



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-54870

54. TÍTULO

"DERIVADO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE AZIDO CITOSINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07H 19/06

A61K31/7068

A61P31/12

71. SOLICITANTE

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

61110005

(SS)

PETITORIO



SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ratificación: 0035470 00000000 Folios: 94
Fecha (PCT): 2005-05-07 11:23:05
Trámite: 1 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-07-05

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3284270 Fax: 6089701 E-mail: jllico@lloredacamacho.com	

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDICA RICAURTE	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.890.713 TP 53.215
	Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3284270 Fax: 6089701 E-mail: jllico@lloredacamacho.com	

④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: CONNOLLY, Terrence, Joseph; MARTIN, Joseph, Armstrong; PRINCE, Anthony y SARMA, Keshab.
	Dirección: 432 Carlos Avenue, Redwood City, California 94061; 350 Sharon Park Drive, Apt. 1-26, Menlo Park California 94025; 36 Farm Road, Los Altos, California 94024 y 517 Davenport Court, Sunnyvale, California 94087. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤	PCT (86)
Solicitud Internacional No.	PCT/EP2003/013899
Fecha:	08/12/03
Publicación Internacional No.	WO 2004/052908 A1
Fecha:	24/06/04

⑥ Título (54) "DERIVADO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE AZIDO CITOSINA"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07H 19/06 A61K31/7068; A61P31/12

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	09/12/02	60/431,885

⑨ Comprobante de Pago No. 05-39,738 Fecha: Junio 1 de 2005

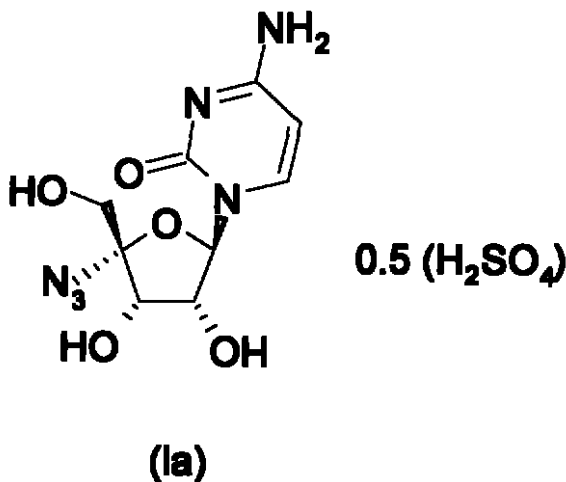
10

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 de los Inventores a ROCHE PALO ALTO LLC y documento de cesión de ROCHE PALO ALTO LLC a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ 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 reporte de búsqueda Internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicitud de concesión de la patente:

NOMBRE: AUCIA ILLOREDA RICAURTE

FIRMA:

BO. 890.713 Uruguay - 19-03-2016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 39,738
FECHA : JUNIO 1 DE 2005

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 05054370 COCESOCER Folios: 94
Fecha (RC): 2005-06-01 15:33:05
Tramite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NRC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREATIVIDADES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077533	01/06/2005	9,774,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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 ALVÁREZ, 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 8835/13378

9. Sello

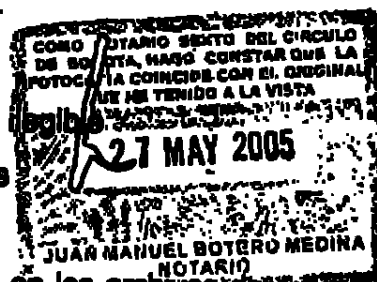
Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma

Ruedi Egge



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

Ureli Uricoechea
Ureli Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Denise Strebel
Mandatory

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

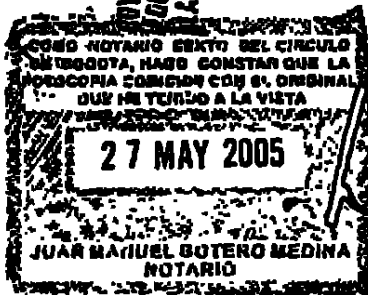
2004 SET - 3 P 12-12

Pang Uncoehera

Luc

POYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



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 creyeren 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, to take such other powers as may be required, and to do so from now on as valid and irrevocable 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 13th day of August 2005.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebél
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Sulza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien, evidentemente 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 período 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 fin 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, lo cual da fe.

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, 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 Sulza, ciudad de Basilea, 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.

Notary Public (Notario Público).

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

D. P. Kuster
Notar

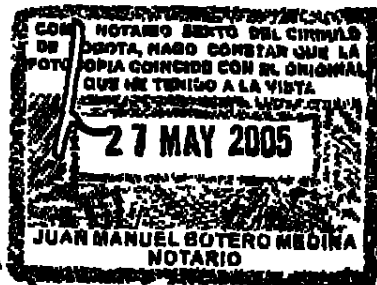
17.08.2004

2 Fr.

Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. 20

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



6

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuch*

3. in his/her function as *all. note*

4. and certified by the seal of the *Comité*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Säle)

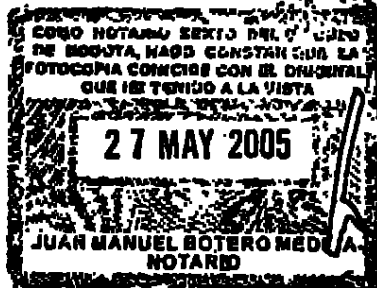
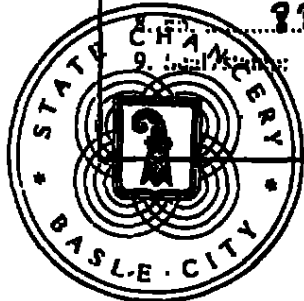
6. on

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

8. File No. **3335/13376**

9. Local No.:

10. Signature: *[Signature]*



*folio 8 extracto
94 10 tarjeta*



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

7

Expediente No		05054870.	No de Follo
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	5	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

8

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21561	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/13899	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/12/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 09/12/2002
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no fueron buscadas (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13899

9

Cañlla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

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

Aunque las reivindicaciones 9-12 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

Cañlla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este Reporte de Búsqueda Internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

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

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/13899

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07H19/06 A61K31/7068 A61P31/12

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07H A61K A61P

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

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

WPI Dato, EPO-Internacional, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	R. T. WALKER Y COL. (EDS), J. G. MOFFATT: "Análogos Nucleósidos. Aplicaciones Químicas, Biológicas y Médicas" 1979, PLENUM PRESS, NUEVA YORK XP008029803 citado en la solicitud página 144	1, 9
A	H. MAAG Y COL.: "Síntesis y actividad anti-VIH de 4'-azido- y 4'-metoxinucleósidos" J. MED. CHEM., vol. 35, 1992, páginas 1440-1451, XP002277180 citado en la solicitud el documento completo	1, 9

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que pueda arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

16 de Abril de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

29/04/2004

Nombre y dirección de correo de la ISA
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
de Nooy, A

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 21561	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/13899	International filing date (day/month/year) 08/12/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/12/2002
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/13899

12

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13899

13

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07H19/06 A61K31/7068 A61P31/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07H A61K A61P

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

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

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R.T. WALKER ET AL. (EDS), J.G. MOFFATT: "Nucleoside analogues. Chemistry, Biology and Medical Applications" 1979, PLENUM PRESS, NEW YORK XP008029803 cited in the application page 144	1,9
A	H. MAAG ET AL.: "Synthesis and anti-HIV activity of 4'-azido- and 4'-methoxynucleosides" J. MED. CHEM., vol. 35, 1992, pages 1440-1451, XP002277180 cited in the application the whole document	1,9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'A' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 Apr 11 2004

Date of mailing of the international search report

29/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

de Nooy, A

16

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de Junio de 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/052906 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07H 19/06,
A61K 31/7068, A61P 31/12

(74) Agente: KJELLSAA-BERGER, Hannu; 124 Grenzacherstrasse,
CH-4070 Basle (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/013899

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

(22) Fecha de Registro Internacional:
8 de Diciembre de 2003
(08.12.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/431,885 9 de Diciembre de 2002 (09.12.2002) US

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
[CH/CH]; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

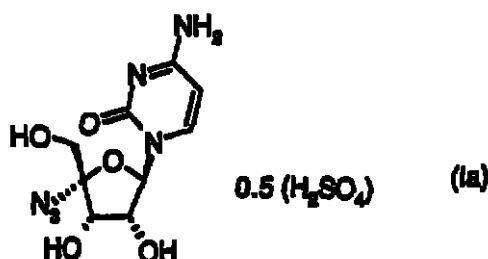
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(72) Inventores: CONNOLLY, Terrence, Joseph; 777 West Middlefield Road, Apartment 64, Mountain View, CA 95051 (US). MARTIN, Joseph, Armstrong; 10 The Chowns, West Common, Harpenden, Hertfordshire AL5 2BN (GB). PRINCE, Anthony; 36 Farm Road, Los Altos, CA 94024 (US). SARMA, Keethab; 517 Davenport Court, Sunnyvale, CA 94087 (US).

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

(54) Título: DERIVADO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE AZIDO CITOSINA



(57) Resumen: La presente invención se refiere a la sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina (Ia) con una mayor estabilidad y mejores propiedades físicas las cuales facilitan la obtención, manipulación y formulación de (I) y formas cristalinas polimórficas del mismo.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 June 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/052906 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07H 19/06, A61K 31/7068, A61P 31/12

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/013899

(22) International Filing Date: 8 December 2003 (08.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/431,885 9 December 2002 (09.12.2002) US

(71) Applicant: R. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors: CONNOLLY, Terrence, Joseph; 777 West Middlefield Road, Apartment 64, Mountain View, CA 95051 (US). MARTIN, Joseph, Armstrong; 10 The Chowns, West Common, Harpenden, Hertfordshire AL5 2BN (GB). PRINCE, Anthony; 36 Farm Road, Los Altos, CA 94024 (US). SARMA, Keshab; 517 Davenport Court, Sunnyvale, CA 94087 (US).

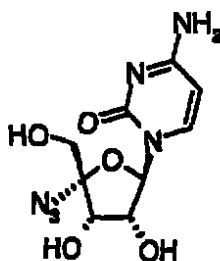
(74) Agent: KJELLSAA-BERGER, Hanny; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ANHYDROUS CRYSTALLINE AZIDO CYTOSINE HEMISULFATE DERIVATIVE



0.5 (H₂SO₄) (1a)

(57) Abstract: The present invention relates to the hemisulfate salt of 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1(R)-cyclopentyl]cytosine (1a) with improved stability and physical properties which facilitate manufacturing, handling and formulating (I) and polymorphic crystalline forms thereof.

