



No. 11-082167-00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:55:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

11-82167

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE
RENDIMIENTO DE PRODUCTO Y CUMPLIMIENTO
DEL PACIENTE SUPERIORES”.**51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 9/20**71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**DOMICILIO **BASILEA, SUIZA**74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

30 JUN 2011

(FORMA P 10)

91-08-2011

no ex

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082167- -00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:55:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: CHATTERJI, Ashish; DESAI, Dipen; SANDHU, Harpreet K. y SHAH, Navnit Hargovindas. Dirección: 7 Prescott Road, East Brunswick, New Jersey 08816; 202 Altaview Court, Whippany, New Jersey 07981; 73 Manger Road, West Orange, New Jersey 07052 y 203 Beverly Hill Road, Clifton, New Jersey 07012. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2010/050182</u> Fecha: <u>11/01/10</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/084041 A2</u> Fecha: <u>29/07/10</u>			
⑥ Título (54) "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE RENDIMIENTO DE PRODUCTO Y CUMPLIMIENTO DEL PACIENTE SUPERIORES"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/20</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 21/01/09	(31) Número de Solicitud 61/145,999
⑨ Comprobante de Pago No. <u>11-0059645</u> Fecha: <u>20 de Junio de 2011</u>			

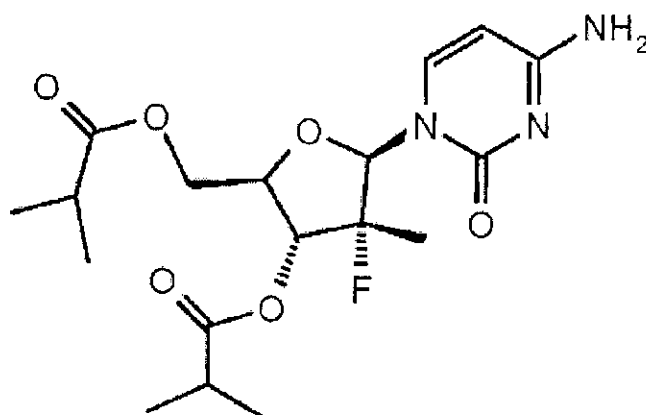
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda Internacional.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



1

⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059645

Bogotá D.C., Junio 20 de 2011 - 18:02:31

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA S.A.

NI 8.300.221.455

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999863	20/06/2011	22.448.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC. SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082167- -00000-0000

Fecha: 2011-06-30 16:55:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

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

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

Junio 20 de 2011 - 18:02:44

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

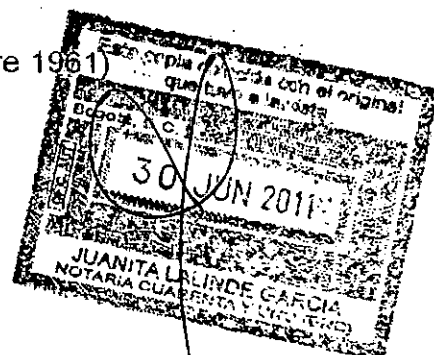
10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia



Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

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

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

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

Dado y firmado



The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

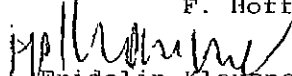
domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

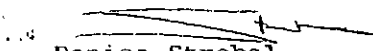
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

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

Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

En el 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strehle, quienes conozco y de quienes consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

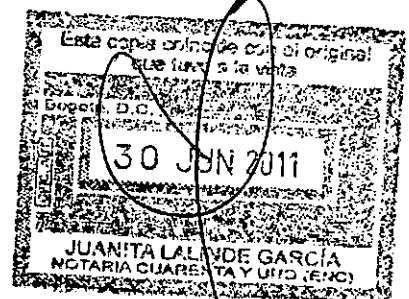
Notary Public (Notario Público).

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. — No. 20



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strehle came both Swiss citizens and Swiss resident to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuster

3. in his/her function as Att. Notar

4. and certified by the seal of the Gemeinde

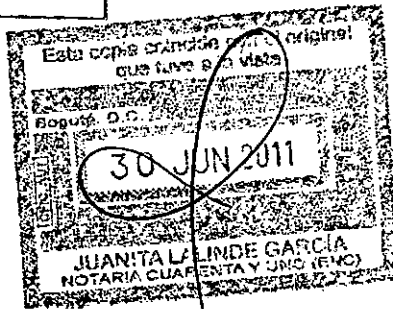
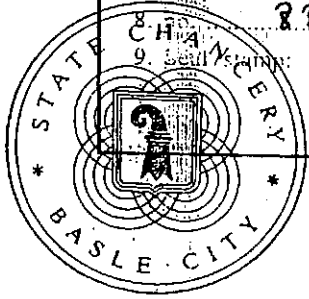
Certified **18. Aug. 2004**

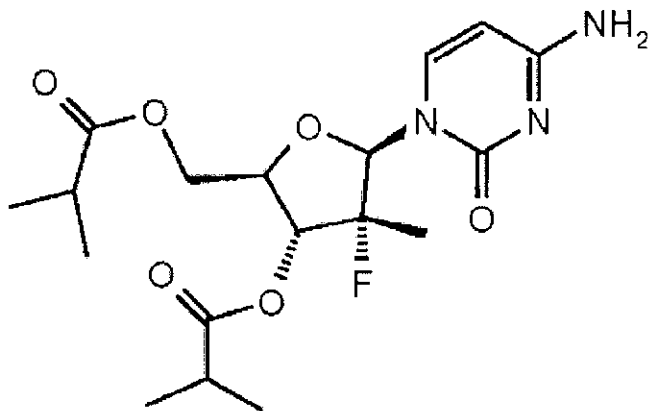
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. CHA **8835 / 13 976**

9. Seal/Stamp: 10. Signature: [Signature]





1

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(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) Título: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE RENDIMIENTO DE PRODUCTO Y CUMPLIMIENTO DEL PACIENTE SUPERIORES"			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Preparaciones medicinales caracterizadas por una forma fisica especial, particularmente pildoras, pastillas o tabletas y que contienen ingredientes activos orgánicos de tipo pirimidina, particularmente con grupos oxo unidos directamente al anillo heterociclico, 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 ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(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)

País

61/145,999

21-01-09

US

(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) Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE RENDIMIENTO DE PRODUCTO Y CUMPLIMIENTO DEL PACIENTE SUPERIORES.**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud: (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) País
	61/145,999	21-01-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-08-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

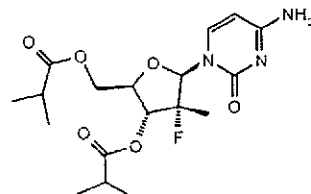
Fecha de presentación de la solicitud: 11-01-10

No. de solicitud: **PCT/EP2010/050182**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **29-07-10**

No. Publicación: **WO 2010/084041 A2**



I

(54) Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE RENDIMIENTO DE PRODUCTO Y CUMPLIMIENTO DEL PACIENTE SUPERIORES.**

(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-isobutirilo-ximetil-4-metil-tetrahydro-furán-3-il éster de ácido isobutírico y 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.

(43) International Publication Date
29 July 2010 (29.07.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/084041 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2010/050182
- (22) International Filing Date:
11 January 2010 (11.01.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/145,999 21 January 2009 (21.01.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CHATTERJI, Ashish [US/US]; 7 Prescott Road, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). DESAI, Dipen [IN/US]; 202 Aitaview Court, Whippany, New Jersey 07981 (US). SANDHU, Harpreet K. [US/US]; 73 Manger Road, West Orange, New Jersey 07052 (US). SHAH, Navnit Hargovindas [US/US]; 203 Beverly Hill Road, Clifton, New Jersey 07012 (US).
- (74) Agent: KJELLSAA-BERGER, Hanny; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

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

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))



WO 2010/084041 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WITH SUPERIOR PRODUCT PERFORMANCE AND PATIENT COMPLIANCE

(57) Abstract: The present invention provides novel formulations of isobutyric acid (2R,3R,4R,5R)- 5-(4-amino-2-oxo-2H-pyrimidin-1-yl)-4-fluoro-2-isobutyryloxymethyl-4-methyl-tetrahydro-furan-3-yl ester) and hydroxypropylcellulose that provide high bulk density, low particle size better suited for improved compression and flow, good compression, and fast dissolution profiles.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

17.9.2011

International application No.
PCT/EP2010/050182

International filing date (day/month/year)
11.01.2010

Priority date (day/month/year)
21.01.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/20 A61K31/513

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

González Ferreiro, M
Telephone No. +31 70 340-8028



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2010/050182

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established 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)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2010/050182

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Cited documents

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2007/065829 A1 (HOFFMANN LA ROCHE; PHARMASSET INC),
cited in the application, 14 June 2007
- D2 US 2007/202175 A1 (AHMED ET AL) 30 August 2007
- D3 DE FRANCESCO ET MIGLIACCIO: "Challenges and successes in
developing new therapies for hepatitis C", NATURE, vol. 436, pages
953-960, XP002635205, DOI: 10.1038, 18 August 2005

Patentability

Claim 22 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Patentability, in particular novelty and inventive step, of claim 22 has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the compound/composition.

