examinador afirma que D1 y la patente WO03066103 (D2) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 15 de la presente invención.

El Examinador argumenta que D1 y D2 definen composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos inhibidores de HCV. El Examinador también menciona que la diferencia entre la presente invención y D2 es que la primera especifica que la composición farmacéutica debe estar libre de amina y propilenglicol mientras que la última divulga composiciones farmacéuticas que contienen trometamina y propilenglicol, además de diferir en el compuesto inhibidor de HCV. Asimismo, el Examinador señala que D1 divulga una composición que carece de amina y propilenglicol con el mismo compuesto inhibidor de HCV de la presente invención.

Así las cosas, y con base en que el Examinador no encuentra ningún efecto técnico inesperado en las composiciones de la presente invención en comparación con el arte previo, el Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia está en capacidad de desarrollar la presente invención a partir de las enseñanzas del arte previo, específicamente el compuesto inhibidor de HCV y la ausencia de amina y propilenglicol de D1 y los excipientes y resultados de biodisponibilidad de D2.

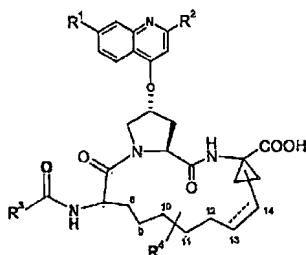
¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinct.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

b- i) Sumado a los elementos relacionados con D1 en el punto 4.b del presente memorial, me permito señalar que D2 divulga composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) con biodisponibilidad mejorada, preparaciones de las mismas y métodos de tratamiento para la inhibición de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV):



Sin embargo, es evidente que el principio activo de este documento difiere estructuralmente del compuesto utilizado en la presente invención (cuya estructura se muestra en el punto 4.b del presente memorial). Adicionalmente, en algunas realizaciones preferidas de las composiciones de D2 se menciona el uso de lípidos. Específicamente, se menciona una serie de composiciones como sistemas basados en lípidos (páginas 17 a 22), mientras que, como se reclama en la Reivindicación 1, las composiciones aquí reivindicadas están libres de lípidos. De manera similar, D2 no menciona en ninguna parte de su contenido la necesidad de que las composiciones farmacéuticas formen una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado. En este sentido, las enseñanzas de D2 guiarían a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar composiciones farmacéuticas que presentan características diferentes a las de la presente invención. De hecho, las enseñanzas de D2 alejan a la persona medianamente versada en la materia de la presente invención, pues la invitan a desarrollar composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) (compuestos completamente diferentes al Compuesto (1)) con una o más aminas y lípidos, alejándolo totalmente de la presente invención.

ii) Adicionalmente, me permito resaltar que la sal de sodio del compuesto activo de la presente invención es de carácter lipofílico y, por ende, presenta una baja solubilidad en un medio acuoso a un pH fisiológico (menor a 4µg/mL en un pH fisiológico entre 1.1 y 8.0). Esta característica se traduce en una baja biodisponibilidad del compuesto, reduciendo su efectividad para el tratamiento de la Hepatitis C. Con base en la dosis deseada y las propiedades fisicoquímicas del agente activo, un sistema de

composiciones basadas en lípidos habría sido lo esperado para la obtención de las mejores formulaciones del Compuesto (1) para la inhibición de HCV. Sin embargo, en la presente invención se logró el diseño de una composición **libre de lípidos** y aminas que permite una disolución del Compuesto (1) a condiciones fisiológicas, características que no encuentran motivación o soporte en el arte previo.

Las ventajas otorgadas por la ausencia de lípidos en las composiciones de la presente invención incluyen una composición sin el mal sabor característico de lípidos, lo cual impediría la obtención de composiciones adecuadas especialmente para uso pediátrico. Adicionalmente, las composiciones desarrolladas mostraron una dispersión clara al hacer la dilución en fluido gástrico simulado, sin la necesidad de lípidos para dilución de un compuesto esencialmente lipofílico, lo cual es ventajoso para la biodisponibilidad del agente activo y, por ende, el tratamiento de la Hepatitis C, considerando que, como se menciona el Capítulo Descriptivo, página 9, *“Cuando la formulación forma una dispersión clara, traslúcida o sólo ligeramente turbia en dilución, esto es indicativo de que no ha habido precipitación o sólo una cantidad limitada de Compuesto (1) y que el ingrediente activo ha quedado sustancialmente solubilizado.”*

También se pueden observar que las composiciones desarrolladas en la invención aquí reclamada presentan la formación de micelas en una dilución en fluido gástrico simulado con un tamaño de partícula menor a 100nm, lo que resulta en una dispersión clara. Para brindar soporte a la anterior afirmación, me permito resaltar los resultados mostrados en las Tablas II, III, V y X del Capítulo Descriptivo y, adicionalmente, mostrar la siguiente tabla, que revela pruebas de dilución de algunas composiciones líquidas de la presente invención, donde se observa la ventaja de formar una dispersión clara con un tamaño de partícula bajo en un medio gástrico simulado:

	Candidatos de soluciones orales		
	F 384 (g/100g)	F 383 (g/100g)	F 412 (g/100g)
Sal de sodio del Compuesto (1)	4.60	4.60	4.60
PEG 400	29.62	54.64	54.74
Propilenglicol	5.38	5.37	5.38
Vitamina E TPGS	29.62	13.44	13.46
Agua	26.92	17.92	17.95
Tris	-	0.18	-
Sucralosa	1.88	1.88	1.88
Caramelo de mantequilla	1.97	1.97	1.97

25/2/23

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Peso total	100	100	100
Tamaño de partícula después de la dilución en fluido gástrico simulado**	12.37nm (0.01237µm)	41.69nm (0.04169µm)	45.81nm (0.04581µm)
Observación de claridad visual después de la dilución en fluido gástrico simulado	Claro	Claro	Claro

** Procedimiento de análisis de tamaño de partícula: 10mL de la formulación se mezclaron con 250mL de fluido gástrico simulado (solución de HCl a pH de 1.2). Luego, el tamaño de partícula fue medido en un equipo de scattering de luz dinámica o PCS (MALVERN Nanozetasizer ZS).

En resumen, es evidente que la solicitud aquí reclamada presenta formulaciones, ventajas y resultados totalmente impredecibles del arte previo citado por el Examinador. Específicamente, las enseñanzas de D1 y D2, bien sean solas o en combinación, no brindan guía o sugerencia alguna para que la persona medianamente versada en la materia logre con toda expectativa de éxito desarrollar específicamente una composición farmacéutica líquida que comprende hasta 4.6% en peso del Compuesto (1) como el de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de 10% a 30% en peso de un tensioactivo y de 60% a 90% en peso de un solvente farmacéuticamente aceptable, libre de lípidos, y que forma una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado. De manera similar, el arte previo no sugiere las ventajas logradas para las composiciones que presentan ausencia de lípidos de la presente invención, por lo que la presente invención reviste de nivel inventivo. De hecho, y de insistir en su posición, solicito respetuosamente que el Examinador indique cómo a partir del arte previo una persona medianamente versada en la materia habría podido predecir los resultados específicos observados en el Capítulo Descriptivo y citados anteriormente y en la tabla aquí presentada.

iii) En adición a los anteriores argumentos técnicos, basados en el análisis del arte previo, considero respetuosamente que los argumentos del Examinador en contra del nivel inventivo de la presente invención, particularmente que la persona medianamente versada en la materia lograría desarrollar la presente invención utilizando el compuesto de D1 y los excipientes más las enseñanzas de algunas composiciones de D2, están no solo infundados técnicamente, sino que responden a un análisis parcializado de la información. De hecho, y respetuosamente, pareciera que el Examinador simplemente encuentra elementos específicos en el arte previo, y los combina de manera arbitraria para encajar en la presente invención, sin considerar el arte previo y la presente invención como un todo.