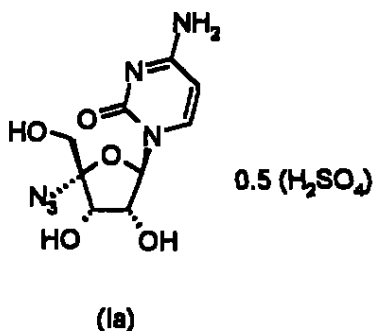
**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION**



REIVINDICACIONES

1. La sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina (Ia) y solvatos de la misma.

5



2. Una forma cristalina polimórfica (forma A) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas
10 distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/I ₀ x 100	Distancia D	I/I ₀ x 100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83
5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

3. Una forma cristalina polimórfica (forma B) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una
15 huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/I _o x 100	Distancia D	I/I _o x 100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

4. Una forma cristalina polimórfica (forma C) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una
5 huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/I _o x 100	Distancia D	I/I _o x 100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

5. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa A de Ia que tiene unas distancias D esencialmente
10 como siguen:

Distancia D	I/I _o x 100	Distancia D	I/I _o x 100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83

5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

el cual comprende la cristalización del compuesto (I) a partir de una solución envejecida de ácido sulfúrico en etanol.

6. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa B de Ia que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/Io x 100	Distancia D	I/Io x 100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

el cual comprende la cristalización de (I) a partir de isopropanol/agua (85:15) y ácido sulfúrico.

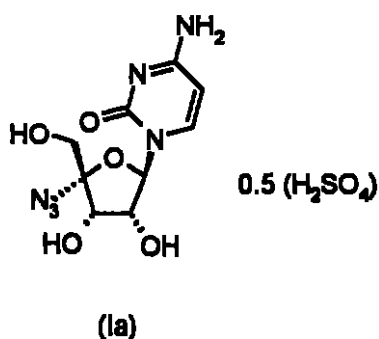
7. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa C de Ia que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/Io x 100	Distancia D	I/Io x 100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

el cual comprende la cristalización de I a partir de isopropanol/agua (60:40) en presencia de ácido sulfúrico.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el isopropanol/agua está ajustado a un pH que va desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 3, con ácido sulfúrico.

9. Un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C, el cual consiste en la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula Ia.



10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho compuesto es la forma polimorfa A de Ia.

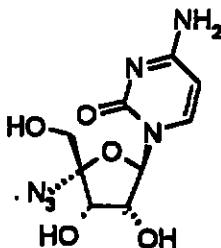
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho compuesto es la forma polimorfa B de Ia.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho compuesto es la forma polimorfa C de Ia.

13. Una composición farmacéutica que comprende la sal de hemisulfato Ia en mezcla con, por lo menos, un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha sal de hemisulfato es la forma polimorfa C.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, la cual comprende un compuesto de fórmula I y una mezcla de un alcohol, agua y ácido sulfúrico.



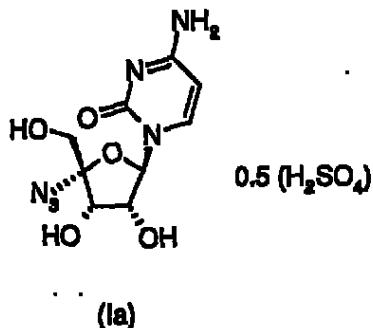
(I)

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el alcohol es el iso-propanol.

17. La invención como se ha descrito hasta aquí.

Claims

1. The hemisulfate salt of 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1(R)-cyclopentyl] cytosine (Ia) and solvates thereof.



2. A polymorphic crystalline form (Form A) of said hemisulfate according to claim 1 with an x-ray powder diffraction trace having D-spacing essentially as shown:

D-space	I/Io x 100	D-space	I/Io x 100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83
5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

3. A polymorphic crystalline form (Form B) of said hemisulfate according to claim 1 with an x-ray powder diffraction trace having D-spacing essentially as shown:

D-space	I/Io x 100	D-space	I/Io x 100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

4. A polymorphic crystalline form (Form C) of said hemisulfate according to claim 1 with an x-ray powder diffraction trace having D-spacing essentially as shown:

13

D-space	I/I ₀ x 100	D-space	I/I ₀ x 100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

5. A process for preparing a Form A polymorph of Ia with D-spaces essentially as shown

D-space	I/I ₀ x 100	D-space	I/I ₀ x 100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83
5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

5 comprising crystallizing the compound (I) from an aged solution ethanol sulfuric acid.

6. A process form preparing a Form B polymorph of Ia with D-spaces essentially as shown

D-space	I/I ₀ x 100	D-space	I/I ₀ x 100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

comprising crystallizing (I) from isopropanol/water (85:15) and sulfuric acid.

10 7. A process form preparing a Form C polymorph of Ia with D-spaces essentially as shown

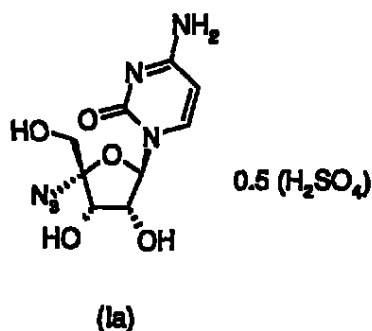
26

D-space	I/I ₀ x 100	D-space	I/I ₀ x 100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

comprising crystallizing I from isopropanol/water (60:40) in the presence of sulfuric acid.

8. A process according to claim 7 wherein the isopropanol/water is adjusted to from a pH of about 5 to a pH of about 3 with sulfuric acid.

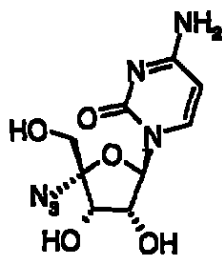
- 5 9. A method of treating a disease mediated by the Hepatitis C Virus comprising administering to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound of formula Ia.



- 10 10. A method according to claim 9 wherein said compound is the Form A polymorph of Ia.
11. A method according to claim 9 wherein said compound is the Form B polymorph of Ia.
12. A method according to claim 9 wherein said compound is the Form C polymorph of Ia.
- 15 13. A pharmaceutical composition comprising the hemisulfate salt Ia in admixture with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
14. A pharmaceutical composition according to claim 13 said hemisulfate salt is the Form C polymorph.

b

15. A composition according to claim 13 comprising a compound of formula I and a mixture of an alcohol, water and sulfuric acid.



(I)

- 5 16. A composition according to claim 15 wherein the alcohol is *iso*-propanol.
17. The invention as described hereinbefore.

23

26

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

(Reporte Racionalizado de acuerdo con la Noticia del Presidente de la EPO publicado en el OJ11/2001)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21561	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/13899	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/12/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09/12/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07H19/06		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 2 hojas, incluyendo esta carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda
22/05/2004

Fecha de terminación de este reporte
14/07/2004

Nombre y dirección de correo de la IPEA/
Oficina de Patentes Europea,
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Holanda
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

VERHULST W

Tel. (+49-89) 2399 2828

I. Bases del reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

III. No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La pregunta de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo o ser aplicable industrialmente no ha sido el sujeto del examen preliminar internacional respecto a las reivindicaciones las cuales no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) PCT); ver también reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

En la medida que el examen preliminar internacional se ha llevado a cabo (ver el ítem III anterior), se indica lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en las reivindicaciones independientes, la cual ha sido el sujeto de un reporte de búsqueda internacional, cumple el criterio mencionado en el Artículo 33(1) PCT, esto es, parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo y ser industrialmente aplicable.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference Case 21561	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/13899	International filing date (day/month/year) 08/12/2003	Priority date (day/month/year) 09/12/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07H19/06		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; criticism and explanations supporting such statement

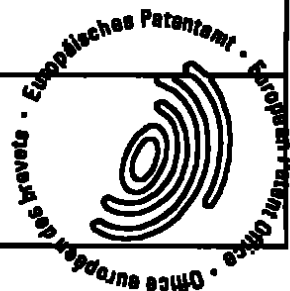
VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22/05/2004	Date of completion of this report 14/07/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

3

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

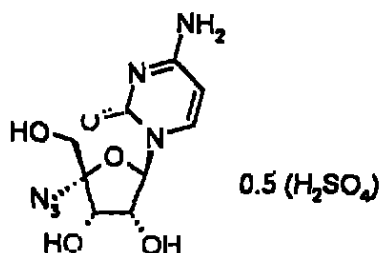
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.



DERIVADO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE AZIDO CITOSINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina (Ia) con una mayor estabilidad y mejores propiedades físicas, las cuales facilitan la obtención, manipulación y formulación de I y formas cristalinas polimórficas del mismo.

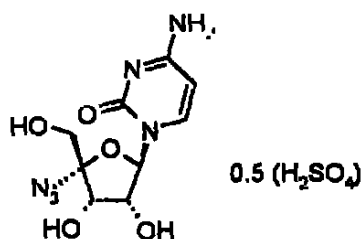


(Ia)

10

DERIVADO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE AZIDO CITOSINA

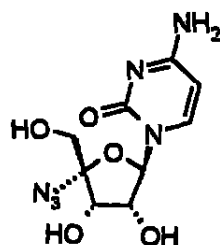
La presente invención se refiere a la sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina Ia con una estabilidad y propiedades físicas mejoradas, las cuales facilitan la obtención, manipulación y formulación del compuesto de fórmula I y las formas cristalinas polimórficas del mismo. La invención se refiere además a los métodos para preparar las formas cristalinas polimórficas de compuestos de fórmula Ia.



(Ia)

El compuesto 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina I es un potente agente antivírico (solicitud de patente U.S. 10/167.106 registrada el 11 de junio de 2002; J.G. Moffatt, en *Nucleoside Analogs* ("Análogos de nucleósidos"); R.T. Walker, E. DeClercq y F. Bolleijn, Eds., Plenum Publishing, Nueva York, 1979, p 144; H.Maag y col., *J. Med. Chem.* 1992 35:1440-1451). Aunque la actividad biológica es un *sine qua non* o sea una condición indispensable para que un fármaco sea efectivo, el compuesto debe ser capaz de ser elaborado a gran escala y las propiedades físicas del compuesto pueden influenciar notablemente la eficacia y el coste de un ingrediente activo formulado. Aunque posee una potente actividad antivírica, el

empleo de la base libre I es limitado debido a su inestabilidad térmica, su pobre cristalinidad e higroscopicidad, lo cual crea problemas de manipulación y formulación.