Novelty

Claim 24 is a so called omnibus claim and does not meet the requirements of Article 6 and Rule 6.2a PCT (see below under item VIII for reasoned statement). In the following claim 24 is discussed in as far as it can be considered to cover the same subject-matter as claims 1-23, i.e. as if its scope was identical to that of independent claim 1.

Document D1 discloses acylated pyrimidine nucleosides which are prodrugs of an inhibitor of hepatitis C virus RNA-dependent RNA viral polymerase, such as isobutyric acid (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pyrimidin-1-yl)-4-fluoro-3-isobutyryloxy-4-methyl-tetrahydro-furan-2-yl methyl ester (cf. p. 1 lines 1-2, example 2).

Pharmaceutical compositions are provided comprising the compounds of D1 admixed with at least one pharmaceutical acceptable carrier, diluent or excipient (cf. p. 15 lines 26-28).

Document D2 relates to a pharmaceutical composition comprising a solid dispersion prepared by hot melt extrusion of isobutyric acid (2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pyrimidin-1-yl)-2-azido-3,4-bis-iso-butyryloxy-tetrahydro-furan-3-yl methyl ester hydrochloride salt and a PEG/polypropylene glycol (PPG) block copolymer useful in the therapy of hepatitis C virus (cf. paragraphs 0002, 0013).

Document D3 reviews the progress in the identification of new targets towards the treatment of chronic hepatitis C virus infection, including selective inhibitors of the NS5B viral polymerase such as nucleoside analogues (cf. p. 953 column 2 paragraphs 1, 2 figure 2).

The subject-matter of independent claims 1 and 22 differs from D1, D2 and D3 in the presence of hydroxypropylcellulose in the formulation. Additionally, the subject-matter of claims 1 and 22 differs from D2 and D3 in the selection of the active ingredient. Therefore, the subject-matter of claims 1-24 of the present application is new in the meaning of Article 33(2) PCT.

Inventive step

Document D1 is considered as the closest prior art to the subject-matter of the present application.

D1 deals with acylated pyrimidine nucleosides prodrugs which are inhibitors of HCV replication and which provide improved drug absorption when administered orally (cf. p. 1 lines 8-11). Solid form preparations of the prodrugs of D1 include tablets and dispersible granules in which the active component is mixed with the carrier having the necessary binding capacity in suitable proportions and compacted in the shape and size desired (cf. p. 26 lines 5-12).

The subject-matter of **independent claim 1** of the present application differs from D1 in that hydroxypropylcellulose is present in the pharmaceutical composition and in the percentage composition of the active principle and excipients.

The technical effect of these differences is to obtain superior densification properties for low bulk density drugs with reasonable granule growth.

Therefore, in view of D1, the objective technical problem underlying the present application can be considered as to provide a pharmaceutical composition of a hepatitis C virus polymerase inhibitor prodrug with improved compression and flow and fast dissolution profiles.

From D1 it is known the use of several solid carriers such as methylcellulose or sodium carboxymethylcellulose among other excipients to form solid form preparations (cf. p. 26 lines 12-17). In D1, a typical preparation will contain from 5% to 95% of active compound (cf. p. 25 lines 11-12). There is no hint for the skill person starting from D1, to try an amount from 1%w/w to 4%w/w of hydroxypropylcellulose as binding agent to obtain granules of the active compound with adequate density and particle size arriving to the subject-matter of claim 1. Consequently, the subject-matter of claim 1 involves an inventive step (Article 33(3) PCT).

Claims 2-24 depend on or refer to claim 1 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to inventive step.

Industrial Applicability

The subject-matter of claims 1-24 is considered to meet the requirements of industrial applicability, therefore the present application meets the criteria of Article 33(4) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The term "about" used in connection with ranges in claims 1-5 and 18 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.

Claim 24 is an omnibus claim which relies on references to the description in respect to all its technical features and therefore contravenes the requirements of Article 6 in conjunction with rule 6.2a PCT. The vague and imprecise statement "the invention as hereinbefore described" in claim 24 leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear. This statement should therefore be amended to remove this inconsistency.

The vague and imprecise statement in the description on page 23 lines 7-12 implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in a lack of clarity of the claims (Article 6 PCT) when the description is used to interpret the claims. This statement should therefore be amended to remove this inconsistency.

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE RENDIMIENTO DE PRODUCTO Y
CUMPLIMIENTO DEL PACIENTE SUPERIORES**

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 con el anillo heterocíclico, por ejemplo, citosina.

25

30

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE RENDIMIENTO DE PRODUCTO Y CUMPLIMIENTO DEL PACIENTE SUPERIORES

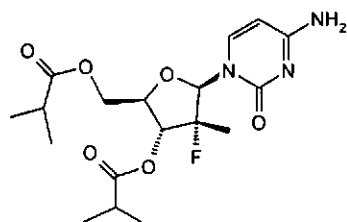
5

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-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 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-tetrahidro-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

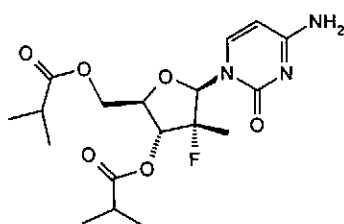
30

(ver la figura 1). Tal como se muestra en la figura 1, la solubilidad del fármaco cae drásticamente a $\text{pH} > 4$, sugiriendo que la absorción del fármaco podría encontrarse limitada por la tasa de disolución a pH s fisiológicamente relevantes. La dosis elevada y la necesidad de un perfil de liberación inmediata se complican adicionalmente por la reducida densidad aparente de la sustancia farmacológica ($0,04$ a $0,3 \text{ g/cm}^3$). Las tecnologías convencionales de fabricación que hacen uso de excipientes de utilización común requieren la utilización de múltiples etapas de densificación, así como de cantidades elevadas de excipientes, tales como ligantes. Además del procedimiento multietapa de fabricación, la elevada utilización de ligante presenta un impacto negativo sobre la disolución del producto, resultando en una biodisponibilidad más baja.

La disponibilidad de productos farmacéuticos que puedan fabricarse comercialmente y que proporcionen el mejor modo de tratamiento para el paciente es un componente crucial del proceso de desarrollo de un fármaco. La seguridad, eficacia y aceptabilidad del fármaco pueden resultar significativamente influidas por la selección de la forma de dosificación, que depende de la dosis y de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas del agente terapéuticamente activo. La utilización de las tecnologías de fabricación apropiadas y de excipientes farmacéuticamente aceptables puede resolver muchos problemas comunes en dichos compuestos. Por ejemplo, entre los enfoques utilizados con frecuencia para resolver los problemas biofarmacéuticos se incluyen tecnologías tales como la reducción del tamaño de partícula, la disolución en lípidos, la conversión a dispersiones sólidas o la utilización de formas amorfas. De manera similar, existen enfoques bien establecidos para controlar las malas propiedades de los particulados, por ejemplo las propiedades de flujo y de compactación, mediante la mezcla con excipientes y su procesamiento, por ejemplo mediante granulación y mediante la separación por tamaño de las partículas. Algunas tecnologías de fabricación tales como la granulación (seca/húmeda), la granulación en lecho fluido y la granulación de alto cizallamiento son enfoques utilizados comúnmente para resolver las dificultades de fabricación relacionadas con el flujo, la uniformidad del contenido y la compresión. De manera similar, se dispone de muchas

tecnologías para resolver propiedades biofarmacéuticas pobres de los compuestos. Aunque se encuentran disponibles muchas tecnologías para resolver dichos problemas, la combinación de estos retos, tales como la dosis, la solubilidad y las propiedades fisicoquímicas pobres, puede comportar dificultades insuperables durante el desarrollo de productos adecuados. Por consiguiente, con frecuencia se utilizan nuevos enfoques para formular dichos productos, para conseguir resultados óptimos con respecto a la fabricabilidad, estabilidad, biodisponibilidad y comodidad para el paciente.

- 10 La presente invención proporciona una composición que comprende el compuesto 1, proporcionado a continuación:



1

- presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50% p/p y aproximadamente 95% p/p, hidroxipropilcelulosa presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% p/p y aproximadamente 4% p/p, y por lo menos un excipiente presente en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 49% p/p. El excipiente puede seleccionarse de entre el grupo que consiste de adyuvantes de compresión, desintegrantes, glidantes, lubricantes, agentes de recubrimiento con película y mezclas de los mismos.

La figura 1 proporciona un gráfico que ilustra el perfil de solubilidad según el pH del compuesto 1 a temperatura ambiente.

- 25 La figura 2 proporciona un gráfico que ilustra el efecto del tipo de ligante y de su concentración sobre la densidad aparente de gránulos de compuesto 1.

La figura 3 proporciona un gráfico que ilustra el efecto del tipo de ligante y de su concentración sobre los perfiles de compresión de compuesto 1.

La figura 4 proporciona un gráfico que ilustra el efecto del tipo de ligante y de su concentración sobre el perfil de disolución *in vitro* (aparato USP II, 37°C, 50 rpm en 1.000 ml de HCl 0,005 N) de compuesto 1.

