

Clarke, M

COLO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-121393- -00002-0000

Fecha: 2015-04-23 16:02:38 Dep. 2020 DJR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 17

df

P-4354

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 14-121.393

Solicitud de patente a nombre de **GILEAD PHARMASSET LLC**

Yo, SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **GILEAD PHARMASSET LLC.**, domiciliada en California, Estados Unidos, solicitante de la patente de la referencia, me permito informar lo siguiente:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo pliego reivindicatorio, que comprende un total de 32 reivindicaciones, que corresponden a las concedidas por la oficina de patentes de los Estados Unidos, en la patente No. US 8,889,153, (ver anexo).

De antemano se asegura, que la materia que contiene el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud, se encuentra debidamente soportada en el capítulo descriptivo de la misma, por tanto se le solicita amablemente al presente Despacho realizar el examen de patentabilidad, sobre este nuevo pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad.

Adicionalmente se adjunta el recibo de pago correspondiente a la tasa por modificación voluntaria.

Señor Superintendente,

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
CC. 22.468.787 de Barranquilla
TP 147463 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

1/17

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 32 reivindicaciones
- Copia de la patente estadounidense US 8,889,159 (B2)
- Copia de recibo de pago por concepto de modificación voluntaria, por un valor de \$ 132.000

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

GILEAD PHARMASSETT LCC

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa
Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución ESTADOS UNIDOS	Dirección y domicilio del titular 333 Lakeside Drive Foster City	Ciudad California 94404
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787

147463 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia	Bogotá D.C.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
<u>notificaciones@clarkemodet.com.co</u>	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 14-121.393

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

Presentación Solicitud Divisional.

Modificación al capítulo descriptivo.

☐

☒ Modificación al capítulo Reivindicatorio

Presento junto con este memorial un nuevo pliego reivindicatorio que comprende un total de 32 reivindicaciones.

Modificación al resumen.

☐

Modificación a los dibujos.

☐

Modificación al solicitante.

5. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐

Poder, si fuere el caso.

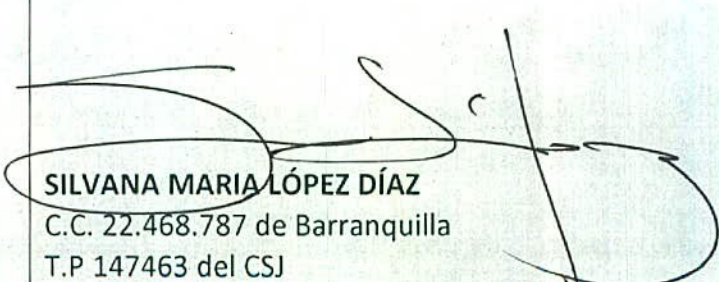
☒

Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma


SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0037964

Bogotá D.C., Abril 08 de 2015 - 07:57:55

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	696971376	07/04/2015	5.658.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		132.000.00	132.000.00
				\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-121393- -00002-0000

Fecha: 2015-04-23 16:02:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 17

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

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

Abril 8 de 2015 - 07:58:10

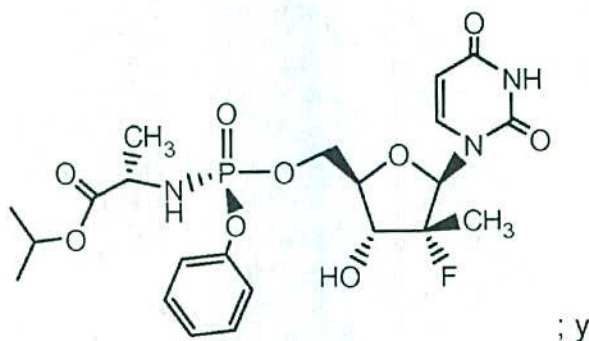
P 4359

P-4354
Reiv. Modificadas
23/04/2015

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) de 25% a 35% en peso de GS-7977 cristalino que tiene la estructura:



(b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones 2θ (°) de XRPD en ($\pm 2^\circ$): 6.1 y 12.7.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 0, en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones 2θ (°) de XRPD en ($\pm 2^\circ$): 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 y 23.3.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 0, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos un diluyente, un desintegrante, un deslizante y un lubricante.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un diluyente seleccionado de un grupo que consiste de fosfato de dicalcio, celulosa, azúcares compresibles, dehidrato fosfato de calcio dibásico, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio tribásico y combinaciones de los mismos.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el diluyente es seleccionado del grupo que consiste de manitol, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un desintegrante seleccionado del grupo que consiste de croscarmelosa de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, almidón modificado, povidona, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio y combinaciones de los mismos.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el desintégrate es croscarmelosa de sodio.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un deslizante seleccionado del grupo que consiste de dióxido de silicona coloidal, almidón, derivados de almidón y combinaciones de los mismos.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el deslizante es dióxido de silicona coloidal.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un lubricante seleccionado del grupo que consiste de estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, fumarato esteril de sodio, ácido esteárico, talco y combinaciones de los mismos.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un agente de recubrimiento.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende:

- (a) 55% p/p hasta 65% p/p de un diluyente;
- (b) 2,5% p/p hasta 7,5% p/p de un disgregante;

- (c) 0,25% p/p hasta 0,75% p/p de un deslizante; y
- (d) 1,25% p/p hasta 1,75% p/p de un lubricante.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 0, en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende:

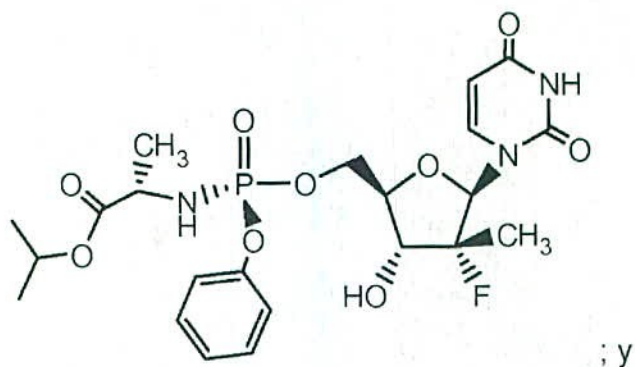
- (a) 30% p/p de manitol y 30% p/p de celulosa microcristalina;
- (b) 5% p/p de croscarmelosa de sodio;
- (c) 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- (d) 1,5% p/p de estearato de magnesio.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 0, en donde la composición comprende:

- (a). 33% p/p de GS-7977 cristalino;
- (b). 30% p/p de manitol y 30% p/p de celulosa microcristalina;
- (c). 5% p/p de croscarmelosa de sodio;
- (d). 0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y
- (e) 1,5% p/p de estearato de magnesio.

16. Una forma de dosificación unitaria que comprende:

- (a) 400 mg de GS-7977 que tiene la estructura de:



(b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones 2θ (°) de XRPD en ($\pm 2^\circ$):

6.1 y 12.7.

17. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 16, en donde el GS-7977 cristalino tiene reflexiones 2θ (°) de XRPD en ($\pm 2^\circ$): 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 y 23.3.

18. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 16, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de un diluyente, un disgregante, un deslizante y un lubricante.

19. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 18, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un diluyente seleccionado del grupo que consiste en fosfato dicálcico, celulosa, azúcares compresibles, fosfato dibásico de calcio dihidratado, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón, fosfato tribásico de calcio, y sus combinaciones.

20. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el diluyente se selecciona del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina, y sus combinaciones.

21. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 0, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un desintegrante seleccionado de entre el grupo que consiste en croscarmelosa de sodio, crospovidona, celulosa microcristalina, almidón de maíz modificado, povidona, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, y sus combinaciones.

22. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el disgregante es croscarmelosa de sodio.

23. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 18, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un deslizante seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio coloidal, talco, almidón, derivados de almidón, y sus combinaciones.

24. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal.

25. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 18, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un

lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, y sus combinaciones.

26. La forma de unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

27. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 16, que además comprende un agente de recubrimiento.

28. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 16, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable comprende:

- (a). 660 mg hasta 780 mg de un diluyente;
- (b). 30 mg hasta 90 mg de un desintegrante;
- (c). 3 mg hasta 9 mg de un deslizante; y
- (d). 15 mg hasta 21 mg de un lubricante.

29. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 16, en donde la forma de dosificación unitaria comprende:

- (a). 400 mg de GS-7977 cristalino;
- (b). 360 mg de manitol y 356 mg de celulosa microcristalina;
- (c). 60 mg de croscarmelosa de sodio;
- (d). 6 mg de dióxido de silicio coloidal; y
- (e). 18 mg de estearato de magnesio.

30. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 16, en donde la forma de dosificación unitaria comprende una cápsula o un comprimido.

31. Un proceso para preparar una composición de comprimido que comprende la forma de dosificación unitaria de la reivindicación 16, que comprende:

- mezclar una composición intragranular y una composición extragranular para obtener una composición mezclada;
- comprimir la composición mezclada para obtener una composición de comprimido; y, opcionalmente recubrir la composición del comprimido;

en donde

la composición intragranular comprende GS-7977, un primer diluyente intragranular, opcionalmente un segundo diluyente intragranular, un desintegrante intragranular, un deslizante intragranular, y un lubricante intragranular; y

la composición extragranular comprende una primer diluyente extragranular, opcionalmente un segundo diluyente extragranular, un deslizante extragranular, un disgregante extragranular, y un lubricante extragranular.

32. Una composición de comprimido que comprende 400 mg de GS-7977 fabricado según el proceso de la reivindicación 31.



US008889159B2

(12) **United States Patent**
Cleary et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,889,159 B2**
(45) **Date of Patent:** ***Nov. 18, 2014**

(54) **COMPOSITIONS AND METHODS FOR
TREATING HEPATITIS C VIRUS**

- (71) Applicant: **Gilead Pharmasset LLC**, Foster City, CA (US)
- (72) Inventors: **Darryl G. Cleary**, Chapel Hill, NC (US); **Charles J. Reynolds**, Greenville, NC (US); **Miriam Michelle Berrey**, Durham, NC (US); **Robert G. Hindes**, Skillman, NJ (US); **William T. Symonds**, San Francisco, CA (US); **Adrian S. Ray**, Redwood City, CA (US); **Hongmei Mo**, Palo Alto, CA (US); **Christy M. Hebner**, Belmont, CA (US); **Reza Oliyai**, Burlingame, CA (US); **Vahid Zia**, San Carlos, CA (US); **Dimitrios Stefanidis**, Mountain View, CA (US); **Rowchanak Pakdaman**, San Carlos, CA (US); **Melissa Jean Casteel**, Burlingame, CA (US)

- (73) Assignee: **Gilead Pharmasset LLC**, Foster City, CA (US)
- (*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

This patent is subject to a terminal disclaimer.