(I)

Las sales de compuestos ácidos o básicos pueden alterar o mejorar las propiedades físicas de un compuesto original. Los agentes que forman estas sales, sin embargo, deben ser determinados empíricamente por el químico farmacéutico dado que no hay un método seguro para predecir la influencia de un tipo de sal sobre el comportamiento de un compuesto original en distintas formas de dosificación. Técnicas eficaces de exploración que potencialmente podrían simplificar el proceso de selección, son desafortunadamente inexistentes. (G.W. Radebaugh y L.J. Ravin Preformulation. En Remington: The Science and Practice of Pharmacy ("Remington: Ciencia y Práctica de Farmacia"); A.R. Gennaro Ed; Mack Publishing Co. Easton, PA, 1995; pp 1456-1457).

Entre los compuestos farmacéuticamente útiles se encuentran frecuentemente diferentes formas polimórficas de sales. El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto de cristalizar en más de una especie cristalina distinta. Las propiedades físicas incluyendo la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma cristalina y

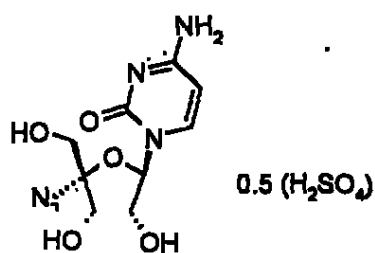
estabilidad pueden ser completamente diferentes, para distintas formas polimórficas del mismo compuesto químico.

Las formas polimórficas se caracterizan mediante técnicas de difusión, p. ej., el modelo de difracción de polvo por rayos X, por métodos espectroscópicos, p. ej., rayos infrarrojos, por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ¹³C y mediante técnicas térmicas p. ej., por calorimetría de escaneado diferencial o análisis térmico diferencial. El compuesto de la presente invención se caracteriza mejor mediante el modelo de difracción de polvo por rayos X, determinado de acuerdo con procedimientos ya conocidos en la técnica. Para una descripción de estas técnicas ver J. Haleblain, *J. Pharm. Sci.* 1975 64:1269-1288, y J. Haleblain y W. McCrone, *J. Pharm. Sci.* 1969 58:911-929. Aunque las intensidades de los picos de los modelos de difracción de polvo por rayos X, de diferentes partidas del hemisulfato Ia pueden variar ligeramente, los picos y la situación de los picos son característicos para una forma polimórfica específica.

El problema que debe ser solventado es el de la identificación de una sal adecuada, la cual (i) tenga una adecuada estabilidad química durante el proceso de obtención, (ii) esté eficientemente preparada, purificada y recuperada, (ii) tenga una aceptable solubilidad en disolventes farmacéuticamente aceptables, (iii) sea de cómoda manipulación (p. ej., en cuanto a su fluidez y tamaño de partícula) y esté formulada de manera que si tiene lugar una descomposición o cambio de características físicas y químicas

del compuesto, éstas sean insignificantes, (iv) presente una aceptable estabilidad química de la formulación. Además, son altamente deseables las sales que contienen un tanto por ciento molar alto del ingrediente activo, dado que minimizan la cantidad de material que debe ser formulada y administrada para producir una dosis terapéuticamente efectiva. Estas exigencias a menudo conflictivas hacen que la identificación de las sales más adecuadas sea un problema desafiante e importante que debe ser solventado por el científico farmacéutico experto antes de que el desarrollo del fármaco pueda proceder de forma decisiva.

Esta invención se refiere a las formas cristalinas del hemisulfato de 1-[4(S)-ázido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina (Ia), a los métodos para preparar las formas cristalinas polimórficas



(Ia)

de (Ia), las composiciones farmacéuticas que contienen la sal de hemisulfato (Ia) y métodos para tratar enfermedades inducidas por el virus de la hepatitis C, empleando la sal de hemisulfato (Ia).

Los numerosos objetivos y ventajas de la presente invención pueden ser comprendidos directamente por los expertos en la técnica, por referencia a las figuras que se

acompañan en el anexo, en las cuales:

La figura 1 muestra la difracción de polvo por rayos X de la forma A, forma polimórfica de Ia.

La figura 2 muestra la difracción de polvo por rayos X de la forma B, forma polimórfica de Ia.

La figura 3 muestra la difracción de polvo por rayos X de la forma C, forma polimórfica de Ia.

La figura 4 muestra la curva calorimétrica del escaneado diferencial de la base libre I.

La figura 5 muestra la curva calorimétrica del escaneado diferencial de la forma C, forma cristalina polimórfica de Ia.

Se ha descubierto sorprendentemente, que el hemisulfato de I es significativamente más estable que la base libre y, además, que es una sal cristalina no higroscópica anhidra con propiedades superiores a las de otras sales. Han sido aisladas e identificadas tres nuevas formas polimórficas anhidras, forma A, forma B y forma C, de la sal de hemisulfato de I. Las formas A y B se transforman en la forma C en presencia de humedad.

En una versión de la presente invención se obtiene una sal de hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxí-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina (Ia), y solvatos de la misma.

En otra versión de la presente invención se obtiene una forma cristalina polimorfa (forma A) de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con un modelo de difusión por rayos X como muestra la figura 1.

En otra versión se da a conocer un proceso para la preparación de la forma A forma cristalina polimórfica de Ia, por cristalización del compuesto (I) a partir de una solución envejecida de ácido sulfúrico en etanol.

5 En otra versión de la presente invención se obtiene una forma cristalina polimórfica de Ia (forma B) con un modelo de difusión por rayos X como se muestra en la figura 2.

En otra versión se da a conocer un procedimiento para la preparación de la forma B, forma cristalina polimórfica de Ia, por cristalización de (I) con isopropanol/agua (85:15) y ácido sulfúrico.

En otra versión de la presente invención se obtiene una forma cristalina polimórfica de Ia (forma C) con un modelo de difracción por rayos X como se muestra en la figura 3.

15 En otra versión se da a conocer un procedimiento para la preparación de dicha forma C, forma cristalina polimórfica de Ia por cristalización de I en isopropanol/agua (60:40) en presencia de ácido sulfúrico. En otra versión de la presente invención la solución de recristalización isopropanol/agua se
20 ajusta a un pH desde aproximadamente 5 hasta un pH de aproximadamente 3 con ácido sulfúrico.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un
25 paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de forma A, forma polimorfa de Ia.

En otra versión de la presente invención se da a conocer

un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de forma B, forma polimorfa de 5 Ia.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad terapéutica- 10 mente efectiva del compuesto de forma C polimorfa de Ia.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéutica- 15 mente efectiva del compuesto Ia suministrado en una dosis entre 1 y 100 mg/kg de peso corporal del paciente/día.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un 20 paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto Ia en combinación con un modulador del sistema inmunológico.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un 25 paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto Ia en combinación con un interferón o un interferón químicamente derivatizado.

En otra versión se obtiene una composición farmacéutica que comprende la sal hemisulfato de I mezclada por lo menos con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El nucleosido I es una azida orgánica que es potencialmente térmicamente inestable. La curva calorimétrica del escaneado diferencial (DSC) de I indica que no hay ninguna fusión endotérmica. En la misma aparece registrado un gran pico de descomposición exotérmica, con una temperatura de comienzo aproximadamente a 150°C, un pico de calor a 198°C, y una entalpía registrada de -105 J/g.

Todas las formas polimórficas de la sal de hemisulfato Ia presentan una mejor estabilidad térmica que el compuesto original I y que otras varias sales. La curva calorimétrica del escaneado diferencial de la forma A de Ia presenta una descomposición exotérmica con un comienzo aproximadamente a 185°C. La forma B de Ia presenta un comienzo de descomposición exotérmica a aproximadamente 189°C. La forma C de Ia presenta un comienzo de descomposición exotérmica a aproximadamente 210°C.

La determinación calorimétrica de la proporción de aceleración (ARC) (en condiciones de calorimetría adiabática) de la base libre I indica una gran descomposición exotérmica con una temperatura de comienzo corregida de 102°C, una elevación de temperatura adiabática de 388°C y una entalpía de -194 Cal/g. La forma C de la sal de hemisulfato Ia en cambio, presenta una temperatura del comienzo de la descomposición exotérmica corregida, de 152°C, una elevación de temperatura adiabática de 265°C y una entalpía de

-132 Cal/g, que disminuye substancialmente los riesgos de descomposición durante la obtención y procesado

Las sales de hemisulfato presentan también propiedades físicas mejoradas y mejores características de manipulación como se desprende de la TABLA 1. No se ha observado ningún cambio en la pureza química o forma polimórfica en ensayos de estabilidad acelerada a alta temperatura o alta temperatura y alta humedad relativa. La sal de hemisulfato es un material cristalino con una alta densidad aparente, que se manipula más fácilmente que la base libre, como se evidencia por unas mayores recuperaciones y mejor fluidez. La sal de hemisulfato se ha descubierto también que es menos higroscópica que la base libre. No se ha observado ningún aumento de peso al almacenar el Ia en un ambiente con una alta humedad relativa. Debido a su naturaleza no higroscópica el hemisulfato anhidro cristalino I conserva una mejor apariencia física y mejores propiedades de manipulación durante un periodo de tiempo más largo. La mejora de la apariencia física de una forma de dosificación de un fármaco potencia tanto la aceptación del médico como la del paciente y aumenta la probabilidad del éxito del tratamiento.

TABLA 1					
Propiedades físicas de la forma C del hemisulfato Ia					
CONDICIONES	DURACION	ASPECTO	AUMENTO DE PESO	POLIMORFIA	ENSAYO
93% h.r.	4 semanas	polvo blanco	0 %	Forma C	99,9
60°C	1 semana	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9

	2 semanas	polvo blanco	N/E	N/E	99,9
	4 semanas	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
	4 semanas	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
40°C/75% h.r	1 semana	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
	2 semanas	polvo blanco	N/E	N/E	99,9
	4 semanas	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
h.r. - humedad relativa ; N/E - no ensayado					

El hemisulfato provoca un pequeño peso molecular adicional del ingrediente activo y la sal tiene por lo tanto un alto porcentaje del compuesto original minimizando la cantidad de ingrediente activo que debe suministrarse al paciente. Dado que los nucleósidos presentan con frecuencia una baja biodisponibilidad, esto proporciona una ventaja adicional para los compuestos de la presente invención.