- 5 La figura 5 proporciona un gráfico que ilustra el efecto del grado de la hidroxipropilcelulosa sobre el tamaño acumulativo de gránulo, medido utilizando un tamiz acústico ATM con la amplitud fijada a 6 durante 7 minutos, del compuesto 1.
- 10 La figura 6 proporciona un gráfico que ilustra el efecto de diferentes grados de hidroxipropilcelulosa sobre los perfiles de compresión, medidos utilizando un simulador de compactación Presstor® que simulaba Fette 2090 a 50 rpm, de compuesto 1.
- 15 La figura 7 proporciona un gráfico que ilustra el efecto de diferentes grados de hidroxipropilcelulosa sobre los perfiles de disolución de compuesto 1.

La figura 8 proporciona un gráfico que ilustra el efecto del método de adición de ligante sobre los perfiles de disolución de compuesto 1.

20

La presente invención proporciona formulaciones de compuesto 1 con hidroxipropilcelulosa (HPC) como ligante que resuelven muchos problemas no deseables asociados al procesamiento y comportamiento del compuesto 1 y permiten la fabricación de formas de dosificación cómodas para el paciente.

- 25 Las características clave de la presente invención son: (a) la utilización de hidroxipropilcelulosa como ligante al nivel de entre 1% y 4% p/p, (b) la carga de compuesto 1 al nivel de entre 50% y 95% p/p en el producto final, (c) la utilización de hidroxipropilcelulosa como agente activo en superficie, (d) una composición global y un procedimiento de preparación de la forma de
- 30 dosificación final, (e) un perfil de disolución que proporciona un 80% de liberación de la unidad de dosificación del compuesto 1 en menos de 45 minutos, y (f) una biodisponibilidad mejorada del compuesto 1 en comparación con formulaciones preparadas utilizando métodos alternativos. El desarrollo de formas de dosificación adecuadas de compuesto 1 requiere la utilización de

excipientes altamente funcionales que puedan proporcionar los atributos anteriormente indicados del compuesto 1 a niveles bajos de utilización. Se requieren ligantes convencionales al nivel de entre 5% y 10% p/p con el fin de proporcionar una densificación adecuada del compuesto 1, reduciendo de esta
5 manera la carga farmacológica de compuesto 1 en el producto final. Inesperadamente, para el compuesto 1, se encontró que la hidroxipropilcelulosa proporcionaba la densidad de gránulos requerida con un nivel de ligante de tan sólo 1% a 4% p/p.

10 Tal como se utiliza en la presente invención, los términos y expresiones siguientes presentan los significados proporcionados a continuación.

El término "API" se refiere al ingrediente farmacéutico activo.

15 El término "excipientes" se refiere a una sustancia inactiva utilizada como portador para un ingrediente farmacéutico activo. Pueden utilizarse excipientes como adyuvantes de absorción del ingrediente farmacéutico activo, como agentes volumétricos de las formulaciones para ayudar en el procedimiento de fabricación, o como adyuvantes de estabilización del ingrediente farmacéutico
20 activo. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos se incluyen antiadherentes, ligantes, recubrimientos, desintegrantes, rellenos/diluyentes, saborizantes y colorantes, glidantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y edulcorantes.

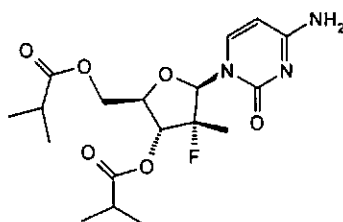
La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como portador, excipiente, etc.
25 farmacéuticamente aceptable, se refiere a que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto en el que se administra el compuesto particular.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de
30 ácido convencionales o sales de adición de base que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se forman a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados. Entre las sales de adición de ácido de muestra se incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos, tales como ácido hidroc্লórico, ácido hidrobromico, ácido

hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Entre las sales
5 de adición de base de muestra se incluyen aquéllas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para formar una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener mejores estabilidad física
10 y química, higroscopicidad y solubilidad de los compuestos. Ver, por ejemplo, H. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6ª edición, 1995), páginas 196 y 1456-1457.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que experimentan
15 transformación antes de mostrar sus efectos farmacológicos. La modificación química de los fármacos para superar problemas farmacéuticos también se ha denominado "latenciación de fármaco". La latenciación de fármaco es la modificación química de un compuesto biológicamente activo para formar un nuevo compuesto, que tras el ataque enzimático *in vivo* liberará el compuesto
20 parental. Las alteraciones químicas del compuesto parental son suficientes para que la modificación de las propiedades fisicoquímicas afecte a la absorción, distribución y metabolismo enzimático. La definición de latenciación de fármaco también se ha extendido para incluir la regeneración no enzimática del compuesto parental. La regeneración tiene lugar como consecuencia de
25 reacciones hidrolíticas, disociativas y otras reacciones no necesariamente mediadas por enzimas. Los términos profármaco, fármaco latenciado y derivados bioreversibles se utilizan intercambiamente. Se infiere que la latenciación implica un elemento de retardo temporal o componente temporal implicado en la regeneración de la molécula parental bioactiva *in vivo*. El
30 término profármaco es general en el aspecto de que incluye derivados latenciados de fármaco, así como aquellas sustancias que se convierten, tras su administración, en la sustancia que se combina con los receptores. El término profármaco es un término genérico para agentes que experimentan biotransformación antes de mostrar sus actividades farmacológicas.

La presente invención proporciona composiciones que comprenden el compuesto 1, indicado a continuación:



5 **1**

presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50% p/p y aproximadamente 95% p/p, hidroxipropilcelulosa presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% p/p y aproximadamente 4% p/p, y por lo menos un excipiente presente en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 49% p/p. El excipiente puede seleccionarse de entre el grupo que consiste de adyuvantes de compresión, desintegrantes, glidantes, lubricantes, agentes de recubrimiento con película y mezclas de los mismos.

Tal como se ha expuesto anteriormente, el compuesto 1 puede encontrarse presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50% p/p y aproximadamente 95% p/p, preferentemente entre aproximadamente 60% p/p y aproximadamente 90% p/p, más preferentemente entre aproximadamente 70% p/p y aproximadamente 85% p/p, y más preferentemente entre aproximadamente 75% p/p y aproximadamente 80% p/p.

20

La hidroxipropilcelulosa puede encontrarse presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% p/p y aproximadamente 4% p/p, preferentemente entre aproximadamente 2% p/p y aproximadamente 3% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 2,5% p/p.

25

La hidroxipropilcelulosa (HPC) es un éter de celulosa no iónico soluble en agua formado mediante la reacción de la celulosa con óxido de propileno. Es soluble en muchos solventes orgánicos polares y en agua a menos de 38°C, aunque es insoluble en agua a más de 45°C. Presenta propiedades de formación de película, aunque proporciona flexibilidad y adhesión sin plastificadores debido a

30

las bajas tensiones superficial e interfacial de las soluciones. Presenta propiedades espesantes y estabilizantes y se encuentra disponible en un amplio abanico de viscosidades y pesos moleculares.

5 Preferentemente, las composiciones de la presente invención se presentan en forma de tableta. Una tableta es una mezcla de un ingrediente farmacéutico activo y excipientes (ingredientes inactivos), habitualmente en forma de polvos, comprimida o compactada formando un sólido. Entre los excipientes pueden
10 incluirse ligantes (para ayudar a mantener la unidad de la tableta), adyuvantes de compresión, desintegrantes (para garantizar que la tableta se desintegra en el tracto digestivo), glidantes (adyuvantes de flujo), lubricantes (para garantizar el tableteo eficiente) y agentes formadores de película (para ocultar el sabor de los componentes de la tableta, para que la tableta sea más suave y fácil de deglutir, y para que sea más resistente al ambiente, extendiendo su vida de
15 almacenamiento). La tableta comprimida es la forma de dosificación más popular para un ingrediente farmacéutico activo. En el procedimiento de tableteo, resulta importante que todos los ingredientes se encuentren en estado bastante seco, en polvo o granular, de tamaño de partícula bastante uniforme y de flujo libre. Los polvos de tamaños mixtos de partícula pueden segregarse
20 debido a las vibraciones operacionales, que pueden resultar en tabletas de reducida uniformidad del contenido de fármaco o ingrediente farmacéutico activo.

Los adyuvantes de compresión pueden encontrarse presentes en la
25 composición inventiva en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 49% p/p, preferentemente de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40% p/p, más preferentemente de entre aproximadamente 3% y aproximadamente 20% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 12% p/p. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos de adyuvantes de compresión
30 se incluyen lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón 1500 y lactosa anhidra. La celulosa microcristalina es un adyuvante de compresión preferente.

Los desintegrantes pueden encontrarse presentes en la composición inventiva en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 10% p/p, preferentemente de entre aproximadamente 8% y aproximadamente 1% p/p, más preferentemente de entre aproximadamente 6% y aproximadamente 2% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 3,5% p/p. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos de desintegrantes se incluyen croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, celulosa e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución. La croscarmelosa sódica es un desintegrante preferente.

- 10 Los glidantes pueden encontrarse presentes en la composición inventiva en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 5% p/p, preferentemente de entre aproximadamente 4% y aproximadamente 0,5% p/p, más preferentemente de entre aproximadamente 3% y aproximadamente 0,75% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 2% p/p. Entre los ejemplos
15 ilustrativos no limitativos de glidantes se incluyen talco, dióxido de silicio coloidal y almidón de maíz. El talco es un glidante preferente.