(21) Appl. No.: **13/686,664**

(22) Filed: **Nov. 27, 2012**

(65) **Prior Publication Data**
US 2013/0136776 A1 May 30, 2013

Related U.S. Application Data

- (63) Continuation-in-part of application No. PCT/US2012/055621, filed on Sep. 14, 2012, and a continuation-in-part of application No. 13/661,509, filed on Oct. 26, 2012.
- (60) Provisional application No. 61/564,500, filed on Nov. 29, 2011, provisional application No. 61/707,459, filed on Sep. 28, 2012.
- (51) Int. Cl.
A61K 47/10 (2006.01)
C07H 19/04 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
- (52) U.S. Cl.
CPC *A61K 31/675* (2013.01); *A61K 31/513* (2013.01); *A61K 31/4196* (2013.01)
USPC 424/400; 514/86; 536/26.8
- (58) Field of Classification Search
None
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,798,209 A	3/1974	Witkowski et al.
3,852,267 A	12/1974	Meyer, Jr. et al.
RE29,835 E	11/1978	Witkowski et al.
4,814,477 A	3/1989	Wijnberg et al.
4,957,924 A	9/1990	Beauchamp
5,026,687 A	6/1991	Yarchoan et al.
5,118,820 A	6/1992	Hertel
5,149,794 A	9/1992	Yatvin et al.
5,157,027 A	10/1992	Biller et al.
5,192,549 A	3/1993	Barenoliz et al.
5,194,654 A	3/1993	Hostetler et al.
5,210,015 A	5/1993	Gelfand et al.
5,223,263 A	6/1993	Hostetler et al.
5,256,641 A	10/1993	Yatvin et al.
5,256,798 A	10/1993	Chou et al.
5,372,808 A	12/1994	Blatt et al.
5,376,380 A	12/1994	Kikuchi et al.
5,405,598 A	4/1995	Schinazi et al.
5,411,947 A	5/1995	Hostetler et al.

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

CA	2682230 A1	10/2008
CN	101108870 A	1/2008

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

GS-7977 structure provided by Chembest Research Laboratories Ltd. (biochembest.com/product_detail.asp?m=2&id=1178&classid=65&nclassid=195). (last visit for this website was made on Jun. 27, 2013).*

World Health Organization (hereinafter "WHO"), "Pharmaceutical excipients—an overview including considerations for paediatric dosing," (Jun. 2010).*

Gane, E., "Future Hepatitis C Virus Treatment: Interferon-Sparing Combinations," *Liver International* (2011) 31(S1): 62-67.

Gane, E., "Future Treatment for Chronic Hepatitis C: IFN or Ribavirin-Free Regimens," *Hepatology* (2012) 6:16-17 (Abstract #TCS10-03).

(Continued)

Primary Examiner — Ernst V Arnold

Assistant Examiner — Kyung Sook Chang

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Sheppard Mullin Richter & Hampton LLP

(57) **ABSTRACT**

Disclosed herein are a composition and unit dosage form for the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection comprising GS-7977 and at least one pharmaceutically acceptable excipient, as well as methods for making said composition and unit dosage form. Also disclosed herein is a method of treating a subject, preferably a human, infected with hepatitis C virus, said method comprising administering to the subject for a time period an effective amount of GS-7977 and an effective amount of ribavirin. In one aspect, the method comprises administering to the subject an interferon-free treatment regimen comprising an effective amount of GS-7977 and an effective amount of ribavirin. In a particular aspect, the method is sufficient to produce an undetectable amount of HCV RNA in the subject for at least 12 weeks after the end of the time period.

37 Claims, 3 Drawing Sheets

14

have experienced viral relapse after cessation of GS-7977-containing treatment. Population sequencing of the viral relapse samples showed that S282T was detected in only one of the 53 patients, who was GT2b and relapsed 4 weeks after completion of 12 weeks of GS-7977 monotherapy. Deep sequencing revealed 99% S282T in this GT2b patient at relapse. Population and clonal phenotypic analysis demonstrated that the GT2b S282T-containing sample was 8- to 13-fold less susceptible to GS-7977 compared to corresponding baseline virus. For the other 52 patients experiencing relapse, deep sequencing at baseline and relapse showed no S282T, and no specific NS5B mutation at other residues was identified by population or deep sequencing as being associated with GS-7977 resistance. (See also Svarovskaia et al., 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Poster 753, Nov. 11, 2012.)