La expresión "un" o "una" elemento o entidad se utiliza en la presente para referirse a uno o más elementos o entidades en cuestión; por ejemplo, la expresión "un compuesto" se refiere a uno o más compuestos o por lo menos a un compuesto. Así, los términos "un" (o "una") "uno o más", y "por lo menos uno", pueden emplearse en la presente de forma intercambiable.

El término "hemisulfato" como se utiliza en la presente significa una sal en donde existen dos equivalentes molares de la base libre por cada equivalente molar de ácido sulfúrico.

El término "solvato" como se emplea en la presente significa un compuesto de la invención o una sal del mismo

que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes.

El término "hidrato" como se emplea en la presente
5 significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las
10 cuales el agua conserva su estado molecular como H_2O , siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidratos.

El término "clatrato" como se emplea en la presente significa un compuesto de la invención o una sal del mismo en forma de una red cristalina que contiene unos espacios (p.
15 ej., canales) que tienen una molécula huésped (p. ej. un disolvente o agua) encerrada dentro de los mismos.

El término "polimorfos" o "formas cristalinas" como se emplea en la presente significa estructuras cristalinas en las cuales un compuesto puede cristalizar en distintos
20 ordenamientos de aglomerado cristalino, los cuales tienen todos la misma composición elemental. Diferentes formas cristalinas tienen normalmente diferentes modelos de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades
25 ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente para la recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento, y otros factores pueden ocasionar que domine una forma cristalina.

42

45

El término "inmunomodulador" como se emplea en la presente, significa un agente terapéutico que ayuda o es capaz de modificar o regular funciones inmunológicas. Un agente que ocasiona un ajuste inmunológico, regulación o
5 potenciación

El término "interferón" como se emplea en la presente significa una familia de proteínas capaz de interferir con la infección vírica de las células, así como de inhibir la proliferación de las células normales y transformadas,
10 regulando la diferenciación celular y la modulación del sistema inmunológico. Los cuatro tipos antigénicos principales del interferón (α , β , γ y ω) están definidos por la fuente celular de su producción. Los interferones del tipo I (interferón α , β y ω) compiten entre sí para la unión celular
15 al receptor del interferón tipo I y así compartir por lo menos algunos componentes de este receptor de la superficie celular, de varias sub-unidades, mientras que el receptor para el interferón tipo II (interferón γ) es una entidad inconfundible. Tanto los interferones que se encuentran en
20 forma natural como los interferones recombinantes pueden ser administrados en una terapia de combinación junto con compuestos de la invención. Una secuencia consensuada para el interferón ha sido descrita en la patente U.S. n° 4.897.471 (Y. Stabinsky).

25 El término "interferón químicamente derivatizado" como se emplea en la presente, se refiere a una molécula de interferón unida covalentemente a un polímero que altera las propiedades físicas y/o farmacéuticas del interferón. Una

relación no limitada de estos polímeros incluye los homopolímeros de óxido de polialquileno tales como el polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG), polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloque de los mismos, con la condición de que se mantenga la solubilidad en agua de los copolímeros de bloque. Un experto en la técnica estará enterado de los numerosos métodos para la unión del polímero y el interferón (por ejemplo, ver A. Kozlowski y J.M. Harris *J. Control. Release* 2001 72 (1-3); 317-24; C.W. Gilbert y M. Park-Cho, patente U.S. n° 5,951,974). Una relación no limitada de IFN α químicamente derivatizados contemplada en la presente patente incluye el PEG-interferón- α -2a (PEGASYS®) y el PEG-interferón- α -2b (PEGINTRON™).

Pueden prepararse formulaciones de compuestos de fórmula I mediante procedimientos ya conocidos en la técnica de la formulación. Los siguientes ejemplos (más adelante) se facilitan para permitir a los expertos en la técnica el comprender con mayor claridad y practicar con la presente invención. Estos ejemplos no deberían ser considerados como limitantes del ámbito de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos del mismo.

Las sales de hemisulfato de la presente invención pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Las formas de dosificación oral pueden ser comprimidos, comprimidos lacados, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. La administración parenteral incluye la

administración intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Adicionalmente, las sales de la presente invención pueden ser administradas por vía transdérmica (la cual incluye un agente para 5 potenciar la penetración), bucal, nasal y mediante supositorios. También pueden administrarse las sales por inhalación.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención, los soportes 10 farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas de gelatina duras y blandas, pastillas, grageas, supositorios y gránulos dispersables. Un soporte sólido puede ser una o más 15 substancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes para suspensión, aglomerantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material encapsulante.

En los polvos, el soporte es un sólido finamente 20 dividido, el cual es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el soporte, el cual tiene las necesarias propiedades aglomerantes, en proporciones adecuadas y se comprime en la forma y tamaño adecuados.

25 Excipientes adecuados para comprimidos, comprimidos lacados, grageas y cápsulas de gelatina duras son, por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz y derivados del mismo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, azúcar,

lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, talco y ácidos grasos o sus sales, p. ej., ácido esteárico. Si se desea, los comprimidos o cápsulas pueden ser entéricamente recubiertos o pueden ser formulaciones de liberación sostenida. Excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos.

Las preparaciones de forma líquida incluyen las soluciones, suspensiones, enemas de retención y emulsiones, por ejemplo soluciones en agua o agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en agua o solución agua/poli etilenglicol.

Soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes adecuados, aromas, agentes estabilizantes y espesantes si se desea. Suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden elaborarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes para suspensiones bien conocidos. Excipientes adecuados para soluciones y jarabes para uso entérico son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Excipientes adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, polioles, p. ej., polialquilenglicoles, glicerina o aceites vegetales.

Las composiciones pueden contener también, además del

componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para el ajuste de la presión osmótica, agentes enmascarantes, antioxidantes, y similares.

Debido a que los compuestos de la presente invención son solubles en agua, pueden administrarse por vía intravenosa en solución salina fisiológica (p. ej., tamponada a un pH aproximadamente de 7,2 a 7,5). Pueden emplearse tampones convencionales tales como los fosfatos, bicarbonatos o citratos, en las presentes composiciones.

También están incluidas las preparaciones de forma sólida preparadas para ser convertidas, poco antes de ser usadas, en preparaciones de forma líquida para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Para la preparación de supositorios los excipientes adecuados incluyen los aceites naturales y endurecidos, ceras, glicéridos de ácidos grasos, polioles semilíquidos o líquidos. La mezcla homogéneamente molida se vierte a continuación en moldes de tamaño adecuado y se deja enfriar, con lo cual se solidifica.

Soportes y excipientes farmacéuticamente adecuados y sus formulaciones están descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy ("Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia") 1995, editado por E.W. Martín, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. Formulaciones

farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención están descritos en los ejemplos 7-9.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará por supuesto en cada caso particular, a los requisitos individuales del paciente y a la gravedad de la condición que hay que tratar. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente un 5% a aproximadamente un 95% de compuesto activo (p/p). Para la administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día en una monoterapia y/o una terapia combinada. Una dosificación diaria preferida está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, con más preferencia entre 1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y con la mayor preferencia entre 1,0 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular hay que encomendarla a un experto en la técnica. Generalmente el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se logra el efecto óptimo en la circunstancia. La dosificación diaria puede administrarse en una dosis única o en dosificaciones divididas, típicamente entre 1 y 5 dosificaciones por día.

Las preparaciones farmacéuticas se encuentran de preferencia en formas de dosificación únicas. En esta forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que

contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación envasada conteniendo dicho envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser ella misma una cápsula, comprimido, pastilla u obleta o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas, envasado.

Los derivados nucleósidos o los medicamentos de los mismos pueden emplearse en monoterapia o terapia de combinación, es decir, el tratamiento puede ser conjuntamente con la administración de una o más sustancia(s) terapéuticamente activa(s) adicional(es), por ejemplo, un modulador del sistema inmunológico tal como un interferón, interleucina, factor de necrosis tumoral o factor estimulante de una colonia o un agente antiinflamatorio y/o un agente antivirico. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, esta administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósidos.

La administración concurrente, como se emplea en la presente, incluye la administración de los agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. La composición farmacéutica puede contener opcionalmente otros agentes terapéuticamente activos ya conocidos en la técnica.

Las referencias aquí dadas al tratamiento se extienden a la profilaxis de enfermedades inducidas por la hepatitis C, así como también al tratamiento de las condiciones existentes, y el tratamiento de animales incluye el

tratamiento de humanos así como también otros mamíferos. Asimismo, el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C (HCV), como se emplea en la presente, incluye también el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o una
5 condición asociada con, o inducida por infección con el virus de la hepatitis C (HCV), o los síntomas clínicos de la misma.

Los derivados nucleósidos o los medicamentos de los mismos pueden emplearse en monoterapia o terapia de combinación, es decir, el tratamiento puede ser conjuntamente
10 con la administración de una o más sustancia(s) terapéuticamente activa(s) adicional(es), por ejemplo, un modulador del sistema inmunológico tal como un interferón, interleucina, factor de necrosis tumoral o factor estimulante de una colonia, otro agente antivírico o un agente anti-
15 inflamatorio. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, esta administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados nucleósidos 4'-substituídos. La administración concurrente como se cita en la presente incluye la administración de los agentes al mismo
20 tiempo o en momentos diferentes.

Debe comprenderse que las referencias hechas aquí al tratamiento se extienden a la profilaxis de enfermedades inducidas por la hepatitis C, así como también al tratamiento de las condiciones existentes, y que el tratamiento de
25 animales incluye el tratamiento de humanos así como también otros mamíferos. Además el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C (HCV), como se emplea en la presente, incluye también el tratamiento o profilaxis de una

51
enfermedad o una condición asociada con, o inducida por infección con el virus de la hepatitis C (HCV), o los síntomas clínicos de la misma.

La preparación de compuestos de fórmula I está descrita en U.S. serie n° 10/167.106, la cual se incorpora en su totalidad a la presente, como referencia.

EJEMPLO 1

Forma polimorfa A

La base libre (2,0 g) se disolvió en 50 ml de etanol caliente (aproximadamente 60°C) y se añadió a la misma una solución de 0,18 g de ácido sulfúrico concentrado disuelto en 2 ml de etanol. La suspensión resultante se envejeció a aproximadamente 70°C durante 3 horas y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró (filtración muy lenta), se lavó con etanol y se secó al vacío a aproximadamente 70°C obteniéndose 2,1 g de la forma A polimorfa de Ia. La calorimetría de escaneado diferencial indicó el comienzo de una exotermicidad a 185°C. La forma polimórfica produjo un modelo de difusión de rayos X que se muestra en la figura 1.