Como el Examinador debería saber, no es aceptable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. Contrario al análisis del Examinador y como se mencionó en los puntos anteriores, la única forma en que una persona medianamente versada en la podría llegar a las composiciones de la presente invención siguiendo los argumentos que menciona el Examinador en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Si se analizan las enseñanzas reales de D1 y D2, como se realizó anteriormente, se concluiría fácilmente que una persona del oficio medianamente versada en la materia, produciría composiciones diferentes a los de la presente invención cuyo contenido de aminos, lípidos y propiedades de disolución en un medio gástrico simulado difieren drásticamente de lo divulgado por D1 y D2, y que además, al modificar tales condiciones no podría esperar o prever con alguna expectativa de éxito los resultados demostrados anteriormente, por lo que en conclusión, la presente invención reviste nivel inventivo respecto a D1 y D2.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,

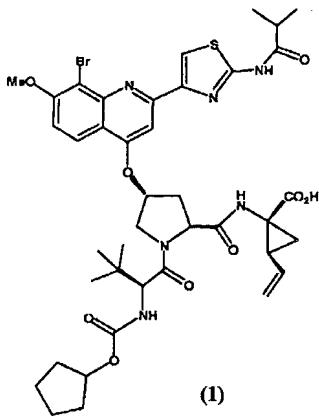
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

2470

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

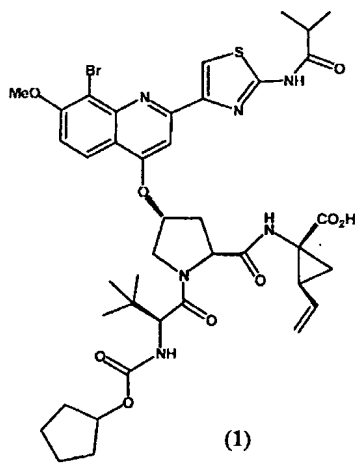
1. Una composición farmacéutica líquida, la cual comprende:
- (a) menos que o igual a 4.6% en peso del Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- (b) de 10% a 30% en peso de un tensioactivo; y
- (c) de 60% a 90% en peso de un solvente farmacéuticamente aceptable;
- y en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos;
- y en donde la composición forma una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1 μm después de la dilución en fluido gástrico simulado.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el tensioactivo tiene un balance hidrófilo/lipófilo mayor a 10.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el tensioactivo es vitamina E TPGS, un aceite de ricino polietoxilado, un aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, un éster graso de polioxietilen-sorbitan, un macroglicérido de caprilcaproilo o una mezcla de los mismos.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el solvente farmacéuticamente aceptable es propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, triacetin, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetil-acetamida o una mezcla de los mismos.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el solvente es una mezcla de agua, propilenglicol y polietilenglicol con un peso molecular promedio de 300 a 600.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica no contiene ningún lípido.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica está sustancialmente libre de propilenglicol.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica está sustancialmente libre de una amina.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la relación en peso de tensioactivo y Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es mayor o igual a 2.7.
10. Una composición farmacéutica líquida, la cual comprende:

(a) menos que o igual a 6.3% en peso del Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- (b) de 10% a 30% en peso de al menos un tensioactivo; y
- (c) de 60% a 90% en peso de al menos un solvente farmacéuticamente aceptable;

en donde la relación en peso de tensioactivo y el Compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mayor o igual a 4.3;

7x2/9

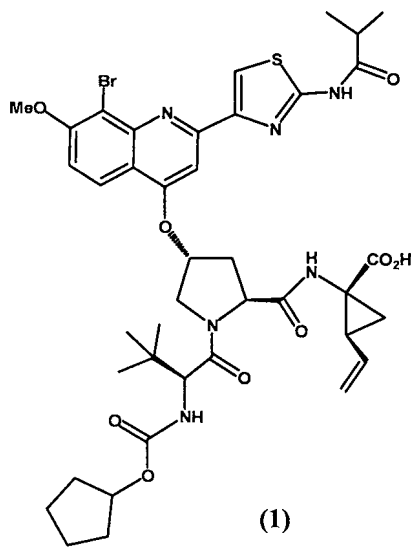
y en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos;
y en donde la composición forma una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio menor a 1µm después de la dilución en fluido gástrico simulado.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde el tensioactivo tiene un balance hidrófilo/lipófilo mayor a 10.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde el tensioactivo es vitamina E TPGS, un aceite de ricino polietoxilado, un aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, un éster graso de polioxietilen-sorbitan, un macroglicérido de caprilcaproilo o una mezcla de los mismos.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde el solvente farmacéuticamente aceptable es propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, triacetin, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetil-acetamida o una mezcla de los mismos.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde el solvente es una mezcla de agua, polietilenglicol con un peso molecular promedio mayor a 300 pero menor a 600, y propilenglicol.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica no contiene ningún lípido.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica está sustancialmente libre de propilenglicol.
17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica está sustancialmente libre de una amina.

28
76

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO (Recurso de Reposición)

1. Una composición farmacéutica líquida, la cual comprende:
- (a) menos que o igual a 4.6% en peso del Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

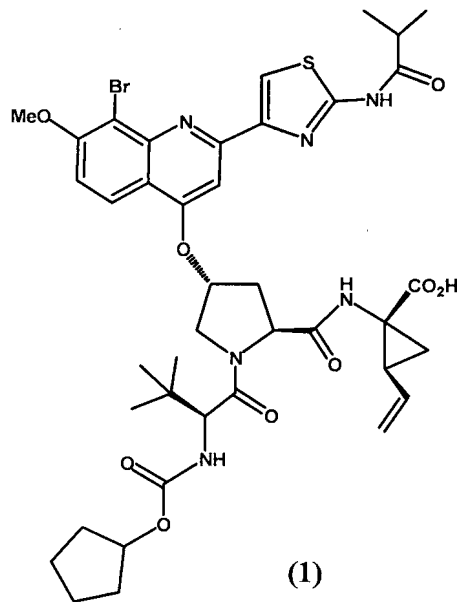


- (b) de 10% a 30% en peso de un tensioactivo; y
- (c) de 60% a 90% en peso de un solvente farmacéuticamente aceptable;
- en donde la relación en peso de surfactante al compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mayor o igual a 2.7;
- y en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos;
- y en donde la composición forma una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio de menos de 1 μm después de la dilución en fluido gástrico simulado.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el tensioactivo tiene un balance hidrófilo/lipófilo mayor a 10.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el tensioactivo es vitamina E TPGS, un aceite de ricino polietoxilado, un aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, un éster graso de polioxietilen-sorbitan, un macrogoglicérido de caprilcaproilo o una mezcla de los mismos.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el solvente farmacéuticamente aceptable es propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, triacetin, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetil-acetamida o una mezcla de los mismos.

27
24

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el solvente es una mezcla de agua, propilenglicol y polietilenglicol con un peso molecular promedio de 300 pero más bajo que 600.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica no contiene ningún lípido.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica está sustancialmente libre de propilenglicol.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica está sustancialmente libre de una amina.
9. Una composición farmacéutica líquida, la cual comprende:

(a) menos que o igual a 6.3% en peso del Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- (b) de 10% a 30% en peso de al menos un tensioactivo; y
- (c) de 60% a 90% en peso de al menos un solvente farmacéuticamente aceptable;

en donde la relación en peso de tensioactivo y el Compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mayor o igual a 4.3;

y en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos;

y en donde la composición forma una dispersión clara con un tamaño de partícula promedio menor a 1 μm después de la dilución en fluido gástrico simulado.

28
30

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el tensioactivo tiene un balance hidrófilo/lipófilo mayor a 10.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el tensioactivo es vitamina E TPGS, un aceite de ricino polietoxilado, un aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, un éster graso de polioxietilen-sorbitan, un macroglicérido de caprilcaproilo o una mezcla de los mismos.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el solvente farmacéuticamente aceptable es propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, triacetin, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetil-acetamida o una mezcla de los mismos.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde el solvente es una mezcla de agua, propilenglicol, y polietilenglicol con un peso molecular promedio mayor a 300 pero menor a 600.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica no contiene ningún lípido.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica está sustancialmente libre de propilenglicol.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica está sustancialmente libre de una amina.