The foregoing illustrates that GS-7977 has a high resistance barrier. Notably, the S282T mutation has not been observed in any patient receiving a treatment regimen combining GS-7977 and ribavirin. Concordance of SVR-4 with SVR-12 and SVR-24 for Treatment Regimens Combining GS-7977 with Ribavirin and Optionally Peginterferon

Florian et al. have reported that SVR-12 and SVR-24 were concordant across a large population database of HCV clinical trials including trials involving peginterferon/ribavirin combination treatment and treatment regimens combining peginterferon, ribavirin and telaprevir or boceprevir, with SVR-12 having a positive predictive value of 98% for SVR-24. (Florian et al., AASLD 2011, Abstract LB-28; see also Martinot-Peignoux et al., *Hepatology* (2010) 51(4): 1122-1126.)

HCV data from treatment-naïve GT1, GT2 and GT3 patients in the PROTON, ELECTRON and ATOMIC Phase 2 studies who received at least 12 weeks of treatment with GS-7977, either alone or in combination with ribavirin and optionally peginterferon, were evaluated. Only patients treated for at least 12 weeks with 400 mg GS-7977 who had SVR-4 and SVR-12 or SVR-4 and SVR-24 data were included in the analysis (259 of 596 patients). The analysis found 99-100% concordance between SVR-4 and both SVR-12 and SVR-24 across all regimens for patients who achieved SVR-4 and for whom post-treatment week 12 data were available. These results show that SVR-4 is highly concordant with SVR-12 and SVR-24 for GT1, GT2 and GT3 HCV patients treated with 400 mg GS-7977 and ribavirin, and optionally with peginterferon. (Lawitz et al., GS-7977 Phase 2 Trials: Concordance of SVR4 with SVR12 and SVR24 in HCV Genotypes 1-3, EASL (Apr. 18-22, 2012).)

The foregoing suggests that the SVR data presented herein may have predictive value for longer-term SVR rates including SVR-24, SVR-36 and SVR-48.

The compositions and unit dosage forms comprising GS-7977 disclosed herein provide good stability to moisture and degradation, as well as desirable dissolution and disintegration profiles. They may be used to treat HCV infection optionally in combination with ribavirin, peginterferon or any other antiviral agent.

Additionally, the foregoing data illustrate that GS-7977 administered in combination with ribavirin (with or without peginterferon) elicited a rapid decline in HCV RNA and end of treatment response (EOTR) in patients with HCV GT1, GT2 and GT3. No viral breakthrough has been observed during the course of treatment with GS-7977, including when combined with ribavirin and optionally peginterferon. SVR-12 was 100% for HCV GT2 and GT3 treatment-naïve patients who received a combination of GS-7977 and ribavirin for 12 weeks and 84% for HCV GT1 treatment-naïve patients who received a combination of GS-7977 and ribavirin for 12 weeks, compared to 60% SVR-12 for HCV GT2 and GT3

treatment-naïve patients who received GS-7977 alone. Given that ribavirin, alone, has been shown to have little to no effect on HCV RNA levels in human clinical trials, the foregoing clinical and in vitro data demonstrates that the combination of GS-7977 and ribavirin produces a synergistic reduction in HCV RNA levels.

Further, treatment arms in the ELECTRON trial receiving GS-7977 in combination with ribavirin, compared to treatment arms also receiving peginterferon, reported reduced incidences of side effects, suggesting that interferon-free treatment with a combination of GS-7977 and ribavirin may offer advantages over treatment regimens involving peginterferon.

Even further, in vitro results showing that HCV replicons with the S282T mutation, which show reduced susceptibility to GS-7977, display increased susceptibility to ribavirin suggest that the combination of GS-7977 and ribavirin may provide a treatment regimen resulting in reduced rates of resistance compared to monotherapy with GS-7977. Thus far, the S282T mutation has not been observed in a patient receiving GS-7977 and ribavirin combination therapy, compared to the observation of the mutation in one patient receiving GS-7977 monotherapy.