EJEMPLO 2

Forma polimorfa B

La base libre (0,5 g) se disolvió en 10 ml de una solución caliente (aproximadamente 40°C) de isopropanol-agua (9:1) y se añadió 1 ml de una solución de 0,875 g de ácido sulfúrico concentrado disuelto en 10 ml de la mezcla isopropanol-agua (9:1). La suspensión espesa resultante se diluyó con 10 ml de isopropanol-agua (9:1) y 1 ml de agua. La

54

suspensión resultante se envejeció a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas y el producto precipitado se filtró, se lavó con isopropanol y hexanos y se secó hasta peso constante con aplicación de un suave vacío obteniéndose 0,56 g de la forma polimorfa B de fórmula Ia. La calorimetría de escaneado diferencial indicó el comienzo de una exotermicidad a 189°C. La forma polimórfica produjo un modelo de difusión por rayos X, mostrado en la figura 2.

EJEMPLO 3

Forma polimorfa C

La base libre (3,0 g) se disolvió en una solución de isopropanol (20 ml) y agua (10 ml) y la solución se calentó aproximadamente a 60°C. Se añadió lentamente una solución de ácido sulfúrico diluido (aproximadamente 10%) para ajustar el pH a aproximadamente 3. La solución resultante se envejeció a aproximadamente 65-70°C durante aproximadamente 2 horas mientras precipitaban unos cristales densos. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con isopropanol y se secó al vacío a aproximadamente 70°C obteniéndose 2,8 g de la forma polimorfa C de fórmula Ia. La calorimetría de escaneado diferencial indicó el comienzo de una exotermicidad a 210°C. La forma polimórfica produjo un modelo de difusión por rayos X que se muestra en la figura 3.

Calculado para $C_{11}H_{24}N_4O_{14}S$: C, 32,44; H, 3,93; N, 25,22; S, 4,81; Encontrado C, 32,37; H, 3,90; N, 25,08; S, 4,80.

EJEMPLO 4

Los modelos de difracción de polvo por rayos X de muestras de cristales polimórficos se midieron en un

difractómetro de rayos X en polvo, Scintag XI, equipado con una fuente de irradiación K α 1 de cobre sellado. Las muestras fueron escaneadas de 2° a 40° 2 θ a una velocidad de 3° por minuto con anchos de rendija del haz incidente de 4 y 2 micras y anchos de rendija del haz difractado de 0,5 y 0,2 micras.

EJEMPLO 5

Este ejemplo describe el método de determinación de las propiedades térmicas de la forma C de Ia y 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]-citosina (I) empleando la calorimetría de escaneado diferencial (DSC). Los instrumentos empleados fueron un Perkin-Elmer DSC-2 con una velocidad de calentamiento de 10° por minuto y una sensibilidad de 5 mcal por segundo; o un TA DSC 2910 con escaneado de 5°C/minuto.

EJEMPLO 6

La higroscopicidad de la forma C de Ia al 93% de humedad relativa está indicada en la tabla 1. Una pequeña cantidad de cristal de la forma polimórfica C (aproximadamente 10 mg) se pesó en un frasco de pesar y se colocó en una cámara de humedad relativa controlada durante 4 semanas y el porcentaje de agua absorbida se calculó a partir del aumento de peso. La muestra fué analizada también mediante HPLC frente a un estándar externo en un aparato Waters 2690 HPLC a 276 nm con una columna Zorbax SB-Phenyl. La fase móvil es un gradiente que varía 1 ml/minuto y consiste en acetonitrilo/agua con 10 mM de ácido heptansulfónico, 0,1% de ácido fosfórico en ambos. El gradiente varía de un 10% de ACN a 100% en 30

minutos. Los datos fueron procesados empleando un programa Waters Millenium versión 3.2. Se determinó también la estabilidad térmica a 60°C y 40°C/75% de humedad relativa. La pureza de la muestra se determinó mediante análisis de alícuotas pesados mediante HPLC frente a un estándar externo. Los experimentos sugieren que la forma polimorfa C no es higroscópica y es térmicamente estable a 40 y 60°C durante la duración del análisis.

EJEMPLO 7

10 Composición para administración oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Los ingredientes se mezclan y se introducen en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula corresponde aproximadamente a una dosis diaria total.

EJEMPLO 8

15 Composición para administración oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Los ingredientes se combinan y se granulan empleando un disolvente como el metanol. La formulación se seca a

continuación y se conforma en comprimidos (conteniendo aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina apropiada para comprimidos.

EJEMPLO 9

5 Composición para administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Acido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución 70%)	12,85%
Veeguma K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Las características especificadas en la descripción anterior, o las reivindicaciones que siguen, o los dibujos
 10 adjuntos, expresados en sus formas específicas o en términos de un medio para efectuar la función descrita, o un método o proceso para conseguir un resultado apropiado descrito, pueden ser utilizados por separado o en cualquier combinación de dichas características, para la realización de la
 15 invención en las diversas formas de la misma.

La invención anterior ha sido descrita con cierto detalle a título de ilustración y ejemplo, con el propósito de facilitar la claridad y comprensión de la misma. Será obvio para un experto en la técnica que pueden efectuarse cambios y modificaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones del apéndice. Por lo tanto se comprende que la descripción anterior tenga carácter ilustrativo y no restrictivo. El ámbito de la invención debe por lo tanto determinarse no con referencia a la descripción mencionada sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones del apéndice, junto con la cobertura total de los equivalentes a los cuales dichas reivindicaciones tienen derecho.

Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan mediante la presente como referencia en su totalidad para todos los propósitos con la misma extensión, como si en cada patente individual, solicitud o publicación de patente se indicara individualmente de esta forma.

50

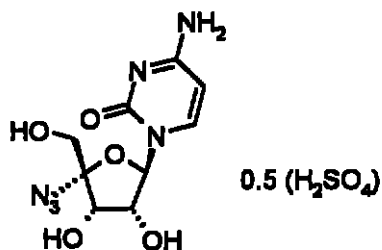
59

57

REIVINDICACIONES

1. La sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxí-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina (Ia) y solvatos de la misma.

5



(Ia)

2. Una forma cristalina polimórfica (forma A) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

10

Distancia D	I/I ₀ x 100	Distancia D	I/I ₀ x 100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83
5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

3. Una forma cristalina polimórfica (forma B) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

15

60

Distancia D	I/I ₀ x 100	Distancia D	I/I ₀ x 100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

4. Una forma cristalina polimórfica (forma C) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una
5 huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/I ₀ x 100	Distancia D	I/I ₀ x 100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

5. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa A de Ia que tiene unas distancias D esencialmente
10 como siguen:

Distancia D	I/I ₀ x 100	Distancia D	I/I ₀ x 100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83

5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

el cual comprende la cristalización del compuesto (I) a partir de una solución envejecida de ácido sulfúrico en etanol.

6. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa B de Ia que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/Io x 100	Distancia D	I/Io x 100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

el cual comprende la cristalización de (I) a partir de isopropanol/agua (85:15) y ácido sulfúrico.

7. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa C de Ia que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/Io x 100	Distancia D	I/Io x 100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

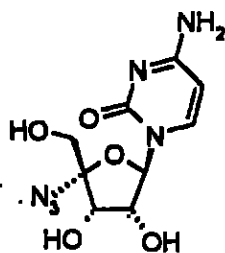
el cual comprende la cristalización de I a partir de isopropanol/agua (60:40) en presencia de ácido sulfúrico.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, 7, en donde el isopropanol/agua está ajustado a un pH que va desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 3, con ácido sulfúrico.

9 Una composición farmacéutica que comprende la sal de hemisulfato Ia en mezcla con, por lo menos, un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha sal de hemisulfato es la forma polimorfa C.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, la cual comprende un compuesto de fórmula I y una mezcla de un alcohol, agua y ácido sulfúrico.



(I)

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10 11, en donde el alcohol es el iso-propanol.