- Los lubricantes pueden encontrarse presentes en la composición inventiva en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 2% p/p, preferentemente de
20 entre aproximadamente 1,75% y aproximadamente 0,25% p/p, más preferentemente de entre aproximadamente 1,75% y aproximadamente 0,5% p/p, todavía más preferentemente de entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 0,5% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 0,5% p/p. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos de lubricantes se incluyen
25 estearato de magnesio, ácido esteárico (estearina), aceite hidrogenado, polietilenglicol, estearilfumarato sódico y behenato de glicerilo. El estearato de magnesio es un lubricante preferente.

- Los agentes de recubrimiento con película pueden encontrarse presentes en la
30 composición inventiva en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 5% p/p, preferentemente de entre aproximadamente 4% y aproximadamente 1% p/p, más preferentemente de entre aproximadamente 3% y aproximadamente 2% p/p, y más preferentemente de aproximadamente 2,5% p/p. Entre los ejemplos ilustrativos no limitativos de agentes de recubrimiento

con película se incluyen recubrimientos basados en hipromelosa o en alcohol polivinílico de dióxido de titanio, de talcio y opcionalmente de colorantes disponibles en varios sistemas completos de recubrimiento disponibles comercialmente, tales como la composición de recubrimiento con película 5 Opadry® (Colorcon) y la composición de recubrimiento con película Advantia® (ISP) o puede producir mediante la mezcla de ingredientes individuales.

La composición de recubrimiento con película Opadry® (disponible de Colorcon, Inc.) es un sistema de recubrimiento con película de una etapa, que combina 10 polímero, plastificador y pigmento, según resulte necesario, en un concentrado seco. El agente de recubrimiento proporciona capacidades de formación de película, incluyendo alta definición de logo, elevada resistencia ténsil y propiedades de adhesión. Opadry® es una composición de recubrimiento con película preferente según la presente invención.

15 Entre los métodos preferentes para preparar las composiciones de la presente invención se incluyen: granulación de alto cizallamiento, granulación de bajo cizallamiento, granulación húmeda, granulación seca, secado en lecho fluido, molido, mezcla uniforme, compresión y recubrimiento con película, granulación 20 en lecho fluido, compactación con rodillo y granulación por extrusión, con o sin utilización de fluido de granulación. Los modos más preferentes de granulación son la granulación de alto cizallamiento con secado en lecho fluido y granulación en lecho fluido, más preferentemente la granulación de alto cizallamiento. Las tabletas comprimidas se someten a gran presión con el fin 25 de compactar el material. En el caso de que no pueda obtenerse una mezcla suficientemente homogénea de los componentes con la mezcla simple, los ingredientes deben granularse antes de la compresión para garantizar una distribución uniforme del ingrediente farmacéutico activo en la tableta final. Se utilizan dos técnicas básicas para preparar polvos para la granulación en una 30 tableta: la granulación húmeda y la granulación seca. Los polvos que pueden mezclarse bien no requieren granulación y pueden comprimirse en tabletas mediante compresión directa.

La granulación de alto cizallamiento es un medio eficaz para convertir polvos en gránulos densos para el tableteo o el recubrimiento. Para crear los gránulos, se añaden polvos a la taza de mezcla y se sella la taza. En caso necesario, puede añadirse un ligante seco con los polvos o dispersarse en el líquido de granulación. Un impulsor de gran tamaño gira a la velocidad deseada, haciendo girar los polvos formando un vórtice. Tras mezclar entre sí los polvos, se añade líquido al producto utilizando una bomba o un recipiente presurizado. Una tajadora situada en la taza gira a velocidades bastante elevadas, cortando los gránulos y extrayendo aire. La mezcla continúa hasta alcanzar el tamaño y densidad de gránulo finales deseados. El punto final con frecuencia se determina a partir del consumo de energía en el par de transmisión de la herramienta mezcladora principal. El producto granulado puede secarse en la taza de mezcla, en el caso de que esté dotada de secado al vacío, o descargarse para el secado en lecho fluido o el secado en hornos de aire forzado.

La granulación húmeda es un procedimiento de adición de un ligante o adhesivo líquido a la mezcla de polvos. La cantidad de líquido puede controlarse correctamente y la humectación excesiva provocará que los gránulos resulten excesivamente duros, mientras que la humectación excesivamente baja provocará que resulten excesivamente blandos y friable. Las soluciones acuosas presentan la ventaja de una manipulación más segura que los solventes.

La granulación seca es un procedimiento utilizado en el caso de que el producto que debe granularse sea sensible a la humedad y al calor. La granulación seca puede llevarse a cabo en una prensa utilizando herramientas de precompresión o en un compactador de rodillo, comúnmente denominado "chilsonator". Los equipos de granulación seca ofrecen un amplio abanico de presiones y tipos de rodillo para conseguir la densificación apropiada. Sin embargo, el procedimiento puede requerir etapas repetidas de compactación para conseguir el punto final de granulación apropiado.

El procesamiento en lecho fluido implica secado, enfriamiento, aglomeración,

granulación y recubrimiento de los materiales particulados. Resulta ideal para un amplio abanico de productos tanto sensibles al calor como no sensibles al calor. Las condiciones uniformes de procesamiento se consiguen pasando un gas (habitualmente aire) a través de una capa de producto bajo condiciones controladas de velocidad para crear un estado fluidizado. En el secado en lecho fluido, se suministra calor mediante el gas de fluidización, aunque el flujo de gas no es necesario que sea la única fuente. Puede introducirse eficazmente calor a partir de superficies de calentamiento (paneles o tubos) sumergidos en la capa fluidizada. En el enfriamiento en lecho fluido, se utiliza gas frío (habitualmente aire ambiental o acondicionado). Puede resultar necesario el acondicionamiento del gas para alcanzar un enfriamiento suficiente del producto. La aglomeración y la granulación pueden llevarse a cabo de varias maneras, dependiendo del flujo que deba procesarse y de las propiedades de producto que deban conseguirse.

La compresión directa es un método utilizado en el caso de que resulte posible mezclar e introducir un grupo de ingredientes en una prensa tableteadora para preparar una tableta sin que ninguno de los ingredientes deba modificarse. Lo anterior no es un caso muy común, debido a que muchas tabletas presentan ingredientes farmacéuticos activos que no permiten la compresión directa debido a la concentración a la que se encuentran o a que los excipientes utilizados en la formulación no pueden someterse a compresión directa.

Las prensas de tabletas, también denominadas máquinas tableteadoras, pueden ser modelos de laboratorio pequeños y económicos que preparan una tableta cada vez (prensas de una única estación), no más de unos cuantos miles por hora, y que aplican únicamente una presión de aproximadamente media tonelada, y modelos industriales grandes computerizados (prensas giratorias o excéntricas multiestación) que pueden prepararse cientos de miles a millones de tabletas por hora aplicando una presión mucho mayor.

En la actualidad, muchas tabletas se recubren tras el prensado. Los recubrimientos de tableta modernos se basan en polímeros y en polisacáridos, incluyendo plastificadores y pigmentos. Los recubrimientos de tableta deben

ser suficientemente estables y fuertes para sobrevivir a la manipulación de la tableta y no deben provocar que las tabletas se peguen entre sí durante el procedimiento de recubrimiento. Los recubrimientos resultan necesarios para las tabletas que presentan un sabor desagradable, y un acabado más suave
5 facilita la deglución de las tabletas de mayor tamaño. Los recubrimientos de tableta también resultan útiles para extender la vida de almacenamiento de componentes que son sensibles a la humedad o a la oxidación. Los materiales opacos como el dióxido de titanio pueden proteger a activos sensibles a la luz frente a la fotodegradación.

Tabla 1

Sumario de los retos del producto y el perfil deseado del producto diana

Retos	Perfil del producto diana
Dosis elevada (1 a 2 g/día) para la dosificación crónica durante 3 meses	Forma de dosificación del menor tamaño posible en formato de fácil deglución
Solubilidad reducida a pH>4	Perfil de liberación inmediata para aprovechar la elevada solubilidad en el tracto gastrointestinal superior
Densidad aparente reducida	Procedimiento de fabricación simple y robusto
La biodisponibilidad depende de la composición y procedimiento de la forma de dosificación	Elevada biodisponibilidad, con baja variabilidad

- 5 Las composiciones de la presente invención pueden prepararse según los ejemplos proporcionados a continuación. Los ejemplos se proporcionan con fines demostrativos, aunque no limitativos, de la preparación de las composiciones de la presente invención.

10 **EJEMPLOS**

Según la presente invención, los ejemplos siguientes se proporcionan con el fin de ilustrar los métodos preferentes para la preparación de composiciones de compuesto 1 con utilización de hidroxipropilcelulosa como ligante a un nivel de
15 entre 1% y 4% p/p.