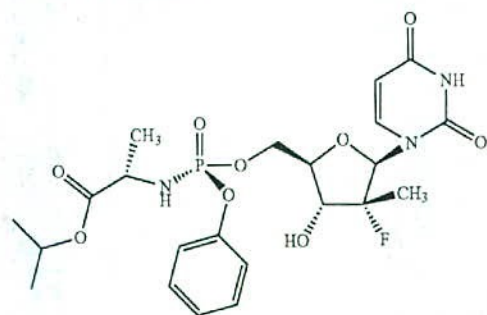
The ability to provide effective therapy without peginterferon according to the methods described herein has the potential to significantly improve therapeutic options for individuals living with HCV infection.

The foregoing description of the present invention provides illustration and description, but is not intended to be exhaustive or to limit the invention to the precise one disclosed. Modifications and variations are possible in light of the above teachings or may be acquired from practice of the invention.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising:

a) about 25% to about 35% w/w of crystalline GS-7977 having the structure



and

b) at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the crystalline GS-7977 has XRPD 2θ-reflections (°) at about:

6.1 and 12.7.
2. The composition according to claim 1, wherein the crystalline GS-7977 has XRPD 2θ-reflections (°) at about: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8, and 23.3.

3. The composition according to claim 1, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises at least one of a diluent, a disintegrant, a glidant, and a lubricant.

4. The composition according to claim 3, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a diluent selected from the group consisting of dicalcium phosphate, cellulose, compressible sugars, dibasic calcium phos-

15

phate dehydrate, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, starch, tribasic calcium phosphate, and combinations thereof.

5. The composition according to claim 4, wherein the diluent is selected from the group consisting of mannitol, microcrystalline cellulose, and combinations thereof.

6. The composition according to claim 3, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a disintegrant selected from the group consisting of croscarmellose sodium, crospovidone, microcrystalline cellulose, modified corn starch, povidone, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, and combinations thereof.

7. The composition according to claim 6, wherein the disintegrant is croscarmellose sodium.

8. The composition according to claim 3, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a glidant selected from the group consisting of colloidal silicon dioxide, talc, starch, starch derivatives, and combinations thereof.

9. The composition according to claim 8, wherein the glidant is colloidal silicon dioxide.

10. The composition according to claim 3, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a lubricant selected from the group consisting of calcium stearate, magnesium stearate, polyethylene glycol, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc, and combinations thereof.

11. The composition according to claim 10, wherein the lubricant is magnesium stearate.

12. The composition according to claim 1 further comprising a coating agent.

13. The composition according to claim 1, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises:

- a) about 55% w/w to about 65% w/w of a diluent;
- b) about 2.5% w/w to about 7.5% w/w of a disintegrant;
- c) about 0.25% w/w to about 0.75% w/w of a glidant; and
- d) about 1.25% w/w to about 1.75% w/w of a lubricant.

14. The composition according to claim 1, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises:

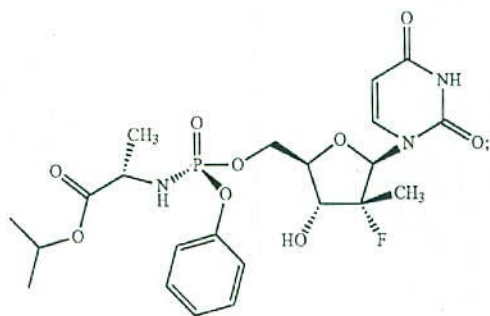
- a) about 30% w/w of mannitol and about 30% w/w of microcrystalline cellulose;
- b) about 5% w/w of croscarmellose sodium;
- c) about 0.5% w/w of colloidal silicon dioxide; and
- d) about 1.5% w/w of magnesium stearate.

15. The composition according to claim 1, wherein the composition comprises:

- a) about 33% w/w of crystalline GS-7977;
- b) about 30% w/w of mannitol and about 30% w/w of microcrystalline cellulose;
- c) about 5% w/w of croscarmellose sodium;
- d) about 0.5% w/w of colloidal silicon dioxide; and
- e) about 1.5% w/w of magnesium stearate.

16. A unit dosage form comprising:

- a) about 400 mg of crystalline GS-7977 having the structure



and

- b) at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the crystalline GS-7977 has XRPD 2θ-reflections (°) at about 6.1 and 12.7.

17. The unit dosage form according to claim 16, wherein the crystalline GS-7977 has XRPD 2θ-reflections (°) at about: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8, and 23.3.

18. The unit dosage form according to claim 17, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises at least one of a diluent, a disintegrant, a glidant, and a lubricant.

19. The unit dosage form according to claim 18, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a diluent selected from the group consisting of dicalcium phosphate, cellulose, compressible sugars, dibasic calcium phosphate dehydrate, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, starch, tribasic calcium phosphate, and combinations thereof.

20. The unit dosage form according to claim 19, wherein the diluent is selected from the group consisting of mannitol, microcrystalline cellulose, and combinations thereof.

21. The unit dosage form according to claim 18, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a disintegrant selected from the group consisting of croscarmellose sodium, crospovidone, microcrystalline cellulose, modified corn starch, povidone, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, and combinations thereof.

22. The unit dosage form according to claim 21, wherein the disintegrant is croscarmellose sodium.

23. The unit dosage form according to claim 18, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a glidant selected from the group consisting of colloidal silicon dioxide, talc, starch, starch derivatives, and combinations thereof.

24. The unit dosage form according to claim 23, wherein the glidant is colloidal silicon dioxide.

25. The unit dosage form according to claim 18, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a lubricant selected from the group consisting of calcium stearate, magnesium stearate, polyethylene glycol, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc, and combinations thereof.

26. The unit dosage form according to claim 25, wherein the lubricant is magnesium stearate.

27. The unit dosage form according to claim 17 further comprising a coating agent.

28. The unit dosage form according to claim 17, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises:

- a) about 660 mg to about 780 mg of a diluent;
- b) about 30 mg to about 90 mg of a disintegrant;
- c) about 3 mg to about 9 mg of a glidant; and
- d) about 15 mg to about 21 mg of a lubricant.

29. The unit dosage form according to claim 17, wherein the unit dosage form comprises:

- a) about 400 mg of crystalline GS-7977;
- b) about 360 mg of mannitol and about 356 mg of microcrystalline cellulose;
- c) about 60 mg of croscarmellose sodium;
- d) about 6 mg of colloidal silicon dioxide; and
- e) about 18 mg of magnesium stearate.

30. The unit dosage form according to claim 17, wherein the unit dosage form comprises a capsule or a tablet.

31. A process for preparing a tablet composition comprising the unit dosage form of claim 28 comprising: blending an intragranular composition and an extragranular composition to obtain a blended composition;

compressing the blended composition to obtain the tablet composition; and
optionally coating the tablet composition;
wherein

the intragranular composition comprises GS-7977, a first
intragranular diluent, optionally a second intragranular
diluent, an intragranular disintegrant, an intragranular
glidant, and an intragranular lubricant; and
the extragranular composition comprises a first extra-
granular diluent, optionally a second extragranular dilu-
ent, an extragranular glidant, an extragranular disinte-
grant, and an extragranular lubricant.

32. A tablet composition comprising about 400 mg of
GS-7977 made according to the process of claim 31.

33. A method of treating a human infected with hepatitis C
virus comprising administering to the human the composition
according to claim 1.

34. The method according to claim 33, wherein the com-
position is administered to the human in combination with
ribavirin.

35. A method of treating a human infected with hepatitis C
virus comprising administering to the human the unit dosage
form according to claim 17.

36. The method according to claim 35, wherein the unit
dosage form is administered to the human in combination
with ribavirin.

37. The method according to claim 36, wherein the unit
dosage form is administered to the human in combination
with ribavirin as part of an interferon-free treatment regimen.

* * * * *

30

17