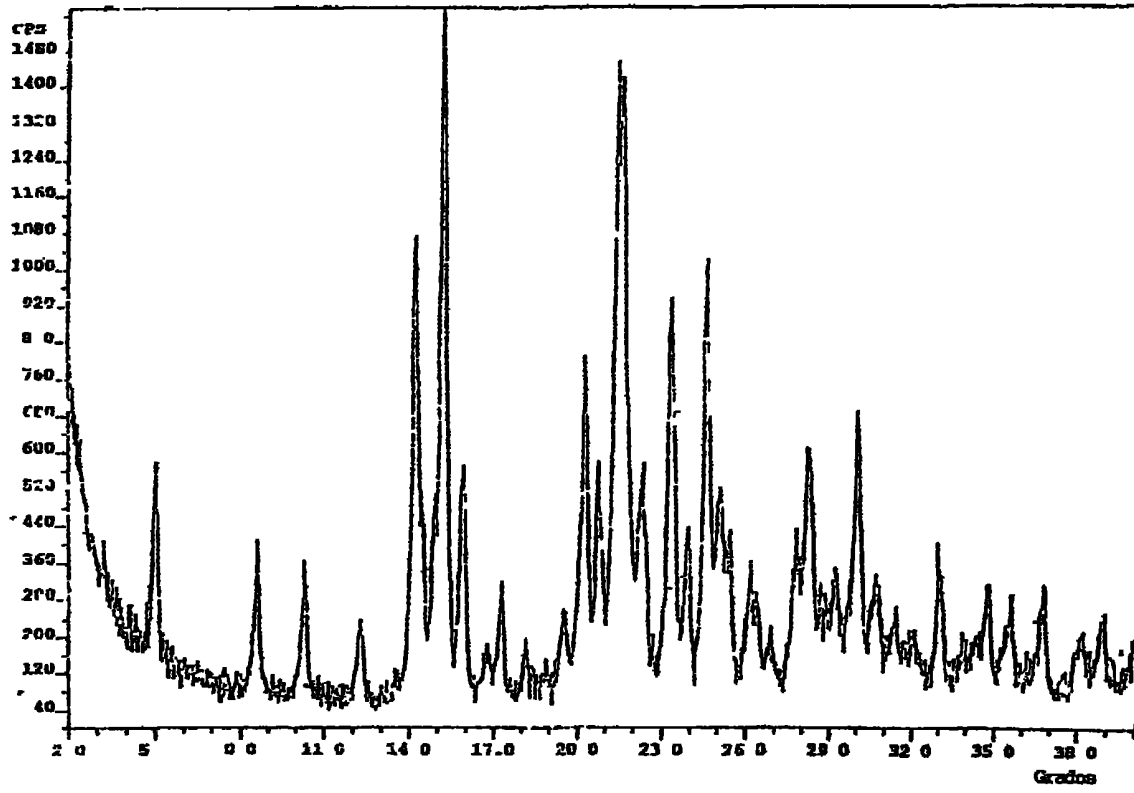
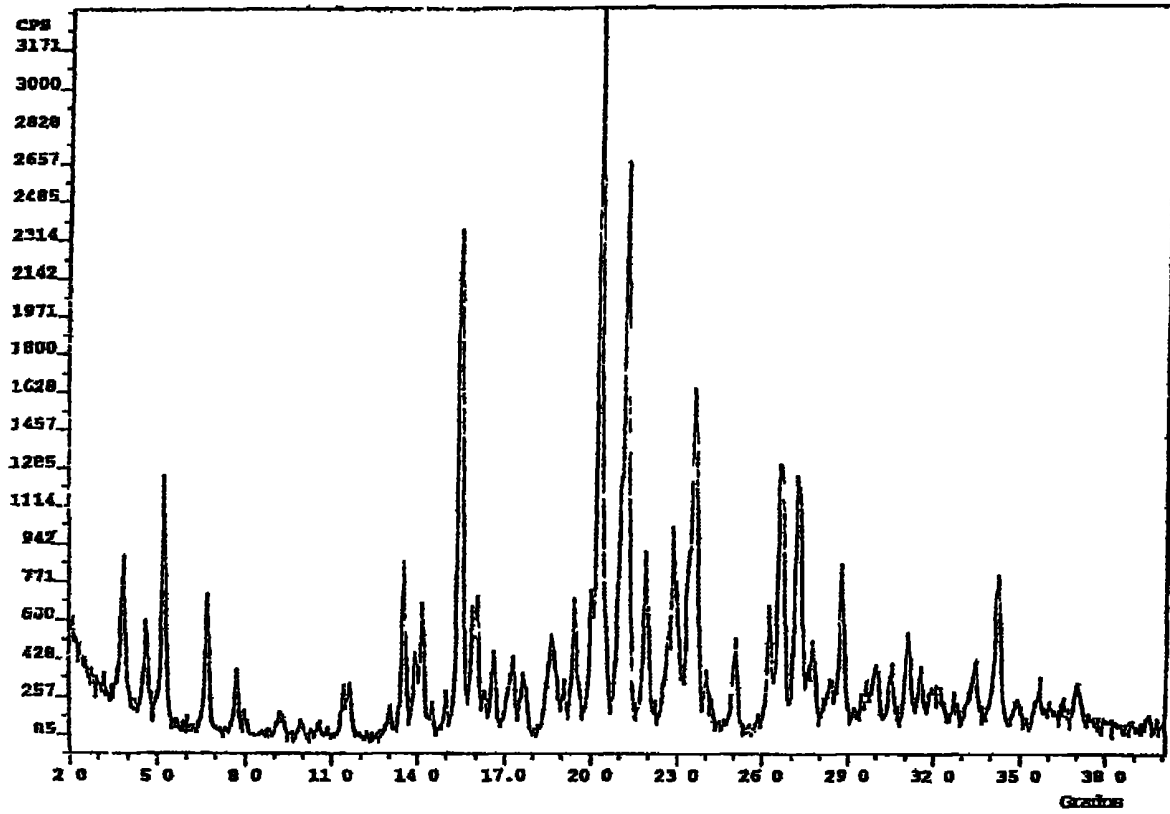


FIGURE 2

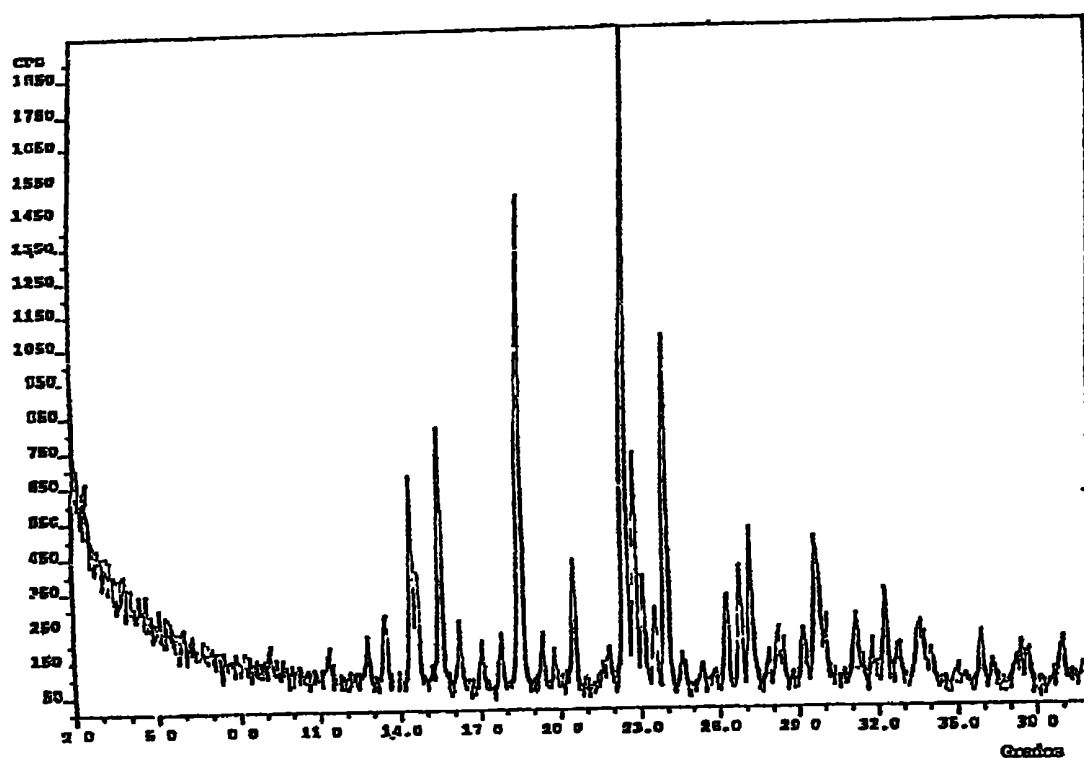
62



8

11

FIGURA 3



77

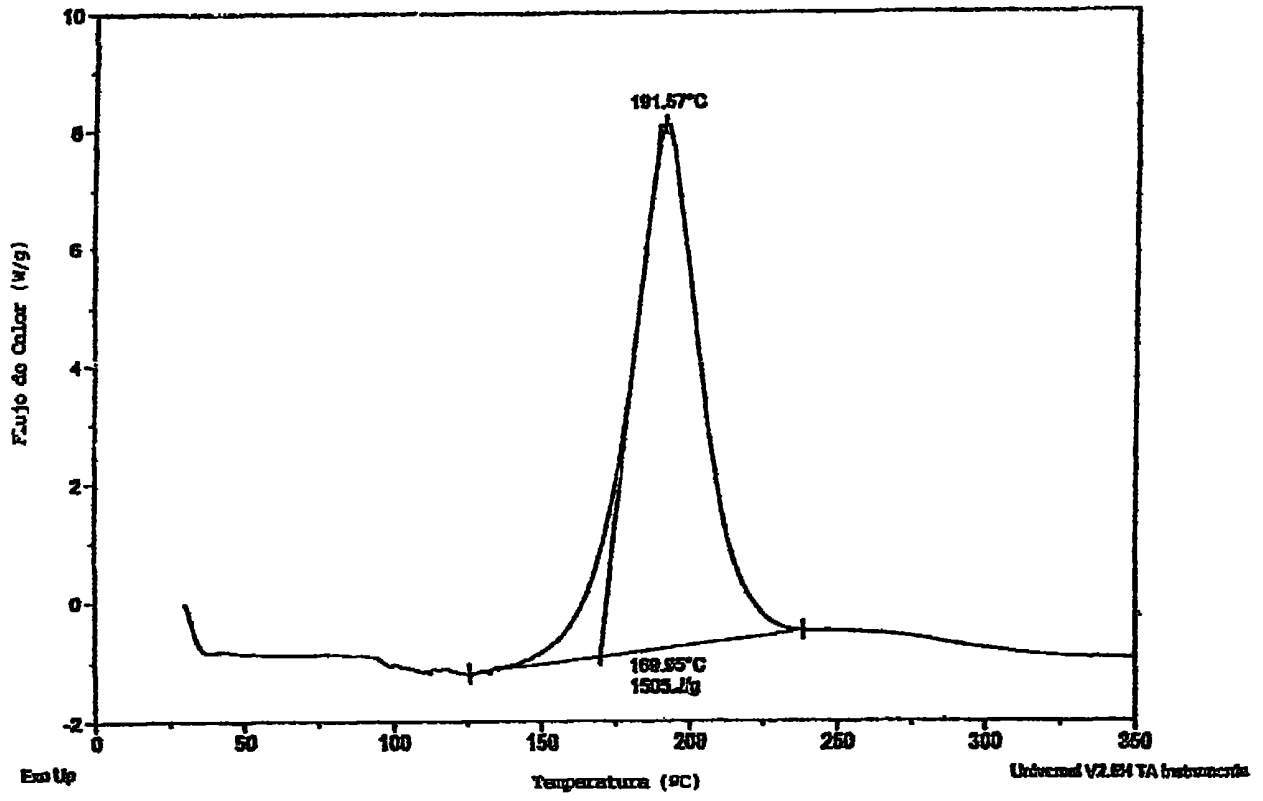
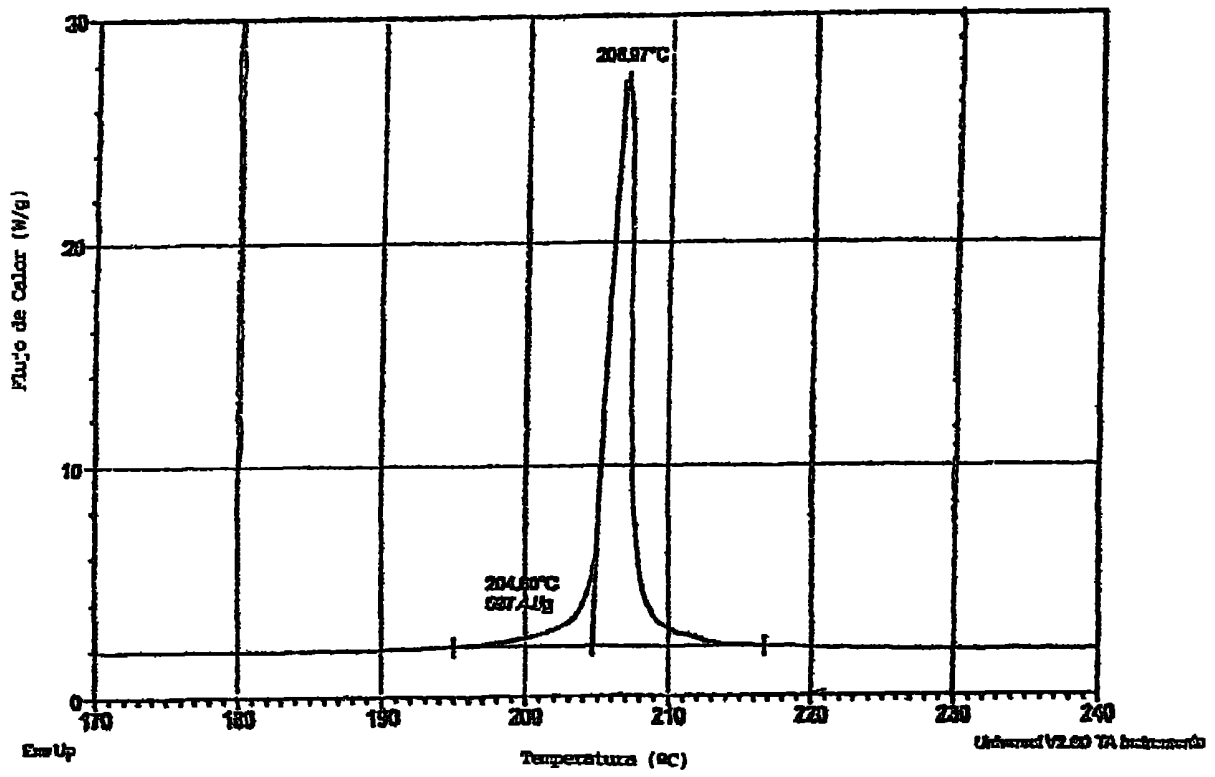