(19)



(11)

EP 2 358 355 B1

20
31

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
06.11.2013 Bulletin 2013/45

(51) Int Cl.:
A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(21) Application number: 09760395.5

(86) International application number:
PCT/US2009/064908

(22) Date of filing: 18.11.2009

(87) International publication number:
WO 2010/059667 (27.05.2010 Gazette 2010/21)

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF A POTENT HCV INHIBITOR FOR ORAL
ADMINISTRATION

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG EINES POTENTEN HCV-HEMMERS ZUR ORALEN
VERABREICHUNG

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE D'UN INHIBITEUR PUISSANT DU VHC POUR UNE
ADMINISTRATION ORALE

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL
PT RO SE SI SK SM TR
Designated Extension States:
BA RS

(72) Inventors:
• CHEN, Feng-Jing
Ridgefield, Connecticut 06877 (US)
• GEL, Juan Francisco
Buenos Aires C1429BMS (AR)
• VILLAGRA, Maria Fernanda
Buenos Aires C1429BMS (AR)

(30) Priority: 21.11.2008 US 116789 P

(74) Representative: Zwickl, Markus
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein (DE)

(43) Date of publication of application:
24.08.2011 Bulletin 2011/34

(73) Proprietor: Boehringer Ingelheim International
GmbH
55216 Ingelheim (DE)

(56) References cited:
WO-A1-2004/103996 US-A1- 2005 267 151
US-B1- 6 268 207

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

Description

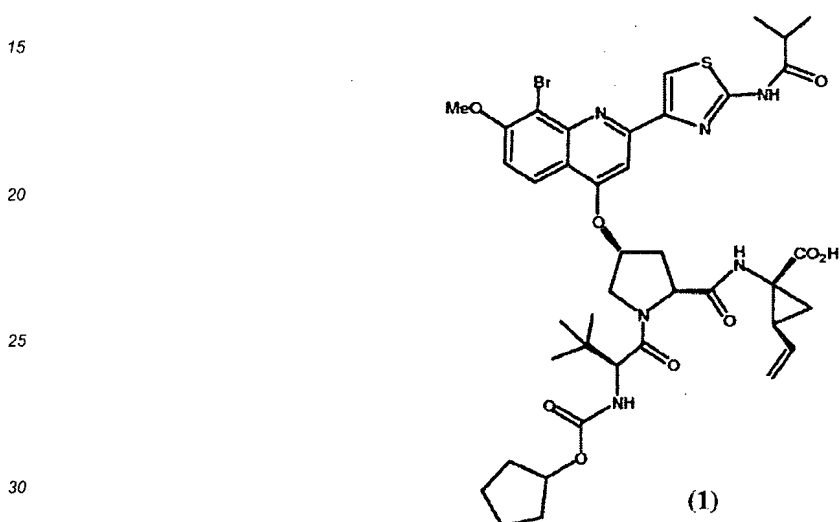
BACKGROUND OF THE INVENTION

5 1. TECHNICAL FIELD

[0001] The invention relates to a pharmaceutical composition of a potent hepatitis C viral (HCV) inhibitor for oral administration.

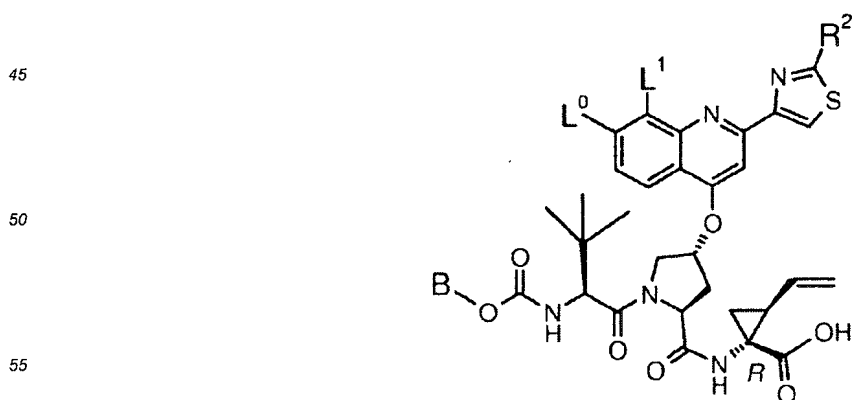
10 2. BACKGROUND INFORMATION

[0002] The following Compound (1):



is known as a selective and potent inhibitor of the HCV NS3 serine protease. Compound (1) is a zwitterionic compound and falls within the scope of the acyclic peptide series of HCV inhibitors disclosed in U.S. Patents 6,323,180, 7,514,557 and 7,585,845. Compound (1) is disclosed specifically as Compound # 1055 in U.S. Patent 7,585,845, and as Compound # 1008 in U.S. Patent 7,514,557. Compound (1) can be prepared according to the general procedures found in the above-cited references, which are herein incorporated by reference. Preferred forms of Compound (1) include the crystalline forms, in particular the crystalline sodium salt form, which can be prepared as described in the examples section herein.

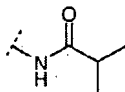
40 [0003] Compound (1) may also be known by the following alternate depiction of its chemical structure, which is equivalent to the above-described structure:



wherein B is



L^0 is MeO-; L^1 is Br; and R^2 is



[0004] U.S. Patent 6,531,139 and the corresponding published International Application WO9906024 describe a pharmaceutical composition which comprises a lipophilic, pharmaceutically active agent, a lipid which is a mixture of mono- and diglycerides, a solvent and a surfactant. A number of pharmaceutically acceptable solvents are listed, including polyethylene glycol, although propylene glycol is stated to be the preferred solvent. A number of pharmaceutically acceptable surfactants are listed, with Cremophor RH40® or Cremophor EL® being preferred. Vitamin E TPGS is not included in the listing of pharmaceutically acceptable surfactants. These cited references indicate that the composition described therein, which is a liquid, may be used to fill capsules for oral administration, and that it may also be in the form of a liquid solution for oral, parenteral, rectal or topical application.

[0005] The disclosures of U.S. Patent 6,121,313 and the corresponding published International Application WO9906043 are essentially the same as that of U.S. Patent 6,531,139 and the corresponding published International Application WO9906024 described above, but the pharmaceutically active agent is limited to certain pyranones.

[0006] U.S. Patent 6,231,887 and the corresponding published International Application WO9906044 describe a pharmaceutical composition which comprises a pyranone as a pharmaceutically active agent, a basic amine, a solvent and a surfactant, and optionally a lipid which is a mixture of mono- and diglycerides. A number of pharmaceutically acceptable solvents are listed, including polyethylene glycol, although propylene glycol is stated to be the preferred solvent. A number of pharmaceutically acceptable surfactants are listed, with Cremophor RH40® or Cremophor EL® being preferred. Vitamin E TPGS is not included in the listing of pharmaceutically acceptable surfactants. It is indicated that the composition thus described, which is a liquid, may be used to fill capsules for oral administration, and that it may also be in the form of a liquid solution for oral, parenteral, rectal or topical application.

[0007] U.S. Patent 6,555,558 and the corresponding published International Application WO0236110 describe a pharmaceutical composition which comprises a pyranone protease inhibitor (specifically including but not limited to tipranavir), a surfactant, a polyethylene glycol solvent, a lipid which is a mixture of mono- and diglycerides and, optionally, a basic amine. The composition is substantially free of ethanol and propylene glycol. A number of pharmaceutically acceptable surfactants are listed, with Cremophor EL® being preferred. Vitamin E TPGS is not included in the listing of pharmaceutically acceptable surfactants. It is indicated that the composition thus described, which is a liquid, is particularly suitable for filling soft gelatin capsules intended for oral administration.

[0008] Vitamin E-TPGS (d-Alpha Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate) is a water soluble form of vitamin E and has been recognized as an excipient to promote emulsification of lipophilic substances, acting as a non-ionic surfactant, and in improving the bioavailability of certain drugs.

[0009] For example, in The Lancet, 1991. 338, 212-214 Sokol R. J. et al teaches that coadministration of Vitamin E-TPGS with cyclosporin improves the bioavailability of cyclosporin.

[0010] U.S. Patent 6193985 and the corresponding published International Application WO9531217 describe the use of tocopherols as solvents and/or surfactants of drugs that are substantially insoluble in water, in particular for the preparation of topical formulations. Use of Vitamin E-TPGS is specifically mentioned at pages 7-8 and 12 as a surfactant for use in formulations containing high levels of alpha-tocopherol as the lipid layer. Examples of formulations for topical administration disclosed containing Vitamin E-TPGS, such as Examples 1 to 5, typically comprises a lipid layer (an alpha-tocopherol), the drug and Vitamin E-TPGS, in quantities of less than 25% w/w of the formulation, as an surfactant.

[0011] WO96/36316 teaches that Vitamin E-TPGS can be used for the enhanced delivery of lipophilic compounds as a self-emulsifying preconcentrate formulation comprising a) a lipophilic drug (a cyclosporin is specifically exemplified), b) vitamin E-TPGS and c) a lipophilic phase. Typical examples of formulations disclosed, such as Examples 2 and 4, contain less than 14% w/w Vitamin E-TPGS as an surfactant, a lipid layer and the drug. There is no reference to formulation of HIV protease inhibitors.

[0012] Finally, U.S. Patent 6,730,679, the corresponding published International Application WO9735587 and Yu et al., Pharm Res. 1999 Dec;16(12):1812-7 describe pharmaceutical compositions containing amprenavir, an HIV protease inhibitor, and Vitamin E-TPGS.

[0013] It is believed that there are not yet any formulations of Compound (1) which are particularly well adapted for oral administration in the form of an unencapsulated liquid.

[0014] Such a formulation would be particularly suitable for pediatric patients and also for adults who have difficulty swallowing solids.

[0015] Thus, it is the object of the present invention to provide such a liquid formulation of Compound (1).

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0016] The present invention provides a pharmaceutically acceptable oral formulation of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the form of a solution for oral administration, according to claims 1 and 9.

[0017] Based upon the physicochemical characteristics of the drug substance, the scope for the development was to formulate a solution with the ability to form an emulsion, microemulsion or micellar solution upon contact with aqueous media. The formulation comprises at least one solvent to enhance solubility of the drug and at least one surfactant with a hydrophilic/lipophilic balance (HLB) > 10 added to maintain the drug substance in a dissolved state upon dilution in simulated GI fluids. The formulation of the invention can further contain water as a co-solvent and taste masking components, such as sweeteners and flavors. An antioxidant may be added to prevent drug substance oxidation. Two examples of composition of this formulation, in two different strengths, are shown in Table I.

Table I. Compound (1) NA Oral Solution Formulation (F330 and 335)

Ingredient	F 330 % w/w	F 335 %w/w	Function
Compound (1) sodium salt	2.2	4.4	Drug Substance
Polyethylene Glycol 400	36.5	34.3	Solvent
Propylene Glycol	5.4	5.4	Solvent
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	29.6	29.6	Surfactant
Water, Purified	22.4	22.4	Solvent
Sucralose	1.9	1.9	Sweetening agent
Butter toffee	2.0	2.0	Flavor
Total Weight	100.0	100.0	

[0018] Sometimes due to physicochemical characteristics, the drug substance in combination with the surfactant may solidify or may not be fluid enough for oral administration. One of the objects of the present invention was to obtain a solution well adapted for oral administration in an unencapsulate form. It is preferred that such formulation would be flowable at room temperature, thereby rendering it suitable for oral administration in a liquid form and to facilitate dosing. It has been found that the addition of at least one cosolvent in combination with the surfactant helps to maintain the present formulation as a liquid flowable solution at room temperature, thereby achieving the advantages mentioned above.

[0019] The drug substance compound is present in the composition at a concentration level such as to provide flexibility of dosing by allowing one to change the dose administered by changing the volume. This flexibility with respect to dosing provides a wide range of dosing from a low dose for administration to small children to a high dose for adults who are unable to swallow a solid dosage form.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0020] The liquid composition of the present invention comprises:

(a) Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

Handwritten signature and initials.

5

10

15

20

- (b) at least one surfactant; and
- (c) at least one pharmaceutically acceptable solvent;

and wherein the composition is substantially free of lipid.

25

[0021] Preferred forms of Compound (1) that may be used in the formulation include its crystalline forms, in particular the crystalline sodium salt form of Compound (1).

[0022]

Surfactants suitable for use in the composition of the present invention include surfactants having a hydrophilic/lipophilic balance (HLB) of greater than 10. Examples of suitable surfactants include Vitamin E TPGS, a polyethoxylated castor oil (e.g. CREMOPHOR® EL), a polyoxyl hydrogenated castor oil (e.g. CREMOPHOR® RH), a polyoxyethylene sorbitan fatty ester (e.g. polysorbate 80), a caprylocaproyl macrogolglyceride (e.g. LABRASOL®) or a mixture thereof. A preferred surfactant is Vitamin E TPGS. The surfactant comprises 10% to 30% by weight of the total composition.

30

[0023] Different ranges of surfactant and drug substance (DS) should result in different aqueous dispersions. Examples of these compositions are showed in Table II below:

35

Table II. Compound (1) NA Oral Solution Formulations with different Vitamin E TPGS to DS ratio

40

45

50

55

Ingredient	F 296 % w/w	F 145 % w/w	F 331 % w/w	F363 % w/w	F 355 % w/w	F 332 % w/w	F 333 % w/w	F 334 % w/w
Vitamin E TPGS : DS ratio	8.1	4.3	4.1	2.9	2.7	2.0	1.4	1
Compound (1) sodium salt	2.2	6.3	4.4	4.6	4.4	4.4	4.4	4.4
Polyethylene Glycol 400	56.1	42.7	45.9	50.2	50.4	54.9	57.6	59.4
Propylene Glycol	7.1	7.2	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	17.7	26.8	18.0	13.5	13.5	9.0	6.3	4.5
Water, Purified	13.3	13.4	22.4	22.4	22.4	22.4	22.4	22.4
Sucralose	1.8	1.8	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
Butter mint	0.9	0.9	-		-	-	-	-

(continued)

	Ingredient	F 296 % w/w	F 145 % w/w	F 331 % w/w	F363 % w/w	F 355 % w/w	F 332 % w/w	F 333 % w/w	F 334 % w/w
5	Butter toffee	0.9	0.9	2.0	2	2.0	2.0	2.0	2.0
	Total Weight	100.0	100.0	100.0	100.0	100	100	100.0	100.0
10	Visual clarity observation upon dispersion 25x in Gastric fluid (pH 1.2)	Clear	Clear	Clear	Clear	Clear	Slightly turbid	Slightly turbid	Turbid

Table III. Compound (1) NA Oral Solution Formulations with different Vitamin E TPGS to DS ratio and at a High Drug Load

	Ingredient	F 145 % w/w	F 180 % w/w	F 181 % w/w
20	Vitamin E TPGS : DS ratio	4.3	2.9	1.4
	Compound (1) sodium salt	6.3	6.3	6.3
	Polyethylene Glycol 400	42.7	51.7	60.6
25	Propylene Glycol	7.2	7.1	7.2
	Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	26.8	17.9	8.9
	Water, Purified	13.4	13.4	13.4
30	Sucralose	1.8	1.8	1.8
	Butter mint	0.9	0.9	0.9
	Butter toffee	0.9	0.9	0.9
	Total Weight	100.0	100.0	100.0
35	Visual clarity observation upon dispersion 25x in Gastric fluid (pH 1.2)	Clear	Slightly turbid	Slightly turbid

[0024] As can be seen from the results in the above Table II, on visual observation the compositions comprising Vitamin E TPGS (surfactant) to Compound (1) sodium salt (drug substance) ratios greater than or equal to 2.7 produced clear dispersion upon dilution in simulated gastric fluid, compositions comprising ratios from 1.4 to 2 produced slightly turbid or translucent dispersions and compositions comprising ratios equal to or lower than 1 produce a suspension having a turbid or "milky" appearance upon dilution in simulated gastric fluid. As can be seen from the results in Table III, however, at a higher drug substance loading a higher surfactant to drug substance ratio is necessary to provide a clear dispersion. Thus, at a high drug loading of 6.3 % compositions comprising surfactant to drug substance ratios from 1.4 to 2.9 produced slightly turbid or translucent dispersions and only at the higher ratio of 4.3 was a clear dispersion obtained. Accordingly, embodiments of the present invention include:

- (b) compositions wherein the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 2.7; and
(c) compositions wherein the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 4.3

[0025] Said embodiments include: compositions containing drug substance in an amount less than or equal to 4.6% and the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 2.7; and compositions containing drug substance in an amount less than or equal 6.3% and the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 4.3.

[0026] Additional preferred embodiments include any of the above embodiments wherein the surfactant is Vitamin E TPGS.

[0027] Compositions of the present invention form a clear dispersion upon dilution in simulated gastric fluid. When the formulation forms a clear, translucent or only slightly turbid dispersion on dilution, this is indicative that there has been no or only a limited amount of Compound (1) precipitation and that the active ingredient has remained substantially solubilized. Such systems are preferable in that one would generally expect them to result in a higher bioavailability of the active ingredient upon ingestion as compared to a turbid dispersion where the active ingredient has substantially precipitated.

[0028] The clarity of the final dispersion can be verified by well known methods in the art. The clarity can be determined by measuring the size of droplets and particles using laser light scattering methods (e.g. dynamic light scattering or static light scattering) which are well known in the art. Different ratios of surfactant to drug substance will produce different particle/droplet sizes and different levels of clarity. The smaller the droplet size of the emulsion, microemulsion or micellar particles, the more clear will be the solution formed. A typical value of mean particle size for a clear final dispersion can be less than 1 μm , while for a slightly turbid or turbid dispersion the value of particle sizes will be higher than 1 μm . Examples of composition having different clarity and droplet or particle sizes are shown in example 7.

[0029] Thus, the composition has a mean particle size of less than 1 μm upon dilution in simulated gastric fluid.

[0030] Pharmaceutically acceptable solvents suitable for use in the context of the present invention are propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol (such as low molecular weight polyethylene glycol including but not limited to PEG300, 400, 600, etc.), glycerol, ethanol, triacetin, dimethyl isosorbide, glycofurol, propylene carbonate, water, dimethyl acetamide or a mixture thereof. In one embodiment, at least one solvent is a low molecular weight polyethylene glycol, for example, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 600, or mixtures thereof. The preferred solvent is a mixture of water, polyethylene glycol having a mean molecular weight of greater than 300 but lower than 600 and propylene glycol. Still more preferred as solvent is a mixture of water, propylene glycol and polyethylene glycol 400. In another preferred embodiment, the solvent is a mixture of water and polyethylene glycol 400. The solvent, or mixture of solvents, comprises 10% to 90% by weight of the total composition, with preferred amounts of 60% to 90% by weight of the total composition.

[0031] In a preferred embodiment, the water co-solvent is present in the composition in an amount of 0 to 50% by weight of the total composition, more preferably from 0 to 30% by weight of the total composition, even more preferably from 5 to 20% by weight of the total composition.

[0032] The compositions of the present invention are preferably substantially free of propylene glycol. In this context, "substantially free" means less than or equal to 8% by weight, more preferably less than or equal to 2% by weight, of propylene glycol in the composition. In a preferred embodiment the composition of the present invention does not contain any propylene glycol.

[0033] The compositions of the present invention are also preferably substantially free of amines. In this context, "substantially free" means less than or equal to 2% by weight, more preferably less than or equal to 1% by weight, even more preferably less than or equal to 0.5% by weight, of amine in the composition. In a preferred embodiment the composition of the present invention does not contain any amine.

[0034] The compositions in accordance with the invention are substantially free of lipid in the composition, because these compounds could have a significant influence in the taste. So by avoiding the addition or significant reduction of such substances, an appropriate palatability can be achieved, particularly for pediatric use. In this context, "substantially free" means less than or equal to 5% by weight, more preferably less than or equal to 2% by weight, of lipid in the composition. In a preferred embodiment the composition of the present invention does not contain any lipid.

[0035] The composition in accordance with the invention optionally includes further excipients, such as antioxidants (e.g. α -tocopherol, propyl gallate, ascorbic palmitate, BHT, BHA or mixtures thereof) and/or sweetening (e.g. sucralose, acesulfame potassium, sodium saccharin, or mixtures thereof) and flavoring agents (e.g. butter toffee, buttermint, bubble gum, grape, cherry, strawberry or mixtures thereof). Thus, for example, it is preferred to include agents to sweeten or flavor the formulation. Those of ordinary skill in the pharmaceutical art will know how to select acceptable sweetening or flavoring agents.

[0036] In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises:

- (a) 2% to 10% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) 10% to 30% by weight of surfactant; and
- (c) 60% to 90% by weight of solvent or mixture of solvents; and

wherein the composition is substantially free of lipid, or more preferably does not contain any lipid.

[0037] In another embodiment, the pharmaceutical composition comprises:

- (a) 2% to 10% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) 10% to 30% by weight of Vitamin E TPMS; and
- (c) 60% to 90% by weight of a mixture of water, propylene glycol and polyethylene glycol 400 ; and

wherein the composition is substantially free of lipid, or more preferably does not contain any lipid.

[0038] In another embodiment, the pharmaceutical composition comprises:

- (a) 2% to 10% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) 10% to 30% by weight of Vitamin E TP GS; and
- (c) 60% to 90% by weight of a mixture of water and polyethylene glycol 400; and

wherein the composition is substantially free of lipid, or more preferably does not contain any lipid.

[0039] Additional embodiments include embodiments, wherein the composition is (1) substantially free of propylene glycol or does not contain propylene glycol, and/or (2) substantially free of an amine or does not contain an amine.

[0040] An example of a methodology for manufacture the inventions is as follows: mix solvents at a temperature or 40°C - 50°C, add surfactant and mix. Then add the drug substance and mix until complete dissolution. Add the sweetener dissolved in water and mix. Lower the temperature up to 35-37°C, add the flavors and mix.

[0041] The self-dispersing formulations in accordance with the present invention generate micellar solutions when mixed with aqueous media. The formulation can be mixed with an aqueous medium such as water, fruit juice or the like, prior to ingestion. The formulation can be ingested in liquid form so that it will mix with gastric fluid, forming a micellar solutions in situ. In certain circumstance, the Compound (1) may precipitate out of solution when the formulation is mixed with gastric fluid, resulting in the formation of a suspension having a turbid or "milky" appearance.

[0042] The compositions in accordance with the present invention are useful in the treatment of Hepatitis C viral (HCV) infection and can be administered in accordance with the general protocols as described in U.S. Patent 7,585,845. The skilled physician can select appropriate dosing for any particular patient by following the general dosing guidelines found in said patent publication and using sound medical judgment, taking into consideration the age, size, general health, severity of the condition and other characteristics of the particular patient to be treated.

[0043] Examples 1-5 describe the preparation of various crystalline forms of Compound (1)

Example 1 - Preparation of Type A crystalline form of Compound (1)

[0044] Amorphous Compound (1) (Batch 7, 13.80g) was added to a 1000 ml three neck flask. Absolute ethanol (248.9g) was added to the flask. While stirring, the contents of the flask were heated at 60 degrees C/hr to ~ 74 degrees C. (Solids do not dissolve at 74 degrees C). Water (257.4g) was then added linearly over 4 hr to the resulting slurry while stirring and maintaining the temperature at 74 degrees C. After the water addition was complete, the temperature was reduced linearly to ambient temperature at 8 degrees C/hr and then held at ambient temperature for 6 hrs while stirring. The resulting solids were collected by filtration and washed with 50 ml of 1/1 (w/w) EtOH/Water. The wet solids were dried on the funnel for 30 minutes by drawing N₂ through the cake. (XRPD analysis on this sample indicates that the pattern is similar to the EtOH solvate). The solids were then dried at 65-70 degrees C under vacuum (P = 25 in Hg) and a nitrogen bleed for 1.5 hr. The resulting solids (12.6g, 95.5 % corrected yield) were conformed by XRPD as being Type A Compound (1).

Example 2 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 1

[0045] 2.1 g of amorphous sodium salt of Compound (1) and 8.90g of acetone was added to a vial and stirred at ambient temperature for 3 hr. The slurry was filtered off mother liquors and the resulting solids were dried for 20 minutes under nitrogen flow for 20 minutes. 1.51 g of crystalline sodium salt of Compound (1) as solids was collected.

Example 3 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 2

[0046] 15.6 g of Type A of Compound (1), 175 ml of acetone and 3.6 ml of water was added to a 250 ml reactor and heated to 53 degrees C to dissolve the solids. 900 ul of 10.0 N NaOH was added to reactor and the solution was seeded with Type A. The seeded solution was stirred at 53 degrees C for 10 minutes. A second 900 ul portion of 10.0 N NaOH was added and the system was stirred at 53 degrees C for 30 minutes over which a slurry developed. The slurry was cooled to 19 degrees C at a cooling rate of 15 degrees C per hour and held overnight at 19 degrees C. The final resulting slurry was filtered and the wet solids were washed with 15 ml of acetone. Dried solids for 1 hr at 52 degrees C under vacuum with a nitrogen flow and then exposed the solids to lab air for one hour. Collected 12.1 g of Compound (1) crystalline sodium salt solids.

Example 4 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 3

[0047] 25.4 Kg of amorphous Compound (1), 228 L of THF and 11.1 Kg of 10 wt % NaOH (aq) was added to a reactor.

The components were mixed at 25 degrees C to dissolve all solids. The resulting solution was filtered and the reactor and filter was washed with 23 L of THF. 180 L of solvent was removed using atmospheric distillation at 65 degrees C. 195 L of MIBK was added and 166 L of solvent was removed by vacuum distillation at ~ 44 degrees C. 161 L of MIBK and 0.41 Kg of water was added back to the reactor and the contents were heated to 70 degrees C. 255 g of Compound (1) sodium salt seeds were added at 70 degrees C and 1.42 L of water was added over 1.5 hours. After the water addition the slurry was held at 70 degrees C for 45 minutes and then cooled to 45 degrees C over 1 hr. The resulting slurried was filtered and washed with 64 L of MIBK containing ~0.8 weight to water. The wet cake was dried at 55 degrees C to give ~ 25 Kg of crystalline sodium salt of Compound (1).

Example 5 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 4

[0048] 2.00 g of amorphous Compound (1), 9.96g of THF and 0.11 g of water was added to a reactor and stirred at ambient temperature to dissolve solids. 0.820ml of 21 weight% NaOET in ethanol was added drop-wise while stirring the solution to get solution A. 15.9 g of n-BuAc and 160 ul of water was added to a second reactor and heated to 65 degrees C (solution B). 2.56 g of Solution A was added to Solution B at 65 degrees C and the resulting mixture was seeded with 40 mg of Compound (1) sodium salt seeds. The seeded mixture was aged at 65 degrees C for 45 minutes. 2.56 g of Solution B was added to Solution A and aged for 45 minutes in four separate intervals. After the final addition and aging, the slurry was cooled to 50 degrees C over 1 hour and filtered. The wet cake was washed with 6 ml of n-BuAc containing 0.5 weight % water. The final solids were dried at 50 degrees C under vacuum using a nitrogen purge. Compound (1) crystalline sodium salt solids were collected.

[0049] The following example provides additional examples of pharmaceutical formulations of the present invention.

Example 6: Pharmaceutical Compositions of Compound (1) sodium salt.

[0050] The following ingredients in Table IV, V, VI, VII, VIII and IX were mixed to form a liquid formulation.

Table IV: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising different drug loading

Ingredient	F 325 % w/w	F 324 % w/w	F 145 % w/w
Compound (1) sodium salt	2.2	4.4	6.3
Polyethylene Glycol 400	36.5	34.3	42.7
Propylene Glycol	5.4	5.4	7.2
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	29.6	29.6	26.8
Water, Purified	22.4	22.4	13.4
Sucralose	1.9	1.9	1.8
Butter toffee	2.0	2.0	0.9
Buttermint	-	-	0.9
Total Weight	100.0	100.0	100.0

Table V: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising different ratios of Vitamin E TPGS to DS

Ingredient	F 296 % w/w	F 145 % w/w	F 331 % w/w	F 355 % w/w	F 332 % w/w	F 333 % w/w	F 334 % w/w
Compound (1) sodium salt	2.2	6.3	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
Polyethylene Glycol 400	56.1	42.7	45.9	50.4	54.9	57.6	59.4
Propylene Glycol	7.1	7.2	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4

(continued)

	Ingredient	F 296 % w/w	F 145 % w/w	F 331 % w/w	F 355 % w/w	F 332 % w/w	F 333 % w/w	F 334 % w/w
5	Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	17.7	26.8	18.0	13.5	9.0	6.3	4.5
10	Water, Purified	13.3	13.4	22.4	22.4	22.4	22.4	22.4
	Sucralose	1.8	1.8	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
	Butter mint	0.9	0.9	-	-	-	-	-
	Butter toffee	0.9	0.9	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
15	Total Weight	100.0	100.0	100.0	100	100	100.0	100.0
20	Dispersion 25x in Gastric fluid (pH 1.2)	Clear	Clear	Clear	Clear	Slightly turbid	Slightly turbid	Turbid

Table VI: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising different combination of Solvents

	Ingredient	F 305 % w/w	F 304 % w/w	F 327 g/ % w/w	F 336 g% w/w	F 299 g% w/w	F 326 % w/w	F 213 % w/w	F 212 % w/w
25	Compound (1) sodium salt	2.2	2.2	2.2	4.4	4.4	4.4	6.3	6.3
	Polyethylene Glycol 400	45.1	42.4	40.8	39.7	43.0	38.5	23.1	32.0
30	Propylene Glycol	-	6.0	7.1	-	5.7	7.1	26.8	17.9
35	Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	32.2	30.2	28.3	29.6	28.6	28.2	26.8	26.8
	Water, Purified	16.1	15.1	18.0	22.4	14.4	17.9	13.4	13.4
	Sucralose	2.2	2.1	1.8	1.9	1.9	1.9	1.8	1.8
40	Butter mint	1.1	1.0	0.9	-	1.0	1.0	0.9	0.9
	Butter toffee	1.1	1.0	0.9	2.0	1.0	1.0	0.9	0.9
45	Total Weight	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Table VII: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising low levels of Water

	Ingredient	F 343 % w/w	F 344 % w/w	F 345 % w/w
50	Compound (1) sodium salt	4.4	4.4	4.4
	Polyethylene Glycol 400	76.3	71.3	66.3
	Propylene Glycol	5.4	5.4	5.4
	Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	5	5	10
55	Water, Purified	5	10	10
	Sucralose	1.9	1.9	1.9

36

(continued)

Ingredient	F 343 % w/w	F 344 % w/w	F 345 % w/w
Butter toffee	2.0	2.0	2.0
Total Weight	100.0	100.0	100.0

Table VIII: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising different Surfactants

Ingredient	F 170 % w/w	F 172 % w/w	F 340 % w/w
Compound (1) sodium salt	6	6	6.3
Polyethylene Glycol 400	49.6	49.6	42.8
Propylene Glycol	6.8	6.8	7.1
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	12.8	12.8	-
Cremophor EL	8.5	-	-
Cremophor RH 40	-	8.5	26.8
Water, Purified	12.8	12.8	13.4
Sucralose	1.7	1.7	1.8
Butter mint	0.9	0.9	0.9
Butter toffee	0.9	0.9	0.9
Total Weight	100.0	100.0	100.0

Table IX: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising amines

Ingredient	F 383 % w/w	F 382 % w/w
Compound (1) sodium salt	4.60	4.60
Polyethylene Glycol 400	54.6	54.3
Propylene Glycol	5.4	5.4
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	13.5	13.5
Water, Purified	17.9	17.9
Tris	0.2	0.4
Sucralose	1.9	1.9
Butter toffee	2.0	2.0
Total Weight	100.0	100.0

Example 7: Pharmaceutical Compositions of Compound (1) sodium salt.

[0051] The following ingredients in Table X were mixed to form a liquid formulation. A sample of 10 mL of such compositions were dispersed and agitated with 250 mL of Gastric fluid (pH1.2) for 1 hour. A sample of the resulting dispersion was measured either by static light scattering or alternatively by dynamic light scattering (known also as photon correlation spectroscopy or PCS). Visual observation and particle size results are shown in Table X.

Table X: Compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising different ratios of Vitamin E TPGS to DS

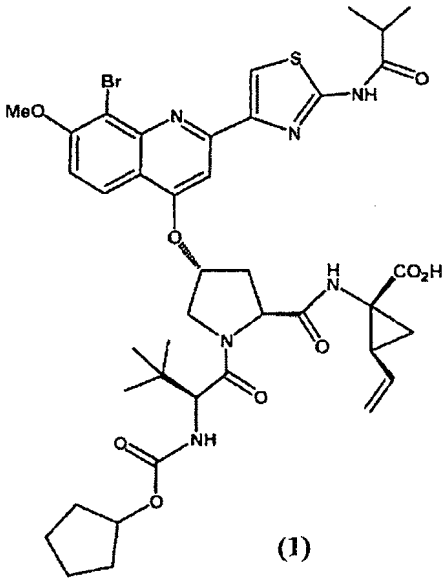
Ingredient	F 331 % w/w	F 332 % w/w	F 333 % w/w
Compound (1) sodium salt	4.4	4.4	4.4
Polyethylene Glycol 400	45.9	54.9	57.6

(continued)

Ingredient		F 331 % w/w	F 332 % w/w	F 333 % w/w
Propylene Glycol		5.4	5.4	5.4
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate		18.0	9.0	6.3
Water, Purified		22.4	22.4	22.4
Sucralose		1.9	1.9	1.9
Butter mint		-	-	-
Butter toffee		2.0	2.0	2.0
Total Weight		100.0	100	100.0
Dispersion 25x in Gastric fluid (pH 1.2)		Clear	Slightly turbid	Slightly turbid
Mean particle size measured by dynamic light scattering or PCS		0.064 μm	-	-
Mean particle size (measured by static light scattering)		-	19.21 μm	16.41 μm

Claims

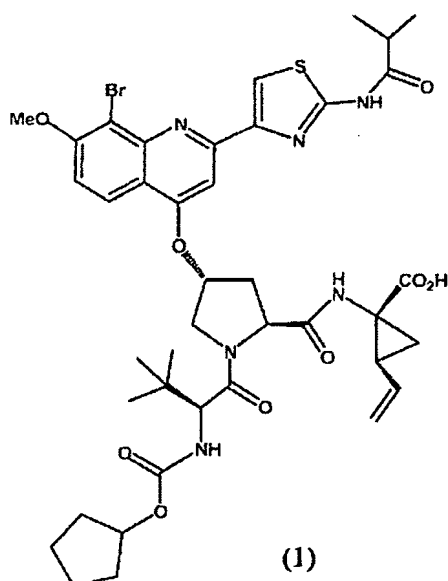
1. A liquid pharmaceutical composition which comprises:
- (a) less than or equal to 4.6% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



- (b) at least one 10% to 30% by weight of surfactant; and
- (c) at least one 60% to 90% by weight of a pharmaceutically acceptable solvent; wherein the weight ratio of surfactant to Compound (1) or pharmaceutically acceptable salt thereof is greater than or equal to 2.7;
- and wherein the composition is substantially free of lipid,
- and wherein the composition forms a clear dispersion having a mean particle size of less than 1 μm upon dilution in simulated gastric fluid.

2. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the surfactant has a hydrophilic/lipophilic balance of greater than 10.
3. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the surfactant is Vitamin E TPGS, a polyethoxylated castor oil, a polyoxyl hydrogenated castor oil, a polyoxyethylene sorbitan fatty ester, a caprylocaproyl macroglyceride or a mixture thereof.
4. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable solvent is propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, ethanol, triacetin, dimethyl isosorbide, glycofuro, propylene carbonate, water, dimethyl acetamide or mixtures thereof.
5. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the solvent is a mixture of water, polyethylene glycol having a mean molecular weight of greater than 300 but lower than 600 and propylene glycol.
6. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the pharmaceutical composition does not contain any lipid.
7. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the pharmaceutical composition is substantially free of propylene glycol.
8. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the pharmaceutical composition is substantially free of an amine.
9. A liquid pharmaceutical composition which comprises:

(a) less than or equal to 6.3% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;



- (b) at least one 10% to 30% by weight of surfactant; and
- (c) at least one 60% to 90% by weight of a pharmaceutically acceptable solvent;

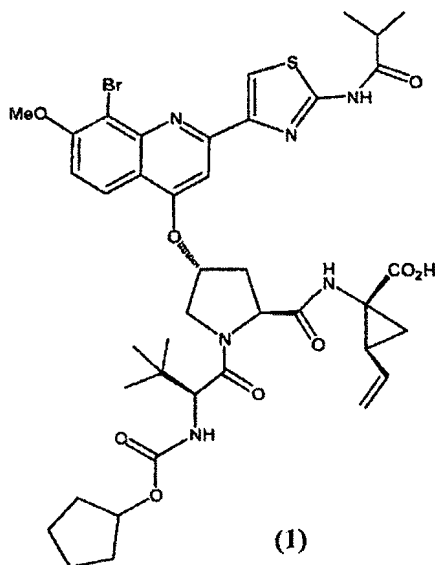
wherein the weight ratio of surfactant to Compound (1) or pharmaceutically acceptable salt thereof is greater than or equal to 4.3;
and wherein the composition is substantially free of lipid,
and wherein the composition forms a clear dispersion having a mean particle size of less than 1 μm upon dilution in simulated gastric fluid.

10. A pharmaceutical composition in accordance with claim 9, wherein the surfactant has a hydrophilic/lipophilic balance of greater than 10.
11. A pharmaceutical composition in accordance with claim 9, wherein the surfactant is Vitamin E TPGS, a polyethoxylated castor oil, a polyoxyl hydrogenated castor oil, a polyoxyethylene sorbitan fatty ester, a caprylocaproyl macroglyceride or a mixture thereof.
12. A pharmaceutical composition in accordance with claim 9, wherein the pharmaceutically acceptable solvent is propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, ethanol, triacetin, dimethyl isosorbide, glycofurool, propylene carbonate, water, dimethyl acetamide or mixtures thereof.
13. A pharmaceutical composition in accordance with claim 9, wherein the solvent is a mixture of water, polyethylene glycol having a mean molecular weight of greater than 300 but lower than 600 and propylene glycol.
14. A pharmaceutical composition in accordance with claim 9, wherein the pharmaceutical composition does not contain any lipid.
15. A pharmaceutical composition in accordance with claim 9, wherein the pharmaceutical composition is substantially free of propylene glycol.
16. A pharmaceutical composition in accordance with claim 9, wherein the pharmaceutical composition is substantially free of an amine.

Patentansprüche

1. Flüssige pharmazeutische Zusammensetzung, die umfasst:

(a) 4,6 Gew.-% oder weniger der Verbindung (1) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon:



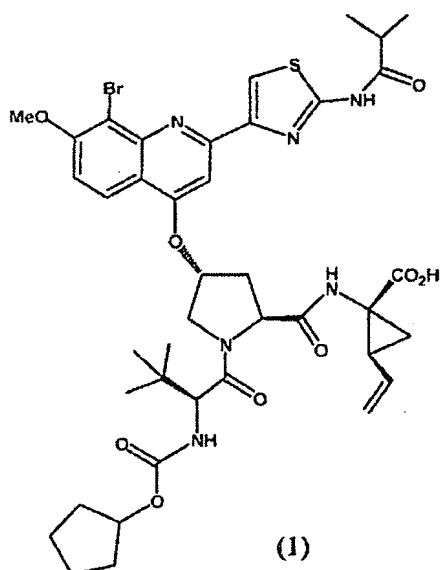
- (b) 10 Gew.-% bis 30 Gew.-% mindestens eines oberflächenaktiven Mittels; und
- (c) 60 Gew.-% bis 90 Gew.-% mindestens eines pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittels;

wobei das Gewichtsverhältnis des oberflächenaktiven Mittels zu Verbindung (1) oder des pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon 2,7 oder größer ist;
und wobei die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Lipid ist,

und wobei die Zusammensetzung eine klare Dispersion mit einer mittleren Partikelgröße von weniger als 1 µm nach der Verdünnung bzw. Lösung in simulierter Magenflüssigkeit bildet.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das oberflächenaktive Mittel einen HLB-Wert (hydrophilic/lipophilic balance) von größer 10 aufweist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das oberflächenaktive Mittel Vitamin E TPGS, ein polyethoxyliertes Castoröl, ein polyoxyl-hydriertes Castoröl, einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, ein Caprylocaproylmakroglycerid oder eine Mischung hiervon darstellt.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutisch akzeptable Lösungsmittel Propylenglykol, Polypropylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerin, Ethanol, Triacetin, Dimethylisosorbid, Glycofurol, Propylencarbonat, Wasser, Dimethylacetamid oder Mischungen hiervon darstellt.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel eine Mischung aus Wasser, Polyethylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht größer als 300 aber kleiner als 600 und Propylenglykol darstellt.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung keinerlei Lipid enthält.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Propylenglykol ist.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Amin ist.
9. Flüssige pharmazeutische Zusammensetzung, die umfasst:

(a) 6,3 Gew.-% oder weniger der Verbindung (1) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon:



- (b) 10 Gew.-% bis 30 Gew.-% mindestens eines oberflächenaktiven Mittels; und
- (c) 60 Gew.-% bis 90 Gew.-% mindestens eines pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittels;

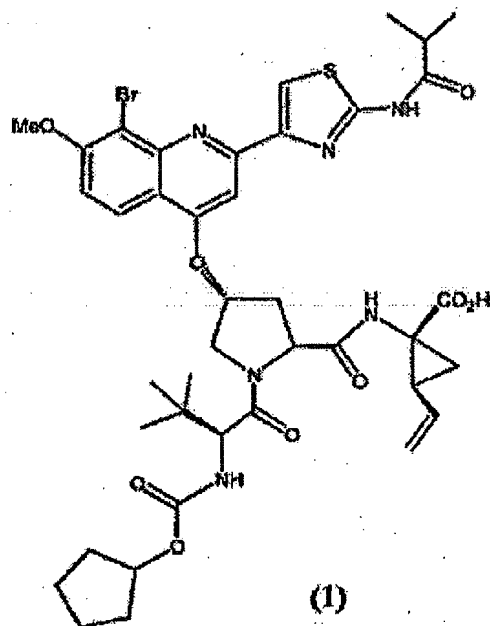
wobei das Gewichtsverhältnis des oberflächenaktiven Mittels zu Verbindung (1) oder des pharmazeutisch akzeptablen Salzes hiervon 4,3 oder größer ist;
und wobei die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Lipid ist,

und wobei die Zusammensetzung eine klare Dispersion mit einer mittleren Partikelgröße von weniger als 1 µm nach der Verdünnung bzw. Lösung in simulierter Magenflüssigkeit bildet.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei das oberflächenaktive Mittel einen HLB-Wert (hydrophilic/lipophilic balance) von größer 10 aufweist.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei das oberflächenaktive Mittel Vitamin E TPGS, ein polyethoxyliertes Castoröl, ein polyoxyl-hydriertes Castoröl, einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, ein Caprylocaproylmakrogolglycerid oder eine Mischung hiervon darstellt.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei das pharmazeutisch akzeptable Lösungsmittel Propylenglykol, Polypropylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerin, Ethanol, Triacetin, Dimethylisosorbid, Glycofurol, Propylencarbonat, Wasser, Dimethylacetamid oder Mischungen hiervon darstellt.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei das Lösungsmittel eine Mischung aus Wasser, Polyethylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht größer als 300 aber kleiner als 600 und Propylenglykol darstellt.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung keinerlei Lipid enthält.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Propylenglykol ist.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Amin ist.

Revendications

1. Composition pharmaceutique liquide qui comprend :
(a) moins de ou 4,6 % en poids de composé (1), ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :



57
79

- (b) au moins 10 % à 30 % en poids de surfactant ; et
(c) au moins 60 % à 90 % en poids d'un solvant pharmaceutiquement acceptable ;

5 dans laquelle le rapport pondéral du surfactant sur le composé (1) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est supérieur ou égal à 2,7 ;
et dans laquelle la composition est sensiblement dépourvue de lipide,
et dans laquelle la composition forme une dispersion transparente présentant une taille de particule moyenne inférieure à 1 μ m après dilution dans un liquide gastrique simulé.

10 2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le surfactant présente une balance hydrophile/lipophile supérieure à 10.

3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le surfactant est la vitamine E-TPGS, une huile de ricin polyéthoxylée, une huile de ricin polyoxylée hydrogénée, un ester gras de polyoxyéthylène sorbitane, un caprylocaproyl-macrogol-glycéride ou un mélange de ceux-ci.

15 4. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le solvant pharmaceutiquement acceptable est le propylène glycol, le polypropylène glycol, le polyéthylène glycol, le glycérol, l'éthanol, la triacétine, l'isosorbide de diméthyle, le glycofurol, le carbonate de propylène, l'eau, le diméthylacétamide ou des mélanges de ceux-ci.

20 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le solvant est un mélange d'eau, de polyéthylène glycol présentant une masse moléculaire moyenne supérieure à 300 mais inférieure à 600 et de propylène glycol.

25 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle la composition pharmaceutique ne contient aucun lipide.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle la composition pharmaceutique est sensiblement dépourvue de propylène glycol.

30 8. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle la composition pharmaceutique est sensiblement dépourvue d'amine.

9. Composition pharmaceutique liquide qui comprend :

35 (a) moins de ou 6,3 % en poids de composé (1), ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :

40

45

50

55

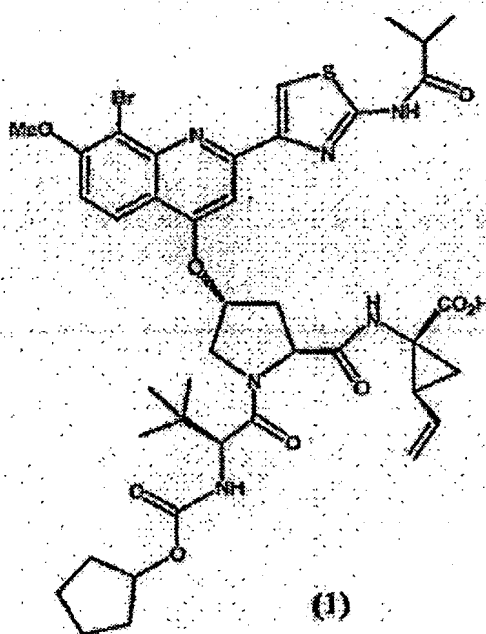
5

10

15

20

25



30

35

40

45

50

55

- (b) au moins 10 % à 30 % en poids de surfactant ; et
(c) au moins 60 % à 90 % en poids d'un solvant pharmaceutiquement acceptable ;
- dans laquelle le rapport pondéral du surfactant sur le composé (1) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est supérieur ou égal à 4,3 ;
et dans laquelle la composition est sensiblement dépourvue de lipide,
et dans laquelle la composition forme une dispersion transparente présentant une taille de particule moyenne inférieure à 1 μm après dilution dans un liquide gastrique simulé.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle le surfactant présente une balance hydrophile/lipophile supérieure à 10.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle le surfactant est la vitamine E-TPGS, une huile de ricin polyéthoxylée, une huile de ricin polyoxylée hydrogénée, un ester gras de polyoxyéthylène sorbitane, un caprylocaproyl-macrogol-glycérade ou un mélange de ceux-ci.
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle le solvant pharmaceutiquement acceptable est le propylène glycol, le polypropylène glycol, le polyéthylène glycol, le glycérol, l'éthanol, la triacétine, l'isosorbide de diméthyle, le glycofurol, le carbonate de propylène, l'eau, le diméthylacétamide ou des mélanges de ceux-ci.
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle le solvant est un mélange d'eau, de polyéthylène glycol présentant une masse moléculaire moyenne supérieure à 300 mais inférieure à 600 et de propylène glycol.
14. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle la composition pharmaceutique ne contient aucun lipide.
15. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle la composition pharmaceutique est sensiblement dépourvue de propylène glycol.
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle la composition pharmaceutique est sensiblement dépourvue d'amine.

28
u0

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- US 6323180 B [0002]
- US 7514557 B [0002]
- US 7585845 B [0002] [0042]
- US 6531139 B [0004] [0005]
- WO 9906024 A [0004] [0005]
- US 6121313 A [0005]
- WO 9906043 A [0005]
- US 6231887 B [0006]
- WO 9906044 A [0006]
- US 6555558 B [0007]
- WO 0236110 A [0007]
- US 6193985 B [0010]
- WO 9531217 A [0010]
- WO 9636316 A [0011]
- US 6730679 B [0012]
- WO 9735587 A [0012]

Non-patent literature cited in the description

- SOKOL R. J. *The Lancet*, 1991, vol. 338, 212-214 [0009]
- YU et al. *Pharm Res.*, December 1999, vol. 16 (12), 1812-7 [0012]