Ejemplos I a III

Métodos convencionales para la preparación de composiciones de compuesto 1

20

Se seleccionó el formato de tableta como la forma de dosificación preferente para el compuesto 1. La fabricación de gránulos es una práctica común para la

densificación de la baja densidad de fármacos para garantizar un procesamiento sin problemas para el procedimiento de tableteo. Pueden utilizarse varias tecnologías, solas o en combinación, para conseguir una granulación satisfactoria, tales como la compresión directa de polvos, el método
5 de granulación seca o húmeda y los métodos de compactación con rodillo o de granulación por pulverización. La selección del procedimiento de granulación apropiado depende de las propiedades de los materiales de partida y de los gránulos resultantes, tales como el tamaño de partícula, la densidad y la propiedades de flujo, debido a que pueden presentar un efecto significativo
10 sobre el procedimiento de fabricación de las tabletas y también pueden afectar a la disolución. Para el compuesto 1, resultan necesarios gránulos de densidad aparente adecuada, comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,3 g/cm³ y aproximadamente 0,6 g/cm³, preferentemente 0,35 g/cm³ o superior, y más preferentemente 0,4 g/cm³ o superior, para conseguir un flujo de polvos
15 adecuado y una variación de peso más estrecha durante el procedimiento de tableteo. Aunque no se consiguió una densificación adecuada utilizando la granulación húmeda en los primeros ensayos, se seleccionó para su mejora posterior debido a su superior rendimiento en los primeros ensayos. Aunque no se consiguió una densificación adecuada utilizando la granulación húmeda en
20 los primeros ensayos, se seleccionó para su mejora posterior debido a su superior rendimiento en los primeros ensayos.

La fabricación de tabletas convencionales con excipientes utilizados comúnmente, tales como ligante (povidona), desintegrante (croscarmelosa
25 sódica), adyuvante de compresión (lactosa monohidrato y celulosa microcristalina) y métodos de fabricación estándares, tales como la granulación de alto cizallamiento, el secado en lecho fluido, el molido, la compresión y el recubrimiento con película no consiguieron proporcionar tabletas de calidad adecuada, particularmente con respecto a las propiedades de flujo y las
30 variaciones de peso. Para mejorar el procedimiento de fabricación, el producto farmacéutico se fabricó utilizando una cantidad más alta de ligante (para obtener una densidad aparente más alta) y un procedimiento de densificación dual, es decir, granulación de alto cizallamiento seguida de granulación seca (precompresión) previamente a la compresión de la tableta. Sin embargo, la

utilización de un nivel de ligante más alto y la doble densificación presentaron un impacto negativo sobre el proceso de disolución. Además, dicho producto también requirió la utilización de laurilsulfato sódico como agente humectante para conseguir el ligado del fármaco, así como adyuvante en la disolución. La
5 utilización de laurilsulfato sódico no resulta deseable debido a efectos secundarios no deseados y a retos en el procesamiento posterior, por ejemplo una compresión pobre de las tabletas. Basándose en los ensayos iniciales, se encontró que el producto presentaba no sólo problemas complejos en el procedimiento de fabricación, sino también niveles variables de disolución.

10

Tabla 2
Composiciones convencionales evaluadas utilizando diferentes principios de granulación

Formulación ID	I	II	III
Composición de formulación/Principio	Granulación de alto cizallamiento	Compactación de rodillo (presión reducida)	Compactación de rodillo (presión elevada)
	%p/p		
Compuesto 1	80,0	80,0	80,0
Relleno	5,0	-	-
Desintegrante	7,5	1,0	1,0
Ligante	7,5	18,0	18,5
Lubricante	-	1,0	1,0
Adyuvante de compresión	-	-	-
Densidad aparente	0,32	0,25	0,27

15

Ejemplos IV-IX
Efecto del tipo y concentración de ligante sobre las composiciones de compuesto 1

Para mejorar la fabricación y comportamiento del producto, se optimizó adicionalmente el procedimiento de granulación húmeda. Se evaluaron varios ligantes disponibles comercialmente. Los ejemplos siguientes, proporcionados en la Tabla 3, muestran composiciones farmacéuticas de compuesto 1 con diferentes ligantes.

Tabla 3
Formulaciones con diferentes ligantes y concentraciones

	IV	V	VI	VII	VIII	IX
	%p/p					
Compuesto 1	90,0	88,0	87,0	82,0	87,0	82,0
Lactosa monohidrato	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Croscarmelosa sódica	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Hidroxipropilcelulosa	2,0	4,0	-	-	-	-
PVP K 30	-	-	5,0	10,0	-	-
Hipromelosa	-	-	-	-	5,0	10,0
Densidad aparente (g/cm³)	0,42	0,45	0,34	0,38	0,40	0,47
Características del gránulo Diámetro (d _{63,2} micrómetros)	424	698	574	567	707	1069

Las composiciones IV a IX se fabricaron utilizando métodos convencionales de granulación húmeda utilizando un granulador de alto cizallamiento y secado en lecho fluido. Se añadió ligante a la mezcla de polvos secos y se utilizó agua como fluido de granulación que se eliminó durante el procesamiento. Pueden añadirse externamente adyuvante de compresión celulosa microcristalina (MCC), glidante (talco), desintegrante (croscarmelosa sódica o crospovidona) y lubricante (estearato de magnesio) para conseguir una composición optimizada de la tableta. Tal como se resume en la Tabla 3 y se muestra en la figura 2, la densidad aparente de los gránulos resultantes resulto influida por el tipo de

ligante. El incremento de la densidad aparente asociada al incremento del tamaño de partícula para la hipromelosa fue un resultado esperado. De manera similar, también es comprensible la falta de influencia significativa de la polivinilpirrolidona (PVP) sobre el tamaño de gránulo o la densidad. Sin embargo, el incremento significativo de la densidad aparente con la hidroxipropilcelulosa (HCP, Klucel[®], distribuida por la división Aqualon de Hercules Incorporated, Wilmington, DE.), con un tamaño menor de gránulo fue un resultado sin precedentes. Aunque la hidroxipropilcelulosa es un ligante utilizado comúnmente, no existen datos que sugieran propiedades superiores de densificación de la hidroxipropilcelulosa para fármacos de baja densidad aparente con un crecimiento razonable de los gránulos. Además, las formulaciones fabricadas utilizando povidona e hipromelosa (HPMC) también mostraron características pobres de compresión, quizás debido a una granulación insuficiente o excesiva (figura 3). Este efecto se atribuyó a la granulación superior, así como a la compactabilidad superior de la hidroxipropilcelulosa.

Este análisis se extendió adicionalmente para evaluar el efecto del ligante sobre el comportamiento de disolución de la forma de dosificación final. Las tabletas se comprimieron a una dureza deseada hasta alcanzar un peso de activo diana de 500 mg. Se estudió la disolución utilizando un aparato de disolución USP II. Tal como se muestra en la figura 4, el comportamiento de disolución de la formulación de hidroxipropilcelulosa fue superior al de la formulación que contenía polivinilpirrolidona como ligante.

Tal como se muestra en los Ejemplos IV-IX, la utilización de hidroxipropilcelulosa en composiciones de compuesto 1 proporciona varias ventajas al garantizar un procesamiento de producto y robustez superiores, por ejemplo, (a) una densidad aparente más alta, (b) un tamaño de partícula que resulta más adecuado para una compresión y flujo mejorados, (c) una buena compresión, y (d) perfiles de disolución más rápidos. En resumen, la combinación de dichas ventajas con respecto al procesamiento y rendimiento de las composiciones de compuesto 1 es única y no podía haberse predicho.

Ejemplos X a XIII
Efecto de diferentes grados de hidroxipropilcelulosa sobre las composiciones de compuesto 1

5 Para someter a ensayo adicionalmente los beneficios de la hidroxipropilcelulosa para formas de dosificación de compuesto 1, se diseñó un estudio adicional tal como se detalla en la Tabla 4. Se evaluaron cuatro grados diferentes de hidroxipropilcelulosa, tal como la suministra Aqualon (Wilmington Delaware) como Klucel® LF (HPC-LF, hidroxipropilcelulosa-LF), Klucel® EF (HPC-EF, 10 hidroxipropilcelulosa-EF), Klucel® HF (HPC-HF, hidroxipropilcelulosa-HF), y Klucel® MF (HPC-MF, hidroxipropilcelulosa-MF).

Klucel® se proporciona como una línea de productos de hidroxipropilcelulosa que se proporciona en una amplia diversidad de intervalos de viscosidad y 15 pesos moleculares y que distribuye la división Aqualon de Hercules Incorporated, Wilmington, DE.

Nombre	Intervalos de viscosidad (cps)*	Peso molecular
Klucel® EF Pharm	300 a 600 (al 10% p/p)	80,000
Klucel® LF Pharm	75 a 150 (al 5% p/p)	95,000
Klucel® MF Pharm	4.000 a 6.500 (al 2% p/p)	850,000
Klucel® HF Pharm	1.500 a 3.000 (al 1% p/p)	1,150,000

*Concentración en agua, % en peso. Viscosidades determinadas a 25°C utilizando un viscosímetro Brookfield L VF

20 Fuente: Hoja de datos de Signet Chemical Corp. 2002

Las composiciones X a XIII se fabricaron utilizando un procedimiento de granulación húmeda de alto cizallamiento convencional. Se añadieron diferentes grados de hidroxipropilcelulosa a la mezcla de polvos secos y se 25 utilizó agua como el fluido de granulación, que se eliminó durante el procesamiento. Se añadieron externamente adyuvante de compresión (MCC), glidante (talco), desintegrante (croscarmelosa sódica, crospovidona) y

lubricante (estearato de magnesio) para conseguir una composición optimizada de la tableta.

Tabla 4

5 Efecto del tipo y grado de hidroxipropilcelulosa sobre el procesamiento y comportamiento del producto

	X	XI	XII	XIII
Compuesto 1	89,0	89,0	89,0	89,0
Lactosa monohidrato	5,6	5,6	5,6	5,6
Croscarmelosa sódica	2,7	2,7	2,7	2,7
HPC- LF	2,7	-	-	-
HPC- EF	-	2,7	-	-
HPC- HF	-	-	2,7	-
HPC- MF	-	-	-	2,7
Densidad aparente (g/cm ³)	0,42	0,50	0,45	0,44
Diámetro característico (d _{63,2}) micrómetros	424	353	314	368

Se evaluó el comportamiento de diferentes grados de hidroxipropilcelulosa utilizando su efecto sobre la densidad aparente de los gránulos, el tamaño de gránulo, la compresión y la disolución, manteniendo todos los demás parámetros constantes. Tal como se expone en la Tabla 4, la densidad aparente diana de 0,4 g/cm³ se consiguió con todos los grados. Se observaron algunas variaciones entre diferentes grados, sin embargo no pudieron describirse basándose ni en el peso molecular ni en la viscosidad en solución (tal como se resume en la Tabla 5). Aunque todos los grados resultaron aceptables en los aspectos de densidad aparente y tamaño de partícula, se observaron algunas diferencias de comportamiento de compresión y de disolución. El perfil de compresión con Klucel® EF se encontraba en el rango inferior de aceptabilidad, sugiriendo que podría resultar necesaria una cantidad más alta de Klucel® EF para conseguir propiedades similares de los gránulos a las obtenidas con Klucel® LF. De manera similar, la menor disolución de la formulación XI también podría atribuirse a un ligado inadecuado de las partículas. Basándose en los resultados, resulta evidente que todos los grados

de hidroxipropilcelulosa resultan aceptables en el producto de compuesto 1, aunque su nivel de uso podría requerir su optimización respecto a la compresión y la disolución. Klucel® LF (HPC-LF) es la hidroxipropilcelulosa más preferente.

5

Tabla 5

Diferentes grados de ligantes y su peso molecular y viscosidad en solución a diferentes concentraciones

Polímero	Peso molecular (kDa)	Concentración (% p/v)	Viscosidad (mPa·s)
PVP K 30	30	2%	1,8-3,0
HPMC	10	2%	2,2-4,5
HPC-EF	80	2%	6,3-8,0
HPC-LF	95	2%	15-30
HPC-MF	850	2%	4.000-6.500 ^a
HPC-HF	1.150	1%	1.500-3.000 ^a
PVP K 90	90	10%	300-700 ^b

10

^{a, b}: Valores citados en la literatura.

^a: Boletín técnico de Aqualon, Klucel®

^b: Polivinilpirrolidona Kollidon® para la industria farmacéutica, 8ª edición, páginas 22-23.

15

La hidroxipropilcelulosa preferente presenta una viscosidad comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 1.500 mPa·s a una concentración de entre 1% y 5% p/p en agua a 25°C con un peso molecular comprendido en el intervalo de entre 80.000 y 1.150.000 daltons, más preferentemente 95.000 daltons.

20

Ejemplos XIV a XV

Modo de adición de ligante a composiciones de compuesto 1

Los Ejemplos XIV y XV se prepararon para evaluar el efecto del modo de adición de ligante durante la granulación húmeda utilizando la densidad aparente de gránulos y el perfil de disolución. La adición de ligante seco en masa de polvos es el método preferente debido a que elimina la necesidad de una etapa de preparación de una solución.

Tabla 6

Efecto del método de modo de adición de ligante sobre las composiciones de compuesto 1

	XIV (%p/p)	XV (% p/p)
Compuesto 1	87,5	92,0
Relleno (lactosa monohidrato)	8,5	6,0
Crospovidona	2,0	2,0
HPC-LF en forma de solución al 5% en agua	2,0	
HPC-LF en forma de ligante seco en masa de polvos		2,0
Densidad aparente de los gránulos (g/cm ³)	0,33	0,35

Ejemplos XVI a XIX

Efecto de la concentración de HPC-LF sobre las composiciones de compuesto 1

Las composiciones XVI a XIX muestran el abanico de formulaciones que pueden prepararse utilizando un procedimiento de granulación húmeda y composiciones para producir tabletas de diferentes concentraciones de dosis. Pueden añadirse diferentes grados de hidroxipropilcelulosa en forma de una solución de ligante o la mezcla de polvos secos y puede utilizarse agua como un fluido de granulación que puede extraerse durante el procesamiento. Se añadieron externamente adyuvante de compresión (MCC, almidón 1500, azúcares reductores y no reductores), glidante (talco, sílice coloidal, silicatos), desintegrante (croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de

almidón, almidón de maíz, L-HPC) y lubricante (estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil-fumarato sódico, behenato de glicerilo) para conseguir una composición optimizada de la tableta. Las tabletas pueden recubrirse utilizando composiciones estándares de recubrimiento con película, tales como un
5 recubrimiento basado en hipromelosa de dióxido de titanio y talco.

Tabla 7
Efecto de la concentración de hidroxipropilcelulosa sobre el compuesto 1

	XVI	XVII	XVIII	XIX
Compuesto 1	89,0	90,00	50,0	82,5
Lactosa monohidrato	6,0	2,5	45,0	11,5
Croscarmelosa sódica	2,5	2,5	2,5	5,5
HPC- LF	2,5	5,0	2,5	2,5
Densidad aparente	0,42	0,45	-	0,44

10 **Ejemplos XXI a XXII**
Comportamiento *in vivo* de las formulaciones seleccionadas de compuesto 1

Las composiciones farmacéuticas se evaluaron adicionalmente para su
15 comportamiento *in vivo* en comparación con las formulaciones indicadas en la Tabla 8. La "formulación anterior" indicada en la Tabla 8 se fabricó utilizando un procedimiento de granulación de 2 etapas para conseguir la densidad aparente diana. Dichas formulaciones también presentan laurilsulfato sódico como el agente humectante para incrementar la humectabilidad y la disolución de la
20 composición con el fin de superar algunos de los problemas del compuesto 1 indicados en la Tabla 1. Por otra parte, la "formulación innovadora" requería un procedimiento de únicamente 1 etapa para conseguir la densidad aparente diana. La "formulación innovadora" contiene un nivel más alto de API, así como niveles más bajos de ligante y de desintegrante en comparación con la
25 "formulación anterior". La "formulación innovadora" también resultó en una tableta más pequeña (tamaño y peso) debido a las modificaciones anteriormente indicadas.

Las formulaciones posteriores consiguieron AUC (~10%) y C_{max} (~50%) más altas en comparación con formulaciones anteriores en estudios con monos. Además, la T_{max} para las formulaciones innovadoras fue más corto en monos (Tabla 9). Los datos farmacocinéticos (PK) del estudio de voluntarios humanos sanos proporcionó observaciones similares a las informadas en el estudio farmacocinético con monos (Tabla 10). El comportamiento superior de las formulaciones nuevas en el perfil farmacocinético en comparación con las formulaciones anteriores que contienen laurilsulfato sódico como agente humectante también fue un resultado inesperado. Parte de dicho efecto puede atribuirse a las propiedades activas en superficie de la hidroxipropilcelulosa; sin embargo, su comparabilidad y superioridad respecto al laurilsulfato sódico como agente humectante fueron inesperadas. Por lo tanto, la capacidad de la hidroxipropilcelulosa de proporcionar una mejor disolución y biodisponibilidad representa una ventaja significativa del producto, además del procesamiento favorable.

Tabla 8
Método de fabricación y composiciones para el compuesto 1 evaluadas para el comportamiento farmacocinético *in vivo* en estudios con monos y voluntarios humanos

	XXI	XXII
Ingredientes	Formulación anterior	Formulación innovadora
	% p/p/tab	
Compuesto 1	73.5	77.0
Povidona K30,	5.9	-
Klucel® LF	-	2.3
Laurilsulfato sódico	0.9	-
Croscarmelosa sódica	6.9	3.8
Celulosa microcristalina	8.8	12.3
Dióxido de silicio coloidal	1.0	-
Talco	-	1.8
Estearato de magnesio	1.0	0.5

Composición de recubrimiento

Amarillo Opadry 03K 12429	2.0	2.3
Método de fabricación	Procesamiento	Procedimiento de 1
	multietapa utilizado	etapa: la granulación
	para conseguir la	húmeda proporcionó la
	densidad aparente	densidad aparente
	diana de los gránulos	diana de los gránulos

Tabla 9

Farmacocinética promedio comparativa de las composiciones de compuesto 1 obtenidas tras la administración de dosis única a monos Cynomolgus macho alimentados

Dosis	Tableta de 500 mg	Tableta de 500 mg
Formulación	Formulación anterior (Granulación húmeda/pregranulación)	Formulación innovadora (Granulación húmeda)
C _{max} (µg/mL)	6,0 (2,6)	9,1 (3,7)
AUC _{0-24 h} (µg·h/mL)	60,2 (27,1)	67,7 (18,2)
T _{max} (h)	7,4 (1,5)	5,8 (3,8)

Tabla 10

Farmacocinética promedio comparativa de las composiciones de compuesto 1 obtenidas tras la administración de dosis única a voluntarios humanos sanos

Dosis	Tableta de 500 mg	Tableta de 500 mg
Formulación	Formulación anterior (Granulación húmeda/pregranulación)	Formulación innovadora (Granulación húmeda)
C _{max} (µg/mL)	8,3 (0,65)	10,1 (0,8)
AUC _{0-24 h} (µg·h/mL)	56,9 (3,2)	69,3(3,9)
T _{max} (h)	1,65 (0,25)	1,51(0,23)

Ejemplo XX

Composición y método de fabricación preferentes

- 5 Basándose en la evaluación de diferentes ligantes, sus concentraciones y el modo de adición en el producto y el comportamiento *in vivo*, se exponen en la Tabla 11 las composiciones de formulación siguientes a modo de realización preferente de la presente invención.

10 Tabla 11

Composición y método de fabricación preferentes para composiciones de compuesto 1

Ejemplo XX	% p/p	
Ingredientes	Composición preferente	Intervalo
Compuesto 1	77	50-95
Celulosa microcristalina (MCC) (o adyuvante de compresión adecuado)	12,0	0-49
Croscarmelosa sódica (o desintegrante adecuado)	3,5	0-10
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	2,5	1-10
Talco (o glidante adecuado)	2,0*	0-5

Estearato de magnesio (o lubricante adecuado)	0,5*	0-2
Composición de recubrimiento con película Opadry®	2,5	0-5
Método de fabricación preferente	Granulación húmeda acuosa de alto cizallamiento, secado en lecho fluido, molido, mezcla uniforme, compresión y recubrimiento con película	

*Composición completa de recubrimiento con película suministrada por Colorcon (PA)

Aunque se han representado varias realizaciones de la presente invención, resulta evidente que la construcción básica puede alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan la invención sin apartarse del espíritu y alcance de la misma. Todas dichas modificaciones y variaciones pretenden encontrarse comprendidas dentro del alcance de la invención según las reivindicaciones adjuntas y no según las realizaciones específicas, que se han presentado a título de ejemplo.

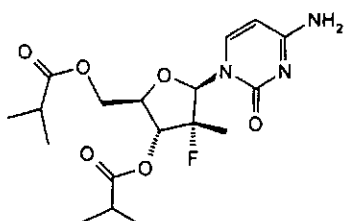
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende el compuesto **1** proporcionado a continuación:



5

1

presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 50% p/p y aproximadamente 95% p/p, hidroxipropilcelulosa presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1% p/p y aproximadamente 4% p/p, y por lo menos un excipiente presente en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 49% p/p.

10

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto **1** se encuentra presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 60% p/p y aproximadamente 90% p/p.

15

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el compuesto **1** se encuentra presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 70% p/p y aproximadamente 85% p/p.

20

4. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 3, en la que hidroxipropilcelulosa se encuentra presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1,5% p/p y aproximadamente 4% p/p.

25

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que hidroxipropilcelulosa se encuentra presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 2% p/p y aproximadamente 3% p/p.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el excipiente se selecciona de entre el grupo que consiste de

30

adyuvantes de compresión, desintegrantes, glidantes, lubricantes, agentes de recubrimiento con película y mezclas de los mismos.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el
5 adyuvante de compresión se selecciona de entre el grupo que consiste de lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón 1500 y lactosa anhidra.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el
10 adyuvante de compresión se encuentra presente en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 49% p/p.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el
desintegrante se selecciona de entre el grupo que consiste de croscarmelosa
sódica, crospovidona, almidón, celulosa e hidroxipropilcelulosa de baja
15 sustitución.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el
desintegrante se encuentra presente en una cantidad de, como máximo,
aproximadamente 10% p/p.

20

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el
glidante se selecciona de entre el grupo que consiste de talco, dióxido de silicio
coloidal y almidón de maíz.

25

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que el
glidante se encuentra presente en una cantidad de, como máximo,
aproximadamente 5% p/p.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el
30 lubricante se selecciona de entre el grupo que consiste de estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite hidrogenado, polietilenglicol, estearil-fumarato sódico y behenato de glicerilo.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que el lubricante se encuentra presente en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 2% p/p.

5 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente de recubrimiento con película se selecciona de entre el grupo que consiste de recubrimiento basado en hipromelosa o alcohol polivinílico de dióxido de titanio y talco, composición de recubrimiento con película Opadry® y recubrimiento con película Advantia®.

10

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que el recubrimiento se encuentra presente en una cantidad de, como máximo, aproximadamente 5% p/p.

15

17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que la composición se encuentra en forma granular y presenta una densidad aparente de aproximadamente 0,35 g/cm³ o superior.

20

18. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que la hidroxipropilcelulosa presenta una viscosidad comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 1.500 mPa·s a una concentración de entre 1% y 5% p/p en agua a 25°C con un peso molecular comprendido en el intervalo de entre aproximadamente 80.000 y 1.150.000 daltons.

25

19. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que la composición se detalla a continuación:

Ingrediente	Intervalo % p/p
Compuesto 1	50-95
Celulosa microcristalina	0-49
Croscarmelosa sódica	0-10

Hidroxipropilcelulosa	1-10
Talco	0-5
Estearato de magnesio	0-2
Composición de recubrimiento con película Opadry®	0-5

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 19, en la que la composición se detalla a continuación:

Ingrediente	Composición% p/p
Compuesto 1	77,0
Celulosa microcristalina	12,0
Croscarmelosa sódica	3,5
Hidroxipropilcelulosa	2,5
Talco	2,0
Estearato de magnesio	0,5
Composición de recubrimiento con película Opadry®	2,5

5

21. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que la composición se presenta en forma de tableta.

22. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para el tratamiento de una enfermedad mediada por el virus de la hepatitis C (VHC).

10

23. Composiciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la utilización en terapia.

15

24. Invención según se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

Figura 1

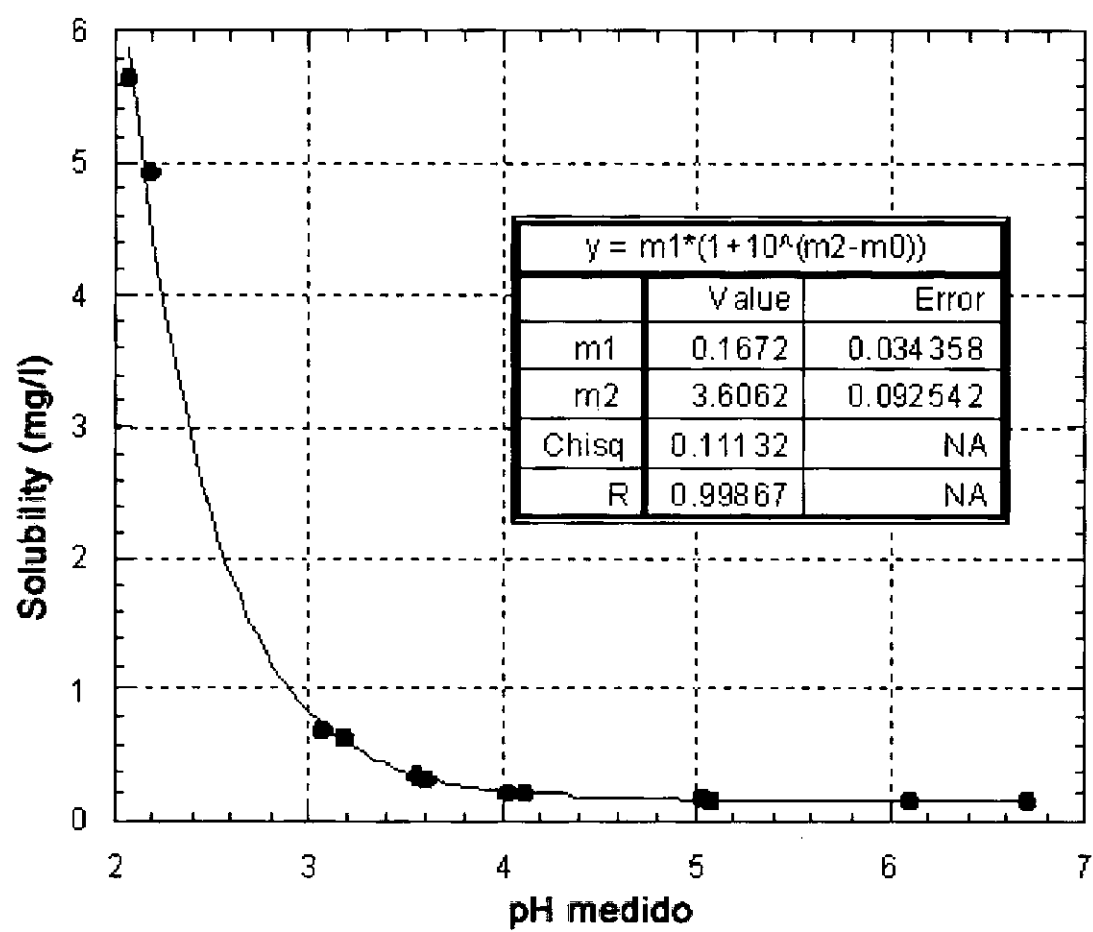


Figura 2

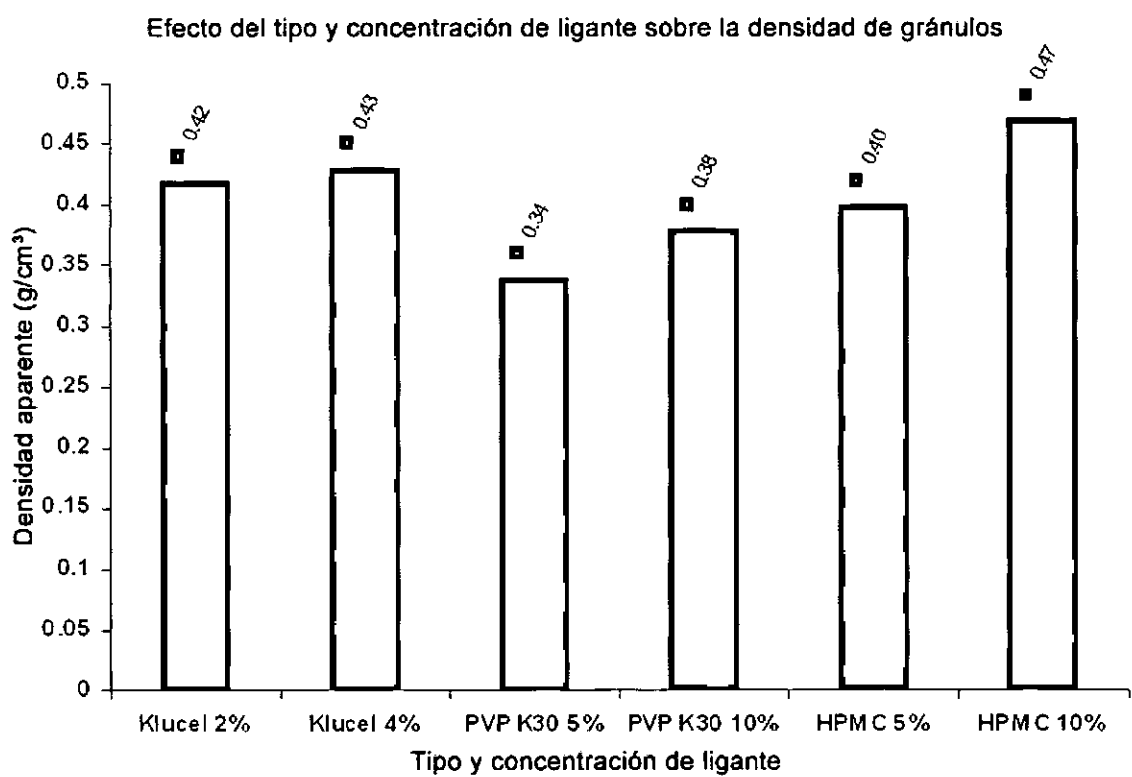


Figura 3

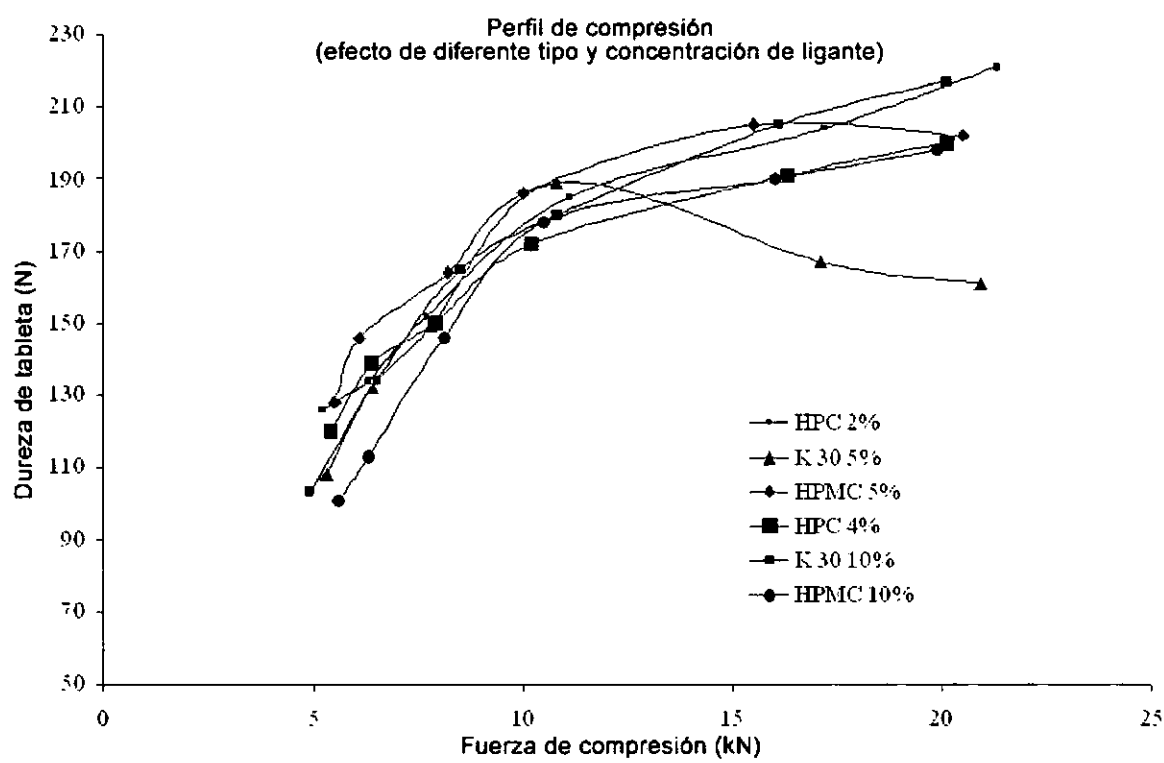
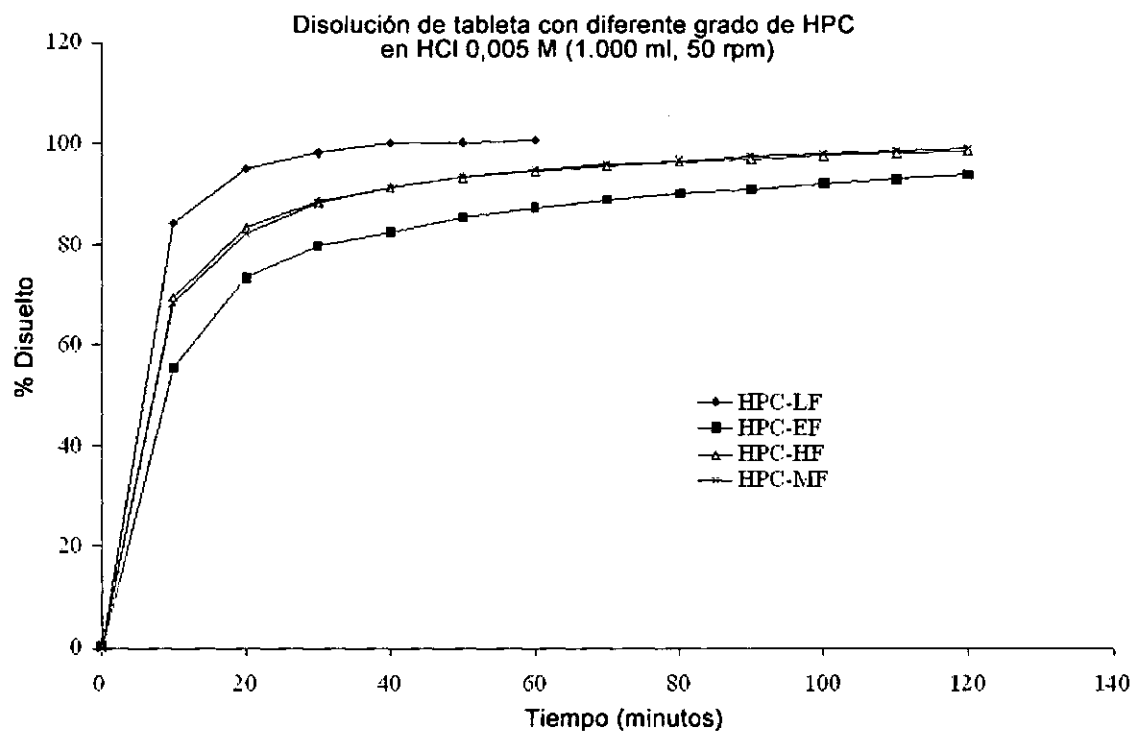


Figura 7
Efecto de diferentes grados de hidroxipropilcelulosa
sobre los perfiles de disolución



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

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

Completa ☐
Incompleta ☐

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

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

Completa ☒
Incompleta ☐

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

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐
Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐
Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 082167
	Solicitud internacional	PCT/US2010/050182
	Fecha inicio fase nacional	21/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	113661

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

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

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

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



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

02 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 082167
	Solicitud internacional	PCT/US2010/050182
	Fecha inicio fase nacional	21/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1 36 6 2

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

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

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



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

02 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11