FIGURA 5

65



68

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

3 12 5 4 9
Anda Escobar
YA FIRMAR AFUERA EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
Y SUS FUNCIONES INDICADAS

2005 JUN -2 A 11: 02

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

07 de octubre de 2003

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 21 DE FEBRERO DE 2003.**

**Sello de la Oficina de Patentes y
Marcas de los Estados Unidos**



**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS**

(firma: ilegible)

H. L. JACKSON

Funcionario que Certifica

Formato PTO-1595 CARATULA DE FORMATO DE RECORDACION	
1-3-92 PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas. Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1. Nombre y dirección de la parte(s) que cede: 1. Terrence Joseph Connolly 2. Joseph Armstrong Martin 3. Anthony Prince 4. Keshab Sarma	1. Nombre y dirección de la parte(es) que recibe: Roche Palo Alto LLC 3401 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304
3. Naturaleza del traspaso: [X] CESION Fecha de ejecución de la Cesión (1) – (4) <u>20 de febrero de 2003</u>	
4. Número(s) de solicitud o patente: A. Solicitud de Patente No.(s) U.S. No. Serial 60/431.885, presentada el 9 de diciembre de 2002	Agenda del Apoderado No. R0156A-PRO B. Patente No.
5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento: Nombre: ROHAN PERIES Dirección: ROCHE BIOSCIENCE PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) --- \$40.00 [] Adjunto [X] Autorizado para ser cargados a la cuenta de deposito y cobrar cualquier honorario adicional que se requiera a la cuenta de depósito

		8. Cuenta de depósito No. 18-1700.
NO USE ESTE ESPACIO		
9. Declaración y firma.		
Según mi leal saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel del documento original.		
<u>Brian Buckwater</u>	<u>Reg. 46.585</u>	<u>(firma: ilegible) 21 de feb 2003</u>
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha
Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: [5]		

700024748

PATENTE

REEL: 013437 FRAME: 0484

CESION I

POR CUANTO, nosotros, Terrence Joseph Connolly, Joseph Armstrong Martin, Anthony Prince y Keshab Sarma ("Cedentes"), con direcciones respectivas indicadas a continuación, hemos inventado cierta materia objeto llamada, "NOVEDOSO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE 1-[4(S)-AZIDO-2(S), 3(R)-DIHIDROXI-4-(HIDROXIMETIL)-1(R)-CICLOPENTIL]CITOSINA ÚTIL COMO UN AGENTE ANTIVIRAL" (la "Invención"), descrita en la solicitud de patente E.U. No. Serial 60/431.885, presentada el 9 de diciembre de 2002 para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y POR CUANTO, Roche Palo Alto LLC, una corporación de Delaware, que tiene dirección en 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Roche"), desea perfeccionar su derecho sobre la Invención y en la Patente(s) de Invención para ser obtenida respecto a la misma de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a él;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una contraprestación contractual adecuada, recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, el Cedente(s) reconoce el interés de Roche en la Invención y por el presente cede a Roche para los Estados Unidos y todos los países extranjeros a él todos sus derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la Invención, según se describe y reivindica en la solicitud de patente E.U. No. Serial 60/431.885, o en cualquier solicitud de patente subsiguiente presentada bajo 35 U.S.C. §111(a), reivindicando el beneficio sobre dicha Solicitud bajo 35 U.S.C. §119(e), o 35

U.S.C. §120, o en cualquier solicitud de continuación, continuación en parte, de prosecución continuada, divisional, sustitución, reemisión, reexamen o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la Invención, solicitud y Patente(s) de Invención para ser de propiedad de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dichas Patente(s) de Invención puedan otorgarse.

El Cedente(s) por el presente acuerdan que ellos tienen todo el derecho de ceder todo el interés cedido por el presente y no han ejecutado y no ejecutarán ningún acuerdo en conflicto con el presente.

El Cedente(s) además acuerdan ejecutar y entregar según se les solicite y sin demora indebida, a Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para efectuar esta cesión y perfeccionar el título sobre la Invención, solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes extranjeras que reivindican prioridad sobre el presente.

El Cedente(s) además acuerda cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables para Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales para obtener, mantener y ejecutar protección de patente sobre la Invención en todos los países, siempre y cuando que Roche le reembolse al Cedente(s) por cualquier gasto incurrido por ello por el Cedente(s).

Esta cesión se hace efectiva desde la fecha más temprana de ejecución de este documento o la fecha de presentación acordada por la Oficina de Patentes y

92

Marcas de los Estados Unidos para la solicitud de patente E.U. No. Serial 60/431.885, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud.

He leído y entiendo este documento de Cesión para dicha Solicitud, y estoy de acuerdo con él, según se indica por mi firma según se ha puesto a continuación.

Firma (ilegible)

Fecha 20-02-2003

Terrence Joseph Connolly

777 West Middlefield Road, Apt. #64, Mountain View, CA 95051, U.S.A.

Firma (ilegible)

Fecha 20-02-2003

Joseph Armstrong Martin

350 Sharon Park Drive, Apt. I-26, Menlo Park CA 94025 U.S.A.

Firma (ilegible)

Fecha 20-02-2003

Anthony Prince

36 Farm Road, Los Altos, CA 94024, U.S.A.

Firma (ilegible)

Fecha 20-02-2003

Keshab Sarma

517 Davenport Court, Sunnyvale, CA 94077, U.S.A.

Documento No. 12081

Caso No. R0156A-PRO

No Serial 60/431.885

PATENTE

REEL: 013437 FRAME: 0486

75

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)

) SS.

Condado de Santa Clara)

El 20 de febrero de 2003, ante mí, Iris Weise, Notario Público, comparecieron personalmente Terrence Joseph Connolly, Joseph Armstrong Martin, Anthony Prince y Keshab Sarma [] a quienes conozco personalmente

[] a quienes conozco personalmente

[X] quienes no demostraron con base en evidencia satisfactoria

ser las personas cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto y reconocieron ante mí que ellos firmaron el mismo como personas autorizadas, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o entidad en nombre de quien la persona(s) actuó, firmó el documento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.

(firma: ilegibile)

Firma del Notario Público

Iris Weise
Comisión # 1288035
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Comisión Expira el 22 de diciembre de
2004

OPCIONAL

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependen del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Cesión I para solicitud de patente 60/431.885,
presentada el 9 de diciembre de 2002 (Caso No. R0156A-PRO)

Fecha del Documento: _____ Número de Páginas: _____

Signatario Diferente al Nombrado Arriba: ninguno

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario:

- ☒ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):
- ☐ Socio - [] Limitado [] General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro:

Pulgar derecho del Signatario

Colocar Punta del Pulgar aquí

El Signatario Está Representando a: sí mismo

REGISTRADO: 02/21/2003

PATENTE

REEL: 013437 FRAME: 0487

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 31 de mayo de 2005,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
C.R. 15.000
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by H.L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the tenth of November, 2003

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 04003305-12

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett



A 1676049

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

October 07, 2003

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
February 21, 2003**



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

Form PTO-1088 1-3-02		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): 1. Terrence Joseph CONNOLLY 2. Joseph Armstrong MARTIN 3. Anthony PRINCE 4. Keshab SARMA		2. Name and address of receiving party(ies): ROCHE PALO ALTO LLC 3401 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT Execution Date of Assignment: <u>(1) - (4) February 20, 2003</u>			
4. Application number(s) or patent number(s): A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 80/431,885, filed December 9, 2002		Attorney Docket No. R0156A-PRO B. Patent No.(s)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: ROHAN PERIES Address: ROCHE BIOSCIENCE PATENT LAW DEPARTMENT M/S A2-250 3401 HILLVIEW AVE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		6. Total number of applications and patents involved: <u>ONE</u>	
		7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ <u>40.00</u> ☐ Enlosed ☒ Authorized to be charged to deposit account	
		8. Deposit Account Number: <u>18-1700</u>	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.			
<u>Brian Buchwalter</u> Name of Person Signing		<u>Reg. 48,585</u> Signature	<u>Feb 21, 2003</u> Date
Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [5]			

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, Terrance Joseph Connolly, Joseph Armstrong Martin, Anthony Prince, and Keshab Sarma ("Assignor(s)") having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled,

"NOVEL ANHYDROUS CRYSTALLINE 1-[4(S)-AZIDO-2(S),3(R)-DIHYDROXY-4-(HYDROXYMETHYL)-1(R)-CYCLOPENTYL]CYTOSINE HEMISULFATE AS USEFUL AS AN ANTIVIRAL AGENT," (the "Invention"),
described in patent application U.S. Serial No.60/431,885, filed December 9, 2002, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, Roche Palo Alto LLC, a company of Delaware, having an address at 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Roche"), desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignor(s) acknowledge Roche's interest in the Invention and hereby assign to Roche for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in patent application U.S. Serial No. 60/431,885, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Roche, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignor(s) hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

Assignor(s) further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Roche, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto.

