

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082167- -00001-0000

Fecha: 2011-07-26 17:16:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 10

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN PROFÁRMACO INHIBIDOR DE POLIMERASA DE HCV".-Clase A61K 9/20.-Expediente número 11-082.167.-

1. Me refiero a mi Solicitud de Patente de Invención radicada ante ese Despacho el 30 de Junio de 2011.
2. Atentamente me permito presentar a ese Despacho el Reporte de Búsqueda Internacional, cuya forma es la PCT/ISA/210 para la solicitud internacional PCT/EP2010/050182. Adicionalmente, informamos el cambio de título que la Oficina Internacional ha registrado para la solicitud de la referencia. El título indicado en el mencionado documento es:

"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN PROFÁRMACO INHIBIDOR DE POLIMERASA DE HCV"

3. Por lo anterior, anexo me permito presentar:
 - (a) Nuevo extracto de la Solicitud en sus dos formas para su publicación y Tarjeta de Propietario, **que reemplazan los originalmente presentados**, en los cuales se ha registrado la modificación del título anteriormente mencionada; y
 - (b) Nueva página del resumen-objeto y finalidad de la invención y página 2 de la descripción en las cuales se ha realizado la modificación anteriormente mencionada.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 25249 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/050182	International filing date (day/month/year) 11/01/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/01/2009
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING A HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/050182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K31/513
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/065829 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; PHARMASSET INC [US]; CHUN BYOUNG-KWON [US]; CL) 14 June 2007 (2007-06-14) cited in the application page 1, line 1 - line 11 page 11, line 24 - page 15, line 28 page 24, line 25 - page 26, line 17 examples 2, 5, 8 claims 1-5, 9, 10 -----	1-24
A	US 2007/202175 A1 (AHMED HASHIM A [US] ET AL) 30 August 2007 (2007-08-30) paragraph [0002] paragraph [0007] paragraph [0013] paragraph [0023] - paragraph [0026] claims 1, 2, 8-11 ----- -/-	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2011

Date of mailing of the international search report

17/06/2011

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

González Ferreiro, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/050182

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE FRANCESCO ET MIGLIACCIO: "Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C", NATURE, vol. 436, 18 August 2005 (2005-08-18), pages 953-960, XP002635205, DOI: 10.1038/nature04080 page 953, column 2, paragraph 1 NS5B polymerase inhibitors; page 955; figure 2 -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/050182

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007065829	A1	14-06-2007	AR 056850 A1 24-10-2007
			AU 2006324098 A1 14-06-2007
			CA 2632626 A1 14-06-2007
			CN 101336247 A 31-12-2008
			EC SP088518 A 29-09-2008
			EP 1957510 A1 20-08-2008
			JP 2009518354 T 07-05-2009
			KR 20080079671 A 01-09-2008
			PE 11312007 A1 30-11-2007
			UY 30004 A1 29-06-2007
			ZA 200804958 A 27-05-2009

US 2007202175	A1	30-08-2007	NONE

(21) No. de solicitud:	11-082.167	(51) Int Cl:	A61K 9/20
(22) Fecha de solicitud:	30-06-11	(71) Solicitante(s):	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/145,999	(32) Fecha 21-01-09	(33) País US
			(72) Inventor(es): CHATTERJI, Ashish; DESAI, Dipen; SANDHU, Harpreet K. y SHAH, Navnit Hargovindas.
			(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	21-08-11	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha:	29-07-10
Fecha de presentación de la solicitud:	11-01-10	No. publicación:	WO 2010/084041 A2
No. de solicitud:	PCT/EP2010/050182		
(54) Titulo: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN PROFÁRMACO INHIBIDOR DE POLIMERASA DE HCV"			

Resumen - Reivindicación(es):

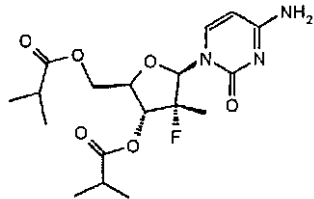
Sector: Preparaciones medicinales caracterizadas por una forma fisica especial, particularmente píldoras, pastillas o tabletas y que contienen ingredientes activos orgánicos de tipo pirimidina, particularmente con grupos oxo unidos directamente al anillo heterocíclico, por ejemplo, citosina.

Resumen.-

La presente invención proporciona nuevas formulaciones de (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico e hidroxipropilcelulosa que proporcionan una elevada densidad aparente y un tamaño de gránulo reducido más adecuados para una compresión y flujo mejorados, buena compresión, y perfiles de disolución rápida.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud: 11-082.167	(22) Fecha de solicitud: 30-06-11		
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): CHATTERJI, Ashish; DESAI, Dipen; SANDHU, Harpreet K. y SHAH, Navnit Hargovindas.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i> 61/145,999	(32) <i>Fecha</i> 21-01-09	(33) <i>País</i> US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-08-11		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11-01-10 No. de solicitud: PCT/EP2010/050182		Fecha: 29-07-10 No. publicación: WO 2010/084041 A2	
(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN PROFÁRMACO INHIBIDOR DE POLIMERASA DE HCV			

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) No. de solicitud: 11-082.167		(22) Fecha de solicitud: 30-06-11	
(51) Clasificación Internacional: A61K 9/20			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): CHATTERJI, Ashish; DESAI, Dipen; SANDHU, Harpreet K. y SHAH, Navnit Hargovindas.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	61/145,999	21-01-09	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-08-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 29-07-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 11-01-10		No. Publicación : WO 2010/084041 A2	
No. de solicitud: PCT/EP2010/050182			
(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN PROFÁRMACO INHIBIDOR DE POLIMERASA DE HCV			
(57) Resumen - Reivindicación(es):			
Sector: Preparaciones medicinales caracterizadas por una forma física especial, particularmente píldoras, pastillas o tabletas y que contienen ingredientes activos orgánicos de tipo pirimidina, particularmente con grupos oxo unidos directamente al anillo heterocíclico, por ejemplo, citosina. Resumen.- La presente invención proporciona nuevas formulaciones de (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloimetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico e hidroxipropilcelulosa que proporcionan una elevada densidad aparente y un tamaño de gránulo reducido más adecuados para una compresión y flujo mejorados, buena compresión, y perfiles de disolución rápida.			



1

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN
PROFÁRMACO INHIBIDOR DE POLIMERASA DE HCV**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevas formulaciones de (2R,3R,4R,5R)-5-
(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloimetil-4-metil-tetrahidro-
10 furán-3-il éster de ácido isobutírico e hidroxipropilcelulosa que proporcionan una
elevada densidad aparente y un tamaño de gránulo reducido más adecuados
para una compresión y flujo mejorados, buena compresión, y perfiles de
disolución rápida.

15

SECTOR: Preparaciones medicinales caracterizadas por una forma física
especial, particularmente píldoras, pastillas o tabletas y que contienen
20 ingredientes activos orgánicos de tipo pirimidina, particularmente con grupos
oxo unidos directamente al anillo heterocíclico, por ejemplo, citosina.

25

30

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN PROFÁRMACO INHIBIDOR DE POLIMERASA DE HCV

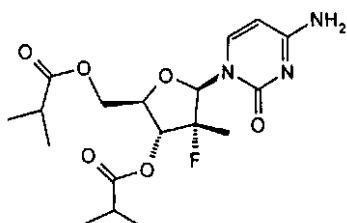
5

La presente invención proporciona nuevas formulaciones de (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahydro-furán-3-il éster de ácido isobutírico e hidroxipropilcelulosa que proporcionan una elevada densidad aparente y un tamaño de gránulo reducido más adecuados para una compresión y flujo mejorados y para perfiles de disolución rápida.

10

El (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahydro-furán-3-il éster de ácido isobutírico (compuesto 1) es un profármaco inhibidor de la polimerasa del virus de la hepatitis C (VHC). El compuesto 1 puede prepararse tal como se describe en la patente WO nº 2007/065829. El virus de la hepatitis C es una enfermedad infecciosa transmitida por la sangre que afecta al hígado. La infección con frecuencia es asintomática, aunque, tras establecerse, la infección crónica puede provocar la inflamación del hígado (hepatitis crónica). No se encuentra disponible ninguna vacuna contra el virus de la hepatitis C.

20



Compuesto 1

Se está evaluando clínicamente el compuesto 1 para el tratamiento de la infección hepática causada por el virus de la hepatitis C. La dosis diaria estimada es de 1 a 2 g, requiriendo que el producto farmacéutico presente una carga de fármaco elevada para conseguir el mejor régimen de tratamiento para el paciente. El compuesto 1 es una base débil con una pKa de 3,5, requiriendo de esta manera que el producto farmacéutico presente un perfil de liberación inmediata (IR) para superar las limitaciones de solubilidad dependiente del pH

30