Assignor(s) further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Roche, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent

79

ASSIGNMENT I

protection in the invention in all countries, provided that Roche reimburses Assignor(s) for any expenses incurred therewith by Assignor(s).

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to patent application U.S. Serial No. 60/431,885, as indicated in the Filing Receipt for said Application.

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below.

Signature *Terrence Joseph Connolly* Date 20 Feb 2003
Terrence Joseph Connolly
777 West Middlefield Road, Apt. #64, Mountain View, CA 95051, U.S.A.

Signature *Joseph Armstrong Martin* Date 20 Feb 2003
Joseph Armstrong Martin
350 Sharon Park Drive, Apt. 1-26, Menlo Park, CA 94025, U.S.A.

Signature *Anthony Prince* Date 20 Feb 2003
Anthony Prince
36 Farm Road, Los Altos, CA 94024, U.S.A.

Signature *Keshab Sarma* Date 20 Feb 2003
Keshab Sarma
517 Davenport Court, Sunnyvale, CA 94087, U.S.A.

82

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

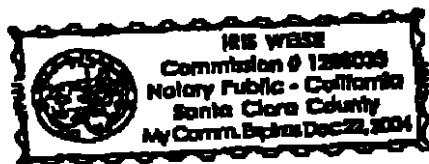
County of Santa Clara

ss.

On February 20, 2003 before me, Iris Weise, Notary Public,
personally appeared Terrence Joseph Connolly, Joseph Armstrong Martin,
Anthony Prince, and Keshab Sarma

I personally known to me
XX proved to me on the basis of satisfactory
evidence

to be the person(s) whose name(s) before
subscribed to the within instrument and
acknowledged to me that he/she/they executed
the same in his/her/their authorized
capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s), or
the entity upon behalf of which the person(s)
acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

Iris Weise
My Office of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent
fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment 1 for U.S. patent application #60/431,885,
filed December 9, 2002, (Case No. R0156A-PRO)

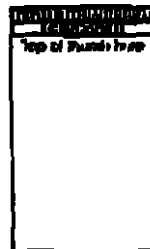
Document Date: Number of Pages:

Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

- Signer's Name: _____
- ☒ Individual
 - ☐ Corporate Officer - Title(s): _____
 - ☐ Partner - () Limited () General
 - ☐ Attorney-in-Fact
 - ☐ Trustee
 - ☐ Guardian or Conservator
 - ☐ Other: _____

Signer is Representing: self



TRADUCCION OFICIAL No. 2005-05-27-252 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLE

(Convention de La Haya del 5 du Octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por H.L. Jackson
3. actuando en su condición de Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. En Washington, D.C. 6. el día 10 de noviembre del 2003
7. por el *Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado*
8. Bajo el No. 04003305-11
9. Sello/timbre 10. Firma: ilegible
Sello del Departamento de Estado Patrick O. Hatchett

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futura referencia.

Martha Lucia Arciniegas M.
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN -1 A 11: 09

1002
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1114730
Hartha Graup
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESENTEÑA
LAS FUENTES INDICADAS

Autenticación Notarial

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

7 de Octubre 2003

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA
COPIA AUTENTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN
DOCUMENTO REGISTRADO**

5 de marzo del 2003.

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma ilegible)

H.L. JACKSON

Funcionario que Certifica

Hoja de Cubierta de Registro
PATENTES UNICAMENTE

Al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos

1. Nombre de las partes que transfieren:

ROCHE PALO ALTO LLC
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2. Nombre y dirección del receptor:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHESTRASSE
CH-40470, BASILEA, SUIZA

Nombre de adicional de la parte que
cede ____ Si ☒ No

3. Naturaleza de la cesión:

☒ Cesión II

Fecha de Ejecución de Cesión
Marzo 5, 2003

4. Número(s) de la solicitud o número(s) de la patente. No Expediente R0158 A-PRO

Si este documento ha sido firmado junto con un nuevo número de solicitud, la fecha de ejecución es

A. Solicitud Patente No.

B. No. Patente

SOLICITUD PROVISIONAL US. No. SERIAL 60/431,885 PRESENTADO: Dic. 9, 2002

5. Nombre y dirección de la parte a quien
se le debe enviar correspondencia
relacionada con este documento:

Nombre: ROHAN PERIES

Dirección ROCHE PALO ALTO LLC
Departamento Legal Patentes
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Número total de solicitudes y patentes
comprendidas: UNA

7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00

☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta
de depósito y para cargar cualesquiera gastos
adicionales que puedan ser requeridos para la
cuenta de depósito No. 18-1700

8. Número de la cuenta de depósito:

18-1700

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es auténtica y correcta y cualquier copia adjunta es una copia auténtica del documento original.

Brian Buckwalter Reg No. 46.585 (firma ilegible)

March 5, 2003

Nombre del Signatario

Firma

Fecha

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documentos: (4)

PATENTE

REEL: 013462 SECCION 0128

24

País: _____

Ref. Basel No. 21561

CESION II

ROCHE PALO ALTO LLC (Cedente), una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, en virtud del presente cede a:

**F. HOFFMANN LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea – Suiza**

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y para la invención descrita y reivindicada en una solicitud de la Patente de los Estados Unidos, No. Serial U.S. 60/431,885, presentada el 9 de diciembre del 2002, intitulada:

**"NOVEDOSO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE 1-[4(S)-AZIDO-2(S), 3 (R) –DIHIDROXI-4-(HIDROXIMETIL)-1(R)-CICLOPENTIL] CITOSINA UTIL COMO
UN AGENTE ANTIVIRAL"**

por Terrence Joseph Connolly, Joseph Armstrong Martin, Anthony Prince y Keshab Sarma

así como en solicitud (es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, cuya solicitud (es) subsiguiente (s) reivindica esta solicitud, No. Serial 60/431.885, como prioridad. Con respecto a la invención y todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, una cesión de todos los derechos, títulos e intereses en el presente, para todo el mundo, en favor del Cesionario ejecutada el 20 de febrero del 2003 por Terrence Joseph Connolly, Joseph Armstrong Martin, Anthony Prince y Keshab Sarma

27

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia del cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhtán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay y Venezuela.

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho de registrar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridades de conformidad con cualquier tratado o convención Internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE.UU. anteriores cedidas por el Cedente en esta presente Cesión.

El Cedente en esta Cesión acuerda ejecutar cualquier cesión y escritos adicionales así como llevar a cabo cualquier acción adicional necesaria para permitir que el Cesionario disfrute de todos los derechos de la presente Cesión.

Palo Alto, California. U.S.A

ROCHE PALO ALTO LLC

Fecha: Marzo 5, 2003

(firma: ilegible)

Rohan Perles

06

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California)
Condado de Santa Clara)

El 25 de marzo del 2003, compareció personalmente ante mí Iris Weise, Notaria Pública Rohan Perles, a quien conozco como la persona descrita dentro del instrumento y quien reconoció que él/ella ejecutó el mismo en su capacidad autorizada y por su firma en el documento la persona o la entidad a nombre de quien la persona actúo, ejecutó el documento.

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello

IRIS WEISE
Comisión # 1286035
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi comisión vence el 22 de diciembre del 2004

(firma ilegible)

Caso No. R0156A-PRO

Página 2 de 2

USSN 60/431,885

REGISTRADO 03/05/2003

PATENTE

REEL 0134562 SECCION: 0130

89

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by H.L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the tenth of November, 2003

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 04003305-11

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

A handwritten signature in black ink is written over a horizontal line. The signature appears to be "Patrick O. Hatchett".
Patrick O. Hatchett

A 1076051

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

October 07, 2003

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
March 05, 2003



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

89

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

MAR 05 '03

15:11 No.008 P.02

Form PTO-1685
1-3-92

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please forward the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies):

ROCHE PALO ALTO LLC
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2. Name and address of receiving party(ies):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASLE, SWITZERLAND

3. Nature of conveyance:

☒ ASSIGNMENT II

Execution Date of Assignment:

March 5, 2003

4. Application number(s) or patent number(s):

Attorney Docket No. R0158A-PRO

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is _____

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. Serial No. 60/431,885, filed December 9, 2002

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: ROHAN PERIES
Address: ROCHE PALO ALTO LLC
PATENT LAW DEPARTMENT, M/S A2-250
3401 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Brian Buckwater Reg. No. 48,585

Name of Person Signing

Brian Buckwater
Signature

Mar 5, 2003
Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [4]

hw:120383

700025459

PATENT
REEL: 013462 FRAME: 0128

92

90

Country: _____
Basel Ref No. 21561

ASSIGNMENT II

ROCHE PALO ALTO LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/431,885, filed December 9, 2002, entitled

NOVEL ANHYDROUS CRYSTALLINE 1-[4(S)-AZIDO-2(S),3(R)-DIHYDROXY-4-(HYDROXYMETHYL)-1(R)-CYCLOPENTYL]CYTOSINE HEMISULFATE AS USEFUL AS AN ANTIVIRAL AGENT

by Terrence Joseph Connolly, Joseph Armstrong Martin, Anthony Prince, and Keshab Surma

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/431,885 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on February 20, 2003, by Terrence Joseph Connolly, Joseph Armstrong Martin, Anthony Prince, and Keshab Surma.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

93

91

Assignment II cont'd

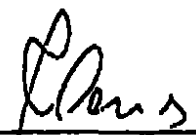
Ref. 21561

Assignor In this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHE PALO ALTO LLC

Date: March 5, 2003

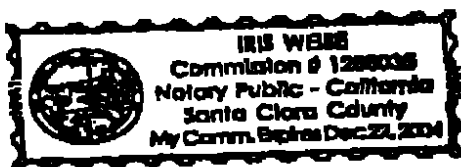
By: 
Rohan Perica

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On March 5, 2003, before me, Iris Weiso, Notary Public, personally appeared Rohan Perica, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal





94

93
92



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◇ Descripción de la invención ☒ 34
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ 64
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha junio 07 de 2005

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

93

Folio 88

2020
Bogotá DC

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

REFERENCIA:	Radicación No.	05 54870
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/013899
	Fecha límite inicio fase Nacional	09 - 07 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	524
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

28 JUL 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

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

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia