

QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-104555

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVESTIGACION

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "COCRISTALES Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 403/12

71. SOLICITANTE VERTEX PHARMACEUTICALS
INCORPORATED

DOMICILIO CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS, ESTADOS
UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

24 SEP 2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-104555- -00000-0000

Fecha: 2009-09-24 17:11:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

IDENTIFICACION

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **VERTEX PHARMACEUTICALS
INCORPORATED**

Dirección: 130 Waverly Street, Cambridge,
Massachusetts, Estados Unidos de
América.

Nacionalidad o Domicilio: Cambridge,
Estado de Massachusetts, Estados Unidos
de América.

Lugar de Constitución: Estado de
Massachusetts, Estados Unidos de
América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: CONNELLY, Patrick, R.; KADIYALA, Irina; STAVROPOLUS, Kathy; ZHANG,
Yuegang; JOHNSTON, Steve; BHISÉTTI, Govinda, Rao; JURKAUSKAS, Valdas y
ROSE, Peter.

Dirección: 15 Lovers Lane, Harvard, MA 01451; 40 Hagen Road, Newton, MA 02459;
4489 Rolfe Road, San Diego, CA 92117; 15 Fairfield Road, Wayland, MA 01778; 202
Wataquadoc Hill Road, Bolton, MA 01740; 19 Minute Man Lane, Lexington, MA
02421; 163 Pearl Street Front, Cambridge, MA 02139 y 4 Pine Brook Lane, Littleton,
MA 01460.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/002568

Fecha: 27/02/08

Publicación Internacional No. WO 2008/106151 A3

Fecha: 04/09/08

⑥ **Título (54) "COCRISTALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN"**

⑦ **Clasificación Internacional (51) C07D 403/12**

⑧ **Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

27/02/07

(31) Número de Solicitud

60/903,587

⑨ **Comprobante de Pago No. 09-60,886**

Fecha: 18/08/2009

10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Usaquéen T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 60,886
FECHA : AGOSTO 18 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-104555-00000-0000

Fecha: 2009-09-24 17:11:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464103	18/08/2009	23,445,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA 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. 2005-08-01-**343** de un documento escrito en inglés/español, 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.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ por **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**

Dado y firmado este 11 de Julio del 2005

(firmado)
Stephen L. Nesbitt
Jefe Consejero Patentes

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Certificación Notarial (Corporación)

Legalización de la firma precedente por Notario Público

Victoria M. Clifford, Notaria Pública
Mi comisión vence el 6 de marzo del 2009

[Sello Repujado]



Commonwealth de Massachusetts
William Francis Galvin
Secretaria del Commonwealth

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de America

Este documento público

2. ha sido firmado por Victoria M. Clifford
3. actuando en su calidad de Notaria Pública
4. lleva el sello/estampilla el Estado de Massachusetts
cuya comisión vence el 6 Marzo del 2009

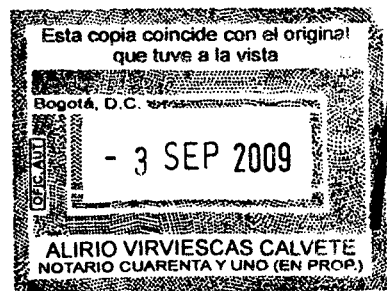
Certificado

5. en Boston, Massachusetts 6. el día 11 de Julio del 2005
7. por Secretario del Commonwealth
8. Número **1080638**
9. Sello/Estampilla

Gran Sello del Commonwealth.

10. Firma (ilegible)

William Francis Galvin
Secretario del Commonwealth



Esta en una traducción realizada según mi mejor leal saber y entender de su original
en Inglés, de la cual se deja copia para futura referencia.

Artha Lucia Arciniegas M.
ARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

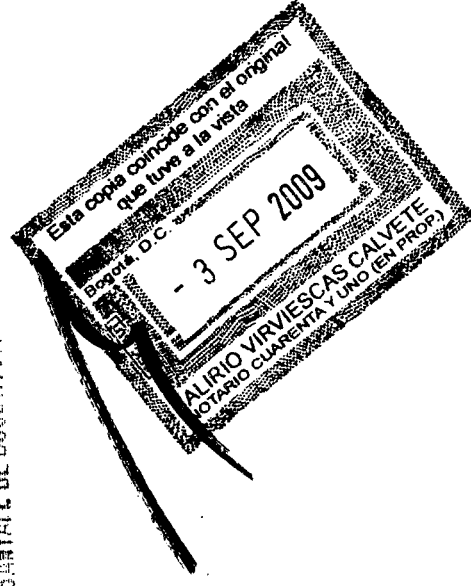
2005 AUG -2 A 11: 10

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

un sur
454586
Pruebas

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEN
LAS FUNCIONES INDICADAS



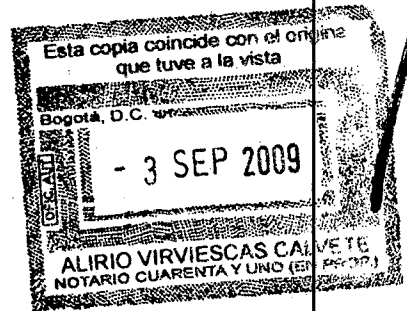
The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by: Victoria M. Clifford
3. acting in the capacity of: Notary Public
4. bears the seal/stamp of: the State of Massachusetts
whose commission expires on: March 6, 2009



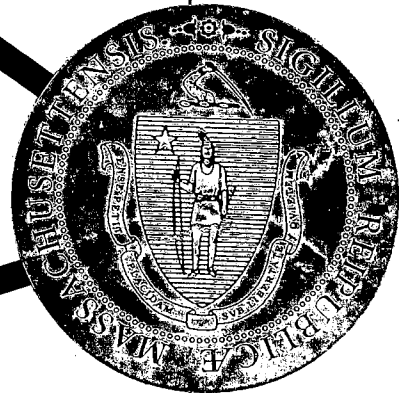
Certified

5. at: Boston, Massachusetts
6. the: 11 July, 2005
7. by: the Secretary of the Commonwealth
8. No.: 1080638
9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



VP100-131 00

Los abajo firmados,

The undersigned,

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

una sociedad organizada y existente
bajo las leyes del Estado de Massachusetts, USA

domiciled at

con domicilio en

130 Waverly Street, Cambridge, Massachusetts, USA

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

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

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

Dado y firmado

July 11, 2005

Stephen L. Nesbitt
Chief Patent Counsel

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

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

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

Given and signed this 11 julio, 2005

NOTARY



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de ~~Massachusetts~~ ss
 Condado de ~~Middlesex~~
 Hoy ~~11~~ de ~~Julio~~ de 2005, compareció
~~Stephen L. Nesbitt~~, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es ~~Jefe Consejero Patentes~~
~~de Vertex Pharmaceuticals~~
 Incorporated la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de ~~Massachusetts~~
 , domiciliada en la ciudad de ~~Cambridge MA~~
 Condado ~~Middlesex~~

Estado de ~~Massachusetts~~
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de

que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en ~~Cambridge~~
 Estado de ~~MA~~, con fecha y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of ~~Massachusetts~~
 County of ~~Middlesex~~
 On this ~~11~~ day of ~~July~~, 2005,
 personally ~~Stephen L. Nesbitt~~
 came
 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
 Chief Patent Counsel of ~~Vertex Pharmaceuticals~~
 Incorporated, the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of ~~Massachusetts~~
 domiciled at the City of ~~Cambridge, MA~~
 County of ~~Middlesex~~, State of

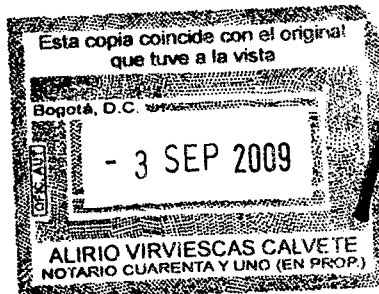
~~Massachusetts~~, legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of ~~Massachusetts~~; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the 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
~~Cambridge~~, State of ~~MA~~, under date of

and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

[Signature]

Victoria M. Clifford, Notary Public
 My Commission Expires: March 6, 2009



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 403/12	
(22) Fecha de solicitud: 24-09-09		(71) Solicitante(s) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/903,587	(32) Fecha 27/02/07	(33) País US
		(72) Inventor(es) CONNELLY, Patrick, R.; KADIYALA, Irina; STAVROPOLUS, Kathy; ZHANG, Yuegang; JOHNSTON, Steve; BHISETTI, Govinda, Rao; JURKAUSKAS, Valdas y ROSE, Peter.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 27/09/09		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 04/09/08	
Fecha de presentación de la solicitud: 27/02/08		No. publicación: WO 2008/106151 A3	
No. de solicitud PCT/US2008/002568			
(54) Titulo: "COCRISTALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN"			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un cocrystal que comprende VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 24/09/09

(51) Clasificación Internacional : C07D 403/12

(71) Solicitante(s) **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**

(72) Inventor(es) CONNELLY, Patrick, R.; KADIYALA, Irina; STAVROPOLUS, Kathy; ZHANG, Yuegang; JOHNSTON, Steve; BHISETTI, Govinda, Rao; JURKAUSKAS, Valdas y ROSE, Peter.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/903,587

27-02-07

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-09-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **27/02/08**

No. de solicitud **PCT/US2008/002568**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **04/09/08**

No. Publicación : **WO 2008/106151 A3**

(54) Título: **COCRISTALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN**

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24/09/09

(51) Clasificación Internacional: C07D 403/12

(71) Solicitante(s) VERTEX PHARMACEUTICALS, INCORPORATED

(72) Inventor(es) CONNELLY, Patrick, R.; KADIYALA, Irina; STAVROPOLUS, Kathy; ZHANG, Yuegang; JOHNSTON, Steve; BHISETTI, Govinda, Rao; JURKAUSKAS, Valdas y ROSE, Peter.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

60/903,587

(32)

Fecha

27-02-07

(33)

País

US

FIGURA CARACTERISTICA

6 x 6 cm

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-09-09

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

Fecha de presentación de la solicitud: 27/02/08

No. De solicitud PCT/US2008/002568

(87) Publicación internacional:

Fecha: 04/09/08

No. Publicación: WO 2008/106151 A3

(54) Título: "COCRISTALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un cocrystal que comprende VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/002568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 C07K5/10 A61K31/497 A61K38/07

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)

C07K C07D 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)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2007/098270 A (VERTEX PHARMA [US]; CONNELLY PATRICK R [US]) 30 August 2007 (2007-08-30) the whole document	6-12, 36-41, 51, 52
Y	WO 2006/050250 A (VERTEX PHARMA [US]; CHU HUI-MAY [US]; ETTE ENE [US]; MCNAIR LINDSAY [U]) 11 May 2006 (2006-05-11) pages 23-38; claims	1-52
Y	WO 2005/042570 A (VERTEX PHARMA [US]; LIN CHAO [US]; LIN KAI [US]) 12 May 2005 (2005-05-12) pages 20-21, 28-30	1-52
	----- -/--	

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2008

Date of mailing of the international search report

05/09/2008

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. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/002568

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/123076 A (VERTEX PHARMA [US]; MURPHY MAURA [US]; DINEHART KIRK [US]; HURTER PATR) 29 December 2005 (2005-12-29) page 6; claims	1-52
Y	WO 02/18369 A (LILLY CO ELI [US]; BABINE ROBERT EDWARD [US]; CHEN SHU HUI [US]; LAMAR) 7 March 2002 (2002-03-07) cited in the application claims 62, 63; pages 19, 32, 33, 146	1-52
Y	PEDDY VISHWESHWAR ET AL.: "Pharmaceutical Co-Crystals" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 95, no. 3, 2006, pages 499-516, XP002492464 the whole document	1-52
Y	WO 2004/078161 A (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC [US]; UNIV SOUTH FLORIDA [US]; ALMARSSON) 16 September 2004 (2004-09-16) pages 1-3; 10-12; claims	1-52
Y	WO 2006/007448 A (TRANSFORM PHARMACEUTICALS INC [US]; MCMAHON JENNIFER [US]; PETERSON MA) 19 January 2006 (2006-01-19) pages 5-10; claims	1-52
Y	WO 2004/064762 A (S S C I INC [US]; CHILDS SCOTT L [US]) 5 August 2004 (2004-08-05) pages 6, 19; claim 6, pages 36-38	1-52
Y	WEISSBUCH I ET AL: "Understanding and control of nucleation, growth, habit, dissolution and structure of two- and three-dimensional crystals using 'tailor-made' auxiliaries" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA. SECTION B, STRUCTURAL SCIENCE, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. B51, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 115-148, XP002960386 ISSN: 0108-7681 abstract; conclusion	1-52
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/002568

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ALMARSSON ET AL: "Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines" CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 1889-1896, XP002415977 ISSN: 1359-7345 abstract	1-52
Y	WO 03/074474 A (UNIV SOUTH FLORIDA [US]; UNIV MICHIGAN [US]; ZAWOROTKO MICHAEL J [US];) 12 September 2003 (2003-09-12) paragraphs [0003],[0009],[0042],[0051],[0052]; claims	1-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/002568

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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:
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 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims:

1-5,6-7(part),15-22,31(part),32-34,
35-41(part),42,44(part),51-52(pa
rt)

a co-crystal comprising VX-950 and 4-hydroxybenzoic acid, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

2. claims: 6-7(part),8-14,35-41(part),43,44(part),51-52(part)

a co-crystal comprising VX-950 and 4-amino salicylic acid, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

3. claims: 23-25(part),45-46(part),51-52(part)

a co-crystal comprising VX-950 and phenyl alanine, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

4. claims: 23-25(part),45-46(part),51-52(part)

a co-crystal comprising VX-950 and threonine, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

5. claims: 23-25(part),29-30(part),45-46(part),49-52(part)

a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and tartaric acid, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

6. claims: 23-25(part),45-46(part),51-52(part)

a co-crystal comprising VX-950 and adipic acid, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

7. claims: 26-28(part),47-48(part),51-52(part)

a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and succinic acetate, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

8. claims: 26-28(part),47-48(part),51-52(part)

a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and proline, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

9. claims: 29-30(part),49-52(part)

a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and methyl 4-hydroxybenzoate, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

10. claims: 29-30(part),49-52(part)

a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and anthranilic acid, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

11. claims: 29-30(part),49-52(part)

a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and d-biotin, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties

12. claims: 31(part),35(part),36(part),44(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and 4-hydroxybenzoic acid, devoid of the corresponding co-crystal

13. claims: 36(part),44(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and 4-amino salicylic acid, devoid of the corresponding co-crystal

14. claims: 45-46(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and phenyl alanine, devoid of the corresponding co-crystal

15. claims: 45-46(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and threonine, devoid of the corresponding co-crystal

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

16. claims: 45-46(part),49-50(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and tartaric acid, devoid of the corresponding co-crystal

17. claims: 45-46(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and adipic acid, devoid of the corresponding co-crystal

18. claims: 47-48(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and succinic acetate, devoid of the corresponding co-crystal

19. claims: 47-48(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and proline, devoid of the corresponding co-crystal

20. claims: 49-50(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and methyl 4-hydroxybenzoate, devoid of the corresponding co-crystal

21. claims: 49-50(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and anthranilic acid, devoid of the corresponding co-crystal

22. claims: 49-50(part)

a pharmaceutical composition comprising VX-950 and d-biotin, devoid of the corresponding co-crystal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/002568

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007098270	A	30-08-2007	NONE
WO 2006050250	A	11-05-2006	AU 2005302361 A1 11-05-2006 CA 2585647 A1 11-05-2006 EP 1819336 A2 22-08-2007 JP 2008518943 T 05-06-2008 KR 20070085547 A 27-08-2007 NO 20072733 B 29-05-2007
WO 2005042570	A	12-05-2005	AU 2004285019 A1 12-05-2005 CA 2551074 A1 12-05-2005 EP 1678202 A1 12-07-2006 JP 2008502308 T 31-01-2008 KR 20060120166 A 24-11-2006
WO 2005123076	A	29-12-2005	AR 049297 A1 12-07-2006 AU 2005253957 A1 29-12-2005 BR P10511900 A 22-01-2008 CA 2569310 A1 29-12-2005 CN 1988885 A 27-06-2007 EP 1765283 A2 28-03-2007 JP 2008501802 T 24-01-2008 KR 20070030270 A 15-03-2007
WO 0218369	A	07-03-2002	AR 030591 A1 27-08-2003 AU 8831801 A 13-03-2002 AU 2001288318 C1 13-03-2002 BR 0113666 A 27-09-2005 CA 2419607 A1 07-03-2002 CN 1451014 A 22-10-2003 CZ 20030595 A3 18-06-2003 EP 1320540 A2 25-06-2003 EP 1958956 A2 20-08-2008 HR 20030139 A2 30-04-2005 HU 0300855 A2 28-10-2003 JP 2004517047 T 10-06-2004 JP 2007284444 A 01-11-2007 KR 20080007515 A 21-01-2008 MX PA03001780 A 04-06-2003 NO 20030928 A 16-04-2003 NZ 541302 A 27-04-2007 PL 365836 A1 10-01-2005 SK 2492003 A3 03-11-2004 US 2005197299 A1 08-09-2005
WO 2004078161	A	16-09-2004	AU 2003272270 A1 28-09-2004 CA 2513746 A1 16-09-2004 EP 1608339 A1 28-12-2005 JP 2007507554 T 29-03-2007
WO 2006007448	A	19-01-2006	EP 1765379 A2 28-03-2007 JP 2008503495 T 07-02-2008 US 2007299033 A1 27-12-2007
WO 2004064762	A	05-08-2004	CA 2514092 A1 05-08-2004 EP 1596869 A2 23-11-2005 JP 2006518713 T 17-08-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/002568

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03074474	A	12-09-2003	AU 2003213719 A1	16-09-2003
			CA 2477923 A1	12-09-2003
			EP 1494998 A2	12-01-2005
			JP 2005519112 T	30-06-2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 September 2008 (04.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/106151 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07K 5/10 (2006.01) A61K 38/07 (2006.01)

(74) Agent: O'BRIEN, Jonathan, P.; Miller, Canfield, Paddock And Stone, 277 S. Rose St, Suite 5000, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/002568

(22) International Filing Date:
27 February 2008 (27.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/903,587 27 February 2007 (27.02.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US]; 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CONNELLY, Patrick, R. [US/US]; 15 Lovers Lane, Harvard, MA 01451 (US). KADIYALA, Irina [US/US]; 40 Hagen Road, Newton, MA 02459 (US). STAVROPOLUS, Kathy [US/US]; 4489 Rolfe Road, San Diego, CA 92117 (US). ZHANG, Yuegang [CN/US]; 15 Fairfield Road, Wayland, MA 01778 (US). JOHNSTON, Steve [US/US]; 202 Wataquadoc Hill Road, Bolton, MA 01740 (US). BHISETTI, Govinda, Rao [US/US]; 19 Minute Man Lane, Lexington, MA 02421 (US). JURKAUSKAS, Valdas [CA/US]; 163 Pearl Street Front, Cambridge, MA 02139 (US). ROSE, Peter [US/US]; 4 Pine Brook Lane, Littleton, MA 01460 (US).

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

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

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

(88) Date of publication of the international search report:
6 November 2008

(54) Title: CO-CRYSTALS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THE SAME

(57) Abstract: The invention relates to compositions and co-crystals each comprising VX-950 and a co-crystal former selected from the group consisting of 4-hydroxybenzoic acid, 4-amino salicylic acid, phenylalanine, threonine, tartaric acid, adipic acid, succinic acetate, proline, methyl 4-hydroxybenzoate, anthranilic acid, and d-Biotin. Also within the scope of this invention are methods of making and using the same.

WO 2008/106151 A3

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below.

International application No.
PCT/US2008/002568

International filing date (day/month/year)
27.02.2008

Priority date (day/month/year)
27.02.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D403/12 C07K5/10 A61K31/497 A61K38/07

Applicant
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Frelon, Didier

Telephone No. +49 30 25901-312



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/002568

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 6-7(part), 14, 23-30, 31(part), 35-41(part), 43, 44(part), 45-50, 51-52(part)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 6-7(part), 14, 23-30, 31(part), 35-41(part), 43, 44(part), 45-50, 51-52(part)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13^{ter}.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/002568

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-52</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-52</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-52</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/002568

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and /or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item IV.

1. According to the description the technical problem is to provide pharmaceutical compositions which respond to a need for more effective anti-HCV therapies (page 3). Particular pharmaceutical compositions comprising VX-950, a known HCV inhibitor, are claimed to solve this problem.

Presently, at least three groups of subject-matters are claimed independently:

(1) - Different co-crystals made of VX-950 with different "co-crystal formers" which are 4-hydroxybenzoic acid, α -amino salicylic acid, phenylalanine, threonine, tartaric acid and adipic acid (independent claims 1, 6, 23) and methods for making a co-crystal and for modulating its properties (claims 51, 52).

WISHWESHWAR P. et Al. (D6) comment on the "ambiguity concerning whether or not a compound is a co-crystal, a solvate or a salt. The distinction between a co-crystal and a salt can be especially problematic if X-ray is the only method of characterization". A consequence is that it is not excluded that a said "co-crystal former" or CCF, when not more precisely specified than just by its designation (e.g., without conditions of the crystal formation), can be also a component which forms a (pharmaceutically accepted) salt.

(2) - Different "co-forms" made of VX-950 with different "co-formers" which are succinic acetate, proline, 4-hydroxybenzoate, anthranilic acid, d-biotin and tartaric acid (independent claims 26, 29).

A further question about the clarity of these claims arises at this point.

The terms "co-former", "co-form" and the expression "a co-form comprising (...) a coformer... etc" are not self explanatory. These terms do not have an official meaning and do not look to be commonly used with a specific understanding. Handbooks, Chemical Dictionaries or even Wikipedia or Google appear silent on these terms. A primary search in a major chemical database like CAPLUS retrieves few hits which are not related to a unique and specific field such that there is no homogenous and consistent application of these terms.

On top of page 4 and repeatedly on top of page 6, it is said that the meaning of "co-former" includes or comprises co-crystals. This unique "specification" of the term "co-form" suggests that "co-form" may also encompass other (non-crystalline) forms. This "specification" is unclear and insufficient because it does not fully define what the skilled person should understand to be comprised by this wording. Furthermore it contradicts what is said in the bridging sentence (pages 4-5) wherein the "co-form" should refer to a "crystalline single phase substance".

Since there is no official or usual interpretation of the terms "co-former" and "co-form", the definitions from the description are only taken into account where they are clear and unambiguous, that is, where a "co-former" is an "inactive ingredient" which, combined with an "active pharmaceutical ingredient", will form a "co-form", which, at its turn, "refers to" (*i.e.*, "is") a "crystalline single phase substance", in other words, a (at least apparently) homogenous co-crystal.

In conclusion, for the sake of clarity which is needed for the prosecution of the present opinion, the term "co-form" should be interpreted as "co-crystal". Incidentally, it is noted that the building up of a novel term ("co-form", "co-former") does not necessarily transfer any "inventivity" to the concept that this term, even apparently "creative", is designated for.

(3) - Pharmaceutical compositions comprising VX-950 and a "second ingredient":
Such compositions are not necessarily in a crystalline form. They essentially consist of a co-crystal comprising VX-950 and a co-crystal former (otherwise, the claim would read: pharmaceutical compositions comprising a co-crystal... etc, according to claim 1, 6, 23, 26 or 29). Strictly speaking, the mere mention that VX-950 and a "co-crystal former" are mixed does not necessarily mean that a co-crystal is automatically formed. Such a formation is very much likely dependent on the conditions of the mixture, in other words, the mixture of the two ingredients is not proved to automatically and in any condition form a co-crystal. Therefore, claims 31, 35, 36, 44 and 45 to 50 cover subject-matters which are not fully related to co-crystals of VX-950/co-crystal former (independent claims 31, 36, 45, 47, 49).

2. A common concept shared by these above subject-matters (1) to (3) can be seen in "a composition comprising VX-950 and a second ingredient".

WO 0218369 (D5) disclose pharmaceutical compositions of VX-950 (claim 63, page 341, referring to claim 62, page 321, which comprises compound BW/CU [or example 27 =VX-950]); pharmaceutical compositions include pharmaceutical salts with tartaric acid (page 32) or PRO, PHE and THR (pages 19 and 33).

WO 2005123076 (D4) discloses pharmaceutical compositions of amorphous VX-950 and a second component which can be an inert pharmaceutically acceptable substance. It is noted that solid dispersions of this composition may contain until less than 40% of crystalline VX-950 (cf. claim 6). The pharmaceutical composition has improved properties.

WO 2005042570 (D3) describes pharmaceutical compositions that comprise VX-950 and their use. Co-crystals of VX-950 with the wild type HCV NS3/4A protease (page 21) are disclosed. These compounds can be under the form of a pharmaceutically acceptable salt of tartaric acid or of amino acids.

WO 2006050250 (D2) describes pharmaceutical compositions of VX-950 and refers back to previous patent applications for additional combined agents (pages 23ff.). Salts as adipate, tartrate and of amino acids are also mentioned.

The common concept presently shared by the different subject-matters (1) to (3) (*i.e.*, a composition comprising VX-950 and a second ingredient") is consequently not novel.

Concerning the group (1), a common concept is to be seen in the "co-crystal of VX-950 with a co-crystal former". As seen above, the general concept of a "co-crystal comprising VX-950" is also known from the prior art.

Concerning the group (2) directed to "co-forms", if the term "co-form" is intended to comprise meanings other than the "crystalline substance" which it refers to, and, if the essential feature of the present application which is necessary to satisfy the unity conditions lies in the "co-crystal concept", any other meaning which does not comply with this concept is not unitary. If "co-form" refers to any concept other than "co-crystal", or even goes over this meaning, such further subject-matter is not unitary.

Concerning the group (3) directed to pharmaceutical compositions, not all the

pharmaceutical compositions comprised by claims 31, 35, 36, 44 and 45 to 50, are related to co-crystals of VX-950/co-crystal former. These subject-matters are consequently not unitary.

3. Due to the fact that no other technical feature can be regarded as a "special technical feature" which distinguishes clearly and unambiguously the present application from the state of the art and makes up a particular contribution over the state of the art (Rule 13.2 PCT), the Search Authority is of the opinion that the claimed object does not relate to one invention or one group of inventions so linked as to form a single general inventive concept and therefore lacks any common structural feature to fulfill the requirements of Rule 13.1 PCT.

Considering the different characteristics which should serve as different "special technical features", i.e. the various "co-formers"/"co-crystal formers" and different pharmaceutical compositions wherein the previously designated components do not form a co-crystal, the following inventions should be identified:

- *Invention A*: a co-crystal comprising VX-950 and *4-hydroxybenzoic acid*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties [claims 1-5, 6-7(part), 15-22, 31(part), 32-34, 35(part), 36-41(part), 42, 44(part), 51-52(part)]

- *Invention B*: a co-crystal comprising VX-950 and *4-amino salicylic acid*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties [claims 6-7(part), 8-14, 36(part), 36-41(part), 43, 44(part), 51-52(part)]

(**NOTA**: in case of a European phase continuation: the intermediate document WO 2007098270 (D1) discloses a co-crystal comprising VX-950 and 4-amino salicylic acid and therefore is novelty destroying against claims 6, 36 and dependent thereon where relevant. A further characteristic will be necessary to identify distinctly the invention: if it is selected from the group of solvents as proposed in claim 5, it should be taken into account that solvents like acetonitrile and ethyl acetate are mentioned in examples 2, 3 and 8 of this intermediate prior art).

- *Invention C*: a co-crystal comprising VX-950 and *phenyl alanine*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its

properties [claims 23-25(part),45-46(part),51-52(part)]

- *Invention D*: a co-crystal comprising VX-950 and *threonine*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties [claims 23-25(part),45-46(part),51-52(part)]

- *Invention E*: a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and *tartaric acid*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties [claims 23-25(part),29-30(part),45-46(part),49-50(part),51-52(part)]

- *Invention F*: a co-crystal comprising VX-950 and *adipic acid*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties [claims 23-25(part),45-46(part),51-52(part)]

- *Invention G*: a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and *succinic acetate*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties [claims 26-28(part),47-48(part),51-52(part)]

- *Invention H*: a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and *proline*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties [claims 26-28(part),47-48(part),51-52(part)]

- *Invention I*: a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and *methyl 4-hydroxybenzoate*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties [claims 29-30(part),49-50(part),51-52(part)]

- *Invention J*: a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and *anthranilic acid*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties [claims 29-30(part),49-50(part),51-52(part)]

- *Invention K*: a co-crystal ("co-form") comprising VX-950 and *d-biotin*, a pharmaceutical composition containing it and methods for making the co-crystal and for modulating its properties [claims 29-30(part),49-50(part),51-52(part)]

- *Invention L*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *4-hydroxybenzoic acid*, devoid of the corresponding co-crystal [claims 31(part),35(part),36(part),44(part)]

- *Invention M*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *4-amino salicylic acid*, devoid of the corresponding co-crystal [claims 36(part),44(part)]

- *Invention N*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *phenyl alanine*, devoid of the corresponding co-crystal [claims 45-46(part)]

- *Invention O*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *threonine*, devoid of

the corresponding co-crystal [claims 45-46(part)]

- *Invention P*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *tartaric acid*, devoid of the corresponding co-crystal [claims 45-46(part), 49-50(part)]
- *Invention Q*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *adipic acid*, devoid of the corresponding co-crystal [claims 45-46(part)]
- *Invention R*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *succinic acetate*, devoid of the corresponding co-crystal [claims 47-48(part)]
- *Invention S*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *proline*, devoid of the corresponding co-crystal [claims 47-48(part)]
- *Invention T*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *methyl 4-hydroxybenzoate*, devoid of the corresponding co-crystal [claims 49-50(part)]
- *Invention U*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *anthranilic acid*, devoid of the corresponding co-crystal [claims 49-50(part)]
- *Invention V*: a pharmaceutical composition comprising VX-950 and *D-biotin*, devoid of the corresponding co-crystal [claims 49-50(part)].

Note that all inventions mentioned, although not necessarily linked by a common inventive concept, could be searched without effort justifying an additional fee.

Re Item III. and V.

1. Cited documents

- D1: WO 2007/098270 (intermediate document)
- D2: WO 2006/050250
- D3: WO 2005/042570
- D4: WO 2005/123076
- D5: WO 02/18369 cited in the application
- D6: PEDDY VISHWESHWAR ET AL.: JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 95, no. 3, 2006, pages 499-516
- D7: WO 2004/078161

D8: WO 2006/007448

D9: WO 2004/064762

D10: WEISSBUCH I ET AL: ACTA CRYSTALLOGRAPHICA. SECTION B, vol.
B51, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 115-148

D11: ALMARSSON ET AL: CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1 January 2004,
pages 1889-1896

D12: WO 03/074474

The present written opinion concerns only the first invention mentioned above.

2. Novelty

The co-crystal comprising VX-950 and 4-hydroxybenzoic acid could not be retrieved from the available state of the art. It appears therefore to be novel.

3. Inventive step

3.1 According to the description (see page 3 [008]), the problem underlying the present invention is to provide products which are for more effective in anti-HCV therapies. It is added on page 4 [0010], that, compared to their free forms, specific VX-950 co-crystals are advantageous... etc. The invention lies therefore in such "specificities" which would direct the choice towards the said advantageous co-crystals.

3.2 The prior art (WEISSBUCH I. et Al. = D10; ALMARSSON Ö. ET AL. = D11; VISWESHWAR P. et Al. = D6; WO 03074474 = D12) teaches that a co-crystal of API can be rationally designed to improve medicines.

WO 2004064762 (D9) relates to the possible advantages of cocrystallization and cites "guests" which are used to form the co-crystal with the API: e.g., tartaric acid, adipic acid, PHE, THR, PRO, 4-hydroxybenzoic acid, 4-aminosalicylic acid.

WO 2004078161 (D7) relates to pharmaceutical co-crystal compositions and their improved properties over the free form, as a guest to form the co-crystal, in addition to the already above listed co-crystal formers, biotin is also mentioned. A similar general teaching is found in WO 2006007448 (D8).

It appears self understandable (bottom-up approach - trial and error process - routine screening) that the skilled person will select the products ("a specific co-crystal former") according to desired properties, like improved dissolution, solubility, stability, reduced mass of the dosage form, manufacturing advantages, etc.

Although the co-crystal of VX-950/co-crystal former (here, 4-hydroxybenzoic acid for invention A) can appear formally novel, the very "co-crystal concept" as an improving means for medical treatment belongs to the general knowledge and, in the absence of any indication of what is unexpected in this particular co-crystal characterized by its co-crystal former, no inventive step can be acknowledged.

It is incidentally noted that the same objection can be made for the other identified inventions. However if a surprising effect or unexpected advantage can be demonstrated to be due to the co-crystal former and if it can be shown that each co-crystal former is responsible for a same surprising effect, the unity of invention could be restored on the basis of an functional unity which would constitutes the special technical feature which links each different co-crystal former.

Re Item VI.

	Publication date	Filing date	Priority date
WO 2007/098270	30.08.2007	27.02.2007	27.02.2006

The intermediate document D1 is relevant for the purposes of Rules 33.1c, 64.3 and 70.10 PCT, but since the priority document is not available at the time of establishing this written opinion, it is not taken into account. It is based on the assumption that all claims enjoy

priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this assumption is not correct, the intermediate document in the International Search Report (ISR) could become relevant in order to assess whether the claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT. If the priority date is not valid for the complete claimed subject-matter, this document may become relevant prior art in a possible regional/national phase.

Re item VII.

To meet the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, relevant documents should be identified in the description and the relevant background art disclosed therein briefly discussed.

Re Item VIII.

1. Since examples are, by definition, illustrative of the invention, they normally should not serve any limiting purpose. It is the claims, when appropriately drafted, which define the scope, not the examples. Any expression like "the example are meant not to be limiting" and "the description is not limiting the scope of the invention" should be avoided since it is superfluous if the invention is clearly defined and appropriately illustrated, as it should be. Expressions and/or sentences which may also refer to an extent of protection beyond the actual invention are essentially speculative. Such insertions are therefore objectionable because it would suggest that the subject-matter as presently disclosed does not cover properly the claimed scope. A precautionary measure on the limits of the scope is therefore superfluous and even misleading as it finally prevents a proper definition of the invention and opens the way to speculations about the very inventive subject-matter. Consequently any element against clarity has to be deleted.

2. The expression "*incorporated herein by reference*" concerning cited patents and publications gives rise to clarity objections and should be deleted since it is vague and ambiguous which technical features are referred to. Furthermore, it should be noted that this kind of reference contravenes the basic requirement of each application that whenever certain matter in a document is essential to the reproduction of the invention, it should be

expressly incorporated in the description. Indeed, a patent specification should, regarding the essential features of the invention, be self-contained, *i.e.* capable of being understood without reference to any other document.

3. References to methods of treatment as part "within the scope of the invention" must be avoided since they are considered by the ISA to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.

COCRISTALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS

COMPRENDEN

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a composiciones y cocristales que comprenden cada una VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico, fenilalanina, treonina, ácido tartárico, ácido adípico, acetato succínico, prolina, 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, y d-biotina. También se incluyen en el alcance de la presente invención métodos para prepararlos y usarlos.

COCRISTALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS

COMPRENDEN

REFERENCIA CRUZADA

[001] La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud de patente de los Estados Unidos N.º 60/903.587, presentada el 27 de febrero de 2007, cuyo contenido se incorpora en la presente en su totalidad por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[002] La infección por virus de hepatitis C ("HCV") es un preocupante problema médico humano. Se reconoce a HCV como agente causal de la mayoría de los casos de hepatitis no A, no B, con una incidencia global estimada en humanos del 3% [A. Alberti et al., "Natural History of Hepatitis C", *J. Hepatology*, 31 (Supl. 1), pp. 17-24 (1999)]. Casi cuatro millones de individuos pueden estar infectados tan solo en los Estados Unidos [M.J. Alter et al., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 23, pp. 437-455 (1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States", *J. Hepatology*, 31 (Supl. 1), pp. 88-91 (1999)].

[003] Tras la primera exposición a HCV, solo aproximadamente el 20% de los individuos infectados desarrollan hepatitis clínica aguda, mientras que otros parecen resolver la infección espontáneamente. En casi el 70% de los casos, sin embargo, el virus establece una infección crónica que persiste durante décadas [S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis", *FEMS Microbiology Reviews*, 14, pp. 201-204 (1994); D. Lavanchi, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C", *J. Viral Hepatitis*, 6, pp. 35-47 (1999)]. Esto generalmente da por resultado inflamaciones hepáticas recurrentes y empeoramiento progresivo, lo cual a menudo conduce a estados patológicos más severos, tales como cirrosis y carcinoma hepatocelular [M.C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", *FEMS Microbiology Reviews*, 14, pp. 211-220 (1994); I. Saito et al., "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, pp. 6547-6549 (1990)]. Lamentablemente, no hay tratamientos ampliamente efectivos para la progresión debilitante de HCV crónico.

[004] El genoma de HCV codifica una poliproteína de

3010-3033 aminoácidos [Q.L. Choo, et al., "Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, pp. 2451-2455 (1991); N. Kato et al., "Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Pacientes with Non-A, Non-B Hepatitis", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, pp. 9524-9528 (1990); A. Takamizawa et al., "Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers", *J. Virol.*, 65, pp. 1105-1113 (1991)]. Se supone que las proteínas de HCV no estructurales (NS) proporcionan la maquinaria catalítica esencial para la replicación viral. Las proteínas NS se derivan por escisión proteolítica de la poliproteína [R. Bartenschlager et al., "Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Tipe Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS4/5 Junctions", *J. Virol.*, 67, pp. 3835-3844 (1993); A. Grakoui et al., "Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Poliprotein Cleavage Sites", *J. Virol.*, 67, pp. 2832-2843 (1993); A. Grakoui et al., "Expression and Identification of Hepatitis C Virus Poliprotein Cleavage Products", *J. Virol.*, 67, pp. 1385-1395 (1993); L. Tomei et al.,

"NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus poliprotein", *J. Virol.*, 67, pp. 4017-4026 (1993)].

[005] La proteína de HCV NS 3 (NS3) es esencial para la replicación y la infectividad viral [Kolikhalov, J. *Virology*, Volume 74, pp. 2046 -2051 2000 "Mutations at the HCV NS3 Serine Protease Catalytic Triad abolish infectivity of HCV RNA in Chimpanzees]. Es sabido que las mutaciones en la NS3 proteasa del virus de la fiebre amarilla disminuye la infectividad viral [Chambers, T.J. et al., "Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, pp. 8898-8902 (1990)]. Se ha demostrado que los primeros 181 aminoácidos de NS3 (residuos 1027-1207 de la poliproteína viral) contienen el dominio de serina proteasa de NS3 que procesa los cuatro sitios corriente debajo de la poliproteína HCV [C. Lin et al., "Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage Requirements and Processing Kinetics", *J. Virol.*, 68, pp. 8147-8157 (1994)].

[006] La HCV NS3 serina proteasa y su cofactor asociado,

NS4A, contribuyen a procesar la totalidad de las enzimas virales, y en consecuencia se considera esencial para la replicación viral. Este procesamiento parece ser análogo al llevado a cabo por la aspartilproteasa del virus de inmunodeficiencia humana, que también interviene en el procesamiento de las enzimas virales. Los inhibidores de HIV proteasa, los cuales inhiben el procesamiento de proteínas virales, son poderosos agentes antivirales en humanos, lo cual indica que la interrupción en este estadio del ciclo vital viral da por resultado agentes terapéuticamente activos. En consecuencia, la HCV NS3 serina proteasa también es un blanco atractivo para el descubrimiento de fármacos.

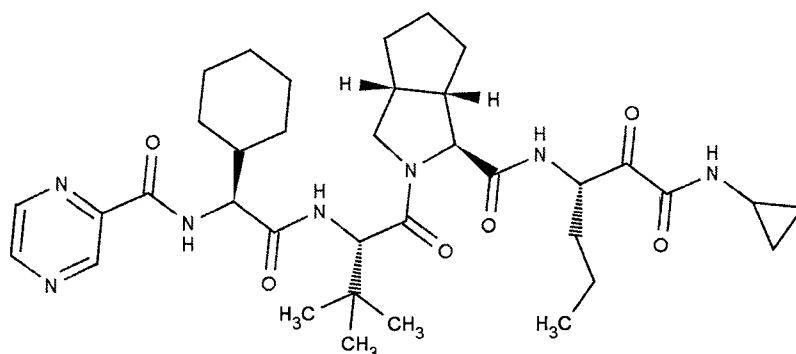
[007] Hasta épocas recientes, la única terapéutica establecida para enfermedad por HCV era el tratamiento con interferón. Sin embargo, los interferones tienen significativos efectos secundarios [M. A. Wlaker et al., "Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress", *DDT*, 4, pp. 518-29 (1999); D. Moradpour et al., "Current and Evolving Therapies for Hepatitis C", *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11, pp. 1199-1202 (1999); H. L. A. Janssen et al. "Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic

Viral Hepatitis", *J. Hepatol.*, 21, pp. 241-243 (1994); P.F. Renault et al., "Side Effects of Alfa Interferon", *Seminars in Liver Disease*, 9, pp. 273-277 (1989)] y solo induce remisiones a largo plazo en una fracción (~ 25%) de los casos [O. Weiland, "Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection", *FEMS Microbiol. Rev.*, 14, pp. 279-288 (1994)]. Las introducciones recientes de las formas pegiladas de interferón (PEG-INTRON® y PEGASYS®) y la terapia de combinación de ribavirina e interferón (REBETROL®) han dado por resultado solo modestos mejoramientos de las tasas de remisión y solo reducciones parciales en los efectos secundarios. Más aún, los prospectos de vacunas anti-HCV efectivas son inciertas.

[008] En consecuencia, hay una necesidad de terapias anti-HCV más efectivas. Dichos inhibidores deberían tener potencial terapéutico como inhibidores de proteasa, particularmente como inhibidores de serina proteasa, y más particularmente como inhibidores de HCV NS3 proteasa. Específicamente, dichos compuestos pueden ser útiles como agentes antivirales, particularmente como agentes anti-HCV.

[009] VX-950, un HCV inhibidor con la estructura que se muestra a continuación es uno de los compuestos

necesarios. VX-950 se describe en la Publicación de PCT número WO 02/18369, la cual se incorpora en la presente en su totalidad por referencia.



SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0010] En general, la presente invención se refiere a composiciones que contienen el inhibidor de HCV VX-950 y un formador específico de cocristales. Un formador de cocristales es un excipiente farmacológicamente inerte que altera la forma del cristal de un fármaco sólido a través de la formación de cocristales, clatratos u otras formas sólidas cristalinas. Esta dentro del significado de "coformador" usado en la presente. En ciertas circunstancias, VX-950 y un formador de cocristales en conjunto pueden formar una composición cristalina, es decir, un cocrystal. Comparado con sus formas libres, los cocristales

específicos VX-950 son ventajosos dado que poseen mayor disolución, mayor solubilidad acuosa y mayor estabilidad física en estado sólido que las dispersiones amorfas de VX-950. Los cocristales específicos VX-950 proveen una masa reducida de la forma de dosificación y en consecuencia reducen la carga de píldoras, dado que los cocristales VX-950 también exhiben mayor densidad de masa respecto de las formas amorfas. Además, los cocristales VX-950 proveen ventajas de fabricación respecto de las formas amorfas, las cuales requieren secado por aspersión, extrusión de fundido, liofilización o precipitación.

[0011] En un aspecto, las composiciones provistas por la presente invención contienen cada una VX-950 y un compuesto formador de cocristales. En una forma de realización, VX-950 y el formador de cocristales (es decir, ácido 4-hidroxibenzoico) están juntos en la forma cristalina en la composición (es decir, formando un cocrystal). En algunas formas de realización, la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (por ejemplo, aproximadamente 1:1). En algunas formas de realización, el cocrystal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción

de rayos X de polvo a aproximadamente 17,61, 18,07, 18,87, 19,68, y 20,75, cada uno con una desviación estándar de aproximadamente $\pm 0,3^\circ$ 2-Theta. En algunas formas de realización, el cocrystal tiene un pico en su termograma DSC a aproximadamente 191,19 $^\circ\text{C}$, con una desviación estándar de aproximadamente $\pm 5^\circ\text{C}$. En otras formas de realización, el cocrystal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,6, 18,0, 18,9, 19,7, y 20,8, cada uno con una desviación estándar de aproximadamente $\pm 0,3^\circ$ 2-Theta. En aún otras formas de realización, el cocrystal tiene un pico en su termograma DSC a aproximadamente 191 $^\circ\text{C}$, con una desviación estándar de aproximadamente $\pm 5^\circ\text{C}$.

[0012] En otro aspecto, la invención provee composición que contiene VX-950; un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-aminosalicílico y ácido 4-hidroxibenzoico; y un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de etilo, etanol, acetona, diclorometano, y éter metílico de ter-butilo. En algunas formas de realización, VX-950, el formador de cocristales, y el solvente en conjunto pueden tomar la forma cristalina (es decir, formar un cocrystal).

Debido a la presencia del solvente, el cocrystal puede ser un solvato. En algunas otras formas de realización, el solvente es acetonitrilo. En algunas otras formas de realización, el formador de cocristales es ácido 4-aminosalicílico. En algunas formas de realización, la relación molar de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (por ejemplo, aproximadamente 1:1). En algunas formas de realización, la relación molar de VX-950 y acetonitrilo está en el rango de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 1:1 (por ejemplo, aproximadamente 1:0,34). En algunas formas de realización, el cocrystal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 7,711, 8,631, 9,723, y 9,959 °2-Theta, cada uno con una desviación estándar de aproximadamente +/- 0,3° 2-Theta. En algunas formas de realización, el cocrystal tiene un pico DSC en su termograma DSC a aproximadamente 184,71 °C con una desviación estándar de aproximadamente +/-5 °C. En otras formas de realización, el cocrystal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 7,7, 8,6, 9,7, y 10,0 °2-

Theta, cada uno con una desviación estándar de aproximadamente $\pm 0,3^\circ$ 2-Theta. En aún otras formas de realización, el cocrystal tiene un pico DSC en su termograma DSC a aproximadamente 185°C con una desviación estándar de aproximadamente $\pm 5^\circ\text{C}$.

[0013] En aún otras formas de realización, el formador de cocristales es ácido 4-hidroxibenzoico. En algunas otras formas de realización, la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (por ejemplo, aproximadamente 1:1). En algunas otras formas de realización, el solvente es acetonitrilo. Y en aún otras formas de realización, la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 1:0,5 (por ejemplo, aproximadamente 1:0,14). En algunas otras formas de realización, el cocrystal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente $7,684$, $8,599$, $9,605$, $9,938^\circ$ 2-Theta, cada uno con una desviación estándar de aproximadamente $\pm 0,3^\circ$ 2-Theta. En algunas formas de realización, el cocrystal tiene un pico DSC en su termograma DSC a aproximadamente $190,78^\circ\text{C}$ con una desviación estándar de aproximadamente $\pm 5^\circ\text{C}$. En algunas otras formas

de realización, el cocrystal tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 7,7, 8,6, 9,6, 9,9 °2-Theta, cada uno con una desviación estándar de aproximadamente +/- 0,3 °2-Theta. En algunas formas de realización, el cocrystal tiene un pico DSC en su termograma DSC a aproximadamente 191 °C con una desviación estándar de aproximadamente +/- 5 °C.

[0014] En otro aspecto, la invención provee una composición que contiene VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en fenilalanina, treonina, ácido tartárico, y ácido adípico. En algunas formas de realización, VX-950 y el formador de cocristales en conjunto toman la forma cristalina (es decir, forman un cocrystal). En algunas formas de realización, la relación molar de VX-950 y el formador de cocristales está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (por ejemplo, aproximadamente 1:1).

[0015] En otro aspecto, la invención provee composición que contiene VX-950 y un coformador seleccionado del grupo que consiste en acetato succínico y prolina. En algunas formas de realización, VX-950 y el coformador juntos forman una coforma (por ejemplo, al adoptar la

forma cristalina y así formar un cocrystal). Tal como se usa en la presente, el término "coforma" se refiere a una sustancia cristalina de fase única que contiene un ingrediente farmacéutico activo y uno o más ingredientes inactivos (tales como el "coformador" usado en la presente) en una proporción estequiométrica fija. El término "coformador" abarca "cocrystal" tal como se usa en la presente. En algunas formas de realización, la relación molar de VX-950 y el coformador está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (por ejemplo, aproximadamente 1:1).

[0016] En otro aspecto, la invención provee una composición que contiene VX-950 y un coformador seleccionado del grupo que consiste en 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, d-biotina, y ácido tartárico. En algunas formas de realización, VX-950 y el coformador en conjunto forman una coforma (por ejemplo, al adoptar la forma cristalina y así formar un cocrystal). En algunas formas de realización, la relación molar de VX-950 y el coformador está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:40.

[0017] Estas composiciones pueden tener aplicaciones,

entre otras, al tratar enfermedades implicadas o asociadas con HCV. Como tales, también dentro del alcance de la invención están composiciones farmacéuticas que contienen cada una VX-950 y un formador de cocristales identificado con anterioridad, en una relación molar adecuada. La composición farmacéutica opcionalmente puede contener un solvente (por ejemplo, acetonitrilo, acetato de etilo, etanol o acetona) para formar un solvato. Además, las composiciones farmacéuticas también pueden contener un diluyente, solvente, excipiente, portador, o agente solubilizante.

[0018] También está dentro del alcance de la presente invención un método para preparar un cocrystal como el antes descrito. El método puede incluir las etapas de (a) proveer VX-950, (b) proveer un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico (opcionalmente en un solvente, por ejemplo, acetonitrilo para formar un solvato), fenilalanina, treonina, ácido tartárico, ácido adípico, acetato succínico, prolina, 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, y d-biotina, (c) moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto la solución

VX-950 con el formador de cocristales en condición de cristalización a fin de formar el cocrystal en fase sólida, y (d) opcionalmente aislar el cocrystal formado en la etapa (c).

[0019] Aún dentro del alcance de la presente invención está un método para modular una propiedad química o física de interés descrita con anterioridad. El método puede incluir las etapas de (a) medir la propiedad química y física de interés para VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico, fenilalanina, treonina, ácido tartárico, ácido adípico, acetato succínico, prolina, 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, y d-biotina, (b) determinar la fracción molar de VX-950 y el formador de cocristales que causará la modulación deseada de la propiedad química y física de interés, y (c) preparar el cocrystal con la fracción molar determinada en la etapa (b).

[0020] Las composiciones y cocristales de la presente invención se pueden usar para tratar enfermedades implicadas o asociadas con HCV. En consecuencia, también dentro del alcance de la presente invención está un método para tratar dichas enfermedades, que

comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un cocrystal de la presente invención o una composición de la presente invención.

[0021] Las composiciones y cocristales de la presente invención también se pueden usar como semillas para preparar otros cocristales que contienen un ingrediente activo que puede ser igual o diferente de VX-950, y un formador de cocristales que también puede ser igual o diferente del grupo que consiste en ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico, fenilalanina, treonina, ácido tartárico, ácido adípico, acetato succínico, prolina, 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, y d-biotina. Por ejemplo, una pequeña cantidad de un cocrystal de la presente invención se puede colocar en una solución que contiene el ingrediente activo deseado y el formador de cocristales y la mezcla se deja reposar de manera que se pueda formar un cocrystal adicional con y crecer a partir del cocrystal existente.

[0022] Además, las composiciones y cocristales de la presente invención se pueden usar como herramientas de investigación. Por ejemplo, se pueden usar para estudiar las propiedades farmacológicas (tales como

biodisponibilidad, metabolismo y eficacia) de VX-950 en diferente forma y condiciones, o para desarrollar diversas formulaciones de VX-950 para una mejor entrega y absorción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0023] La FIG. 1 muestra una cromatografía HPLC representativa usada para determinar el progreso de la formación del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

[0024] La FIG. 2 muestra un espectro $^1\text{H-NMR}$ del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

[0025] La FIG. 3 muestra XRPD del cocrystal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico como solvato de acetonitrilo.

[0026] La FIG. 4 muestra un espectro DSC del cocrystal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico como solvato de acetonitrilo.

[0027] LA FIG. 5 muestra a espectro TGA del cocrystal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico como solvato de acetonitrilo.

[0028] LA FIG. 6 muestra a espectro TGA del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

[0029] LA FIG. 7 muestra a espectro DSC del cocrystal de

VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

[0030] LA FIG. 8 muestra un patrón XRD del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

[0031] LA FIG. 9 muestra un patrón XRD del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como solvato de acetonitrilo.

[0032] LA FIG. 10 muestra un espectro DSC del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como solvato de acetonitrilo.

[0033] LA FIG. 11 muestra un espectro TGA del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como solvato de acetonitrilo.

[0034] LA FIG. 12 muestra un espectro FTIR del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0035] Los métodos para preparar y caracterizar un cocrystal están bien documentados en la bibliografía. Ver, por ejemplo, Trask et al., *Chem. Commun.*, 2004, 890-891; y O. Almarsson y M.J. Zaworotko, *Chem. Commun.*, 2004, 1889-1896. Estos métodos en general también son adecuados para preparar y caracterizar cocristales de la presente invención.

[0036] Además, se pueden usar los siguientes métodos específicos para identificar formadores de cocristales adecuados para preparar cocristales, particularmente los cocristales de la presente invención.

[0037] La identificación inicial o búsqueda de un posible formador de cocristales para VX-950 se puede conducir en una escala de unos pocos miligramos en una placa de 96 cavidades. La comparación visual del XRPD que da por resultado el patrón de difracción cristalino conocido de VX-950 se puede usar como análisis de nuevas formas cristalinas y/o dimensiones de retículo cristalino alterado que podrían indicar la incorporación de un formador de cocristales en un cristal. Se ha identificado ácido oxálico, ácido 4-aminosalicílico, y ácido salicílico, etc., por su análisis inicial como posibles candidatos para formar cocristales con VX-950.

[0038] Los resultados del análisis inicial se pueden usar para modelar el trabajo para identificar otros formadores de cocristales para VX-950. Por ejemplo, debido a las mejores propiedades físicas y químicas, se puede usar ácido 4-aminosalicílico como molécula guía para identificar otros posibles formadores de cocristales para VX-950 por modelado molecular.

Específicamente, se puede construir un modelo de 4-ASA mediante el paquete de software Quanta (Accelrys Inc., San Diego, CA) y acomplejar con la estructura de una única molécula de VX-950 obtenida por difracción por rayos X de cristal único. La molécula 4-ASA se puede colocar manualmente en diferentes posiciones alrededor de VX-950 para formar la máxima cantidad de enlaces hidrógeno entre las dos moléculas. Las coordenadas de posición de la molécula de 4-ASA minimizan la energía mientras la molécula de VX-950 se mantiene fija. Se puede usar un método con base adoptada de Newton-Rafson disponible en Quanta para la minimización de energía mediante condiciones predeterminadas y dieléctrica dependiente de la distancia. Se puede usar software AutoNom (MDL Information Systems, GmbH) para convertir los nombres de compuestos químicos en las listas de EAFUS de FDA (todo lo agregado a los alimentos, EE.UU.) y GRAS (generalmente considerado como seguro) en estructuras 2D en el formato SMILES para producir una base de datos de estructuras. En la base de datos luego se pueden buscar nuevos formadores de cocristales que se ajusten al farmacóforo identificado con 4-ASA. Los farmacóforos aceptables tienen energía mínima local similar a VX-950 y 4-ASA.

[0039] También se puede usar DSC para buscar formadores de cocristales. Al buscar mediante DSC, es más probable que las mezclas físicas de formadores de cocristales con VX-950 que mostraron evidencias de interacciones de fase sólida durante DSC (es decir, la formación de fusiones eutécticas) formen cocristales. Para detectar una interacción entre VX-950 y el formador de cocristales, los componentes se pueden mezclar en una relación molar 1:1 y someter a un método de incremento de temperatura DSC desde temperatura ambiente a, por ejemplo, 300 °C en incrementos de 10 °C. Se seleccionan las mezclas que muestran nuevos eventos térmicos (es decir, una endotérmica) que difiere de las endotérmicas de los componentes puros. Cuando se observa la nueva transición térmica además de la de los componentes originales, se puede ajustar la relación molar entre VX-950 y el formador de cocristales para intentar obtener solo la nueva transición térmica. Las temperaturas de transición observadas se pueden graficar en función de la composición para producir diagramas de fase para las mezclas binarias. Las combinaciones de VX-950 y formador de cocristales que producen nuevas transiciones térmicas de DSC luego se

pueden incrementar en escala para producir grandes cantidades (por ejemplo, gramos) tal como se describió antes.

[0040] Se pueden producir mezclas de VX-950 y formadores de cocristales con nuevas transiciones térmicas en grandes cantidades (es decir, en mayor escala), por ejemplo, al usar molienda de bola, evaporación de solventes, fusión con y sin solventes, conversión de suspensión, mezclado, sublimación o modelado. Algunos de estos métodos se describen en detalle a continuación. Los productos así preparados se pueden analizar o caracterizar por métodos conocidos tales como XRPD, TGA, y DSC, y también se pueden medir la solubilidad y estabilidad en medio acuoso mediante métodos conocidos en la técnica.

[0041] Molienda de bola: cantidades equimolares de VX-950 y un formador de cocristales se mezclan con un solvente adecuado. La mezcla luego se muele con un aparato de molienda de bola, por ejemplo, Retsch MM200 (GlenMills Inc., Clifton, NJ) durante 3 horas a una frecuencia de 15 Hz. La mezcla luego se coloca en el compartimiento de molienda preparado de corindón sinterizado. Después de la molienda, el material se coloca en viales de centelleo con tapa de rosca (sin

tapa y se seca en vacío a temperatura ambiente. Se pueden realizar análisis XRPD y DSC para caracterizar la mezcla resultante.

[0042] Fusión en un bloque de reacción: cantidades equimolares de VX-950 y el formador de cocristales se mezclan, con o sin un solvente. La mezcla luego se coloca en un bloque de reacción, por ejemplo, Modelo RR98072 de Radleys Discovery Technologies (Essex, RU) con la tapa cerrada y se calienta a la temperatura identificada por DSC de la nueva transición térmica. La mezcla luego se mantiene durante un periodo a la temperatura de transición antes de abrir el bloque de reacción y se enfría la mezcla resultante en condiciones ambiente.

[0043] Evaporación de solvente: VX-950 y un posible formador de cocristales se disuelven por separado en un solvente volátil (por ejemplo, diclorometano o éter metílico de ter-butilo) o una mezcla de solventes (por ejemplo, 50:50 tolueno:acetonitrilo). La disolución se puede facilitar por agitación y sonicación hasta obtener una solución límpida. Luego se mezcla la solución VX-950 con la solución del formador de cocristales en viales de centelleo con tapa a rosca en la relación molar deseada. Los viales se colocan sin

tapa a presión reducida y se deja evaporar el solvente hasta sequedad, generalmente durante un periodo de varios días. Se obtiene material (cristalino) y se analiza.

[0044] Tal como se mencionó con anterioridad, los cocristales de la presente invención se pueden analizar por métodos conocidos en la técnica para caracterizar materiales sólidos o cristalinos. Los ejemplos de métodos de caracterización incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), Difracción por rayos X de polvo (XRPD), análisis de solubilidad, absorción dinámica de vapor, análisis de gas eliminado por infrarrojo, y estabilidad de suspensión. Se puede usar TGA para investigar la presencia de solventes residuales en una muestra de cocrystal, e identificar la temperatura a la cual ocurre la descomposición de cada muestra de cocrystal. Se puede usar DSC para buscar termotransiciones que ocurren en una muestra de cocrystal en función de la temperatura y determinar el punto de fusión de cada muestra de cocrystal. Se puede usar XRPD para la caracterización estructural del cocrystal. Se puede realizar análisis de solubilidad para reflejar los cambios del estado físico de cada

muestra de cocrystal. Se puede usar análisis de estabilidad de suspensión para determinar la estabilidad química de una muestra de cocrystal en un solvente. Se describen con mayor detalle algunos de dichos métodos.

[0045] Difracción por rayos X de polvo (XRPD): se puede usar XRPD para caracterizar la forma física del material al registrar su patrón original y monitorear cambios de los patrones en el tiempo. Se puede obtener el patrón XRPD a la temperatura ambiente en modo de reflexión, por ejemplo, mediante el uso de un difractómetro Bruker D8 Discover equipado con una fuente de tubo sellado y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI, EE.UU.). Se puede operar un tubo de rayos X de blanco de cobre (Siemens), por ejemplo, a 40 kV y 35 mA. Se puede usar un monocromador de grafito y colimador de 0,5 mm provistos por Bruker para producir un rayo paralelo monocromático (CuK α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La distancia entre la muestra y el detector puede ser de aproximadamente 30 cm. La muestra se puede colocar en una rejilla de Si de base cero (por ejemplo, de The Gem Dugout, State College, PA) que luego se coloca y centra en una plataforma XYZ. Los datos se pueden adquirir mediante

software GADDS para Windows NT, versión 4.1.16 (Bruker AXS, Madison, WI, EE.UU.). Dos marcos se pueden registrar con un tiempo de exposición de 120 segundos por marco, cada uno a 2 ángulos diferentes 2θ 8° y 26° 2-Theta. La muestra se hace oscilar en direcciones X e Y con una amplitud de 1 mm durante la exposición. Los datos luego se pueden integrar en un rango de 3° a 41° 2-Theta con un tamaño de etapa de $0,02^\circ$ 2-Theta y fundir en un patrón continuo. Se puede usar placa de corindón (NIST estándar 1976) para calibrar el instrumento.

[0046] Calorimetría de barrido diferencial (DSC): Se puede usar DSC para detectar transiciones térmicas que ocurren en muestra en función de la temperatura y determinar el punto de fusión de los materiales cristalinos. Se realiza, por ejemplo, mediante un calorímetro de barrido diferencial MDSC Q100 (TA Instruments, New Castle, DE) calibrado con indio. La muestras se puede preparar en bandejas de aluminio corrugado con un único orificio puntual en donde el tamaño de la muestra es, por ejemplo, de aproximadamente 2 mg. Cada corrida se equilibra inicialmente a 25°C seguido de un incremento de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ a 300°C . VX-950 se degrada con la fusión,

con inicio de degradación a aproximadamente 240 °C. Los datos se reúnen en un software Thermal Advantage Q Series™ y se analizan mediante software Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

[0047] Análisis termogravimétrico (TGA): Se puede usar TGA para investigar la presencia de solventes residuales en las muestras, e identificar la temperatura a la cual ocurre la descomposición de la muestra. Por ejemplo, se puede usar un analizador termogravimétrico Modelo Q500 (TA Instruments, New Castle, DE) para la mediciones de TGA. La muestra se puede sopesar en el rango de aproximadamente 3-8 mg, y se calienta a la tasa de aproximadamente 10 °C/minuto hasta una temperatura final de, por ejemplo, 300 °C. Los datos se pueden reunir, por ejemplo, mediante software Thermal Advantage Q Series™ y analizar mediante software de Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

[0048] Espectrometría de Fourier de transformación infrarroja (FT-IR): Se puede usar FT-IR para investigar enlaces hidrógeno en muestras de VX-950 con un formador de cocristales en diferentes relaciones molares. Se pueden obtener espectros de transmisión infrarroja, por ejemplo, de pellets de KBr con

espectrómetro Nexus 670 (Thermo Electron Corp.; Madison, WI) de 4000 a 625 cm^{-1} .

[0049] Determinación de solubilidad: La solubilidad se puede expresar en equivalentes de VX-950. Se puede medir para reflejar los cambios de estado físico del material, y para monitorear el progreso hacia la meta de mejorar la solubilidad de VX-950. Específicamente, se puede colocar una alícuota de material en un medio acuoso con una solubilidad meta de 10 mg/ mL. En puntos temporales fijos, una alícuota de sobrenadante se extrae, se filtra a través de un filtro de 0,45 micrones (por ejemplo, Millex; Millipore, Billerica, MA) y se analiza mediante HPLC (por ejemplo, Agilent 1100; Palo Alto, CA). Las muestras se corren isocráticamente con el detector, por ejemplo, fijado a 270 nm y con velocidad de flujo de 1 mL/min en una columna XTerra® Phenyl 150 mm x 4,6 mm, 3,5 μm de tamaño de partícula (P/N 186001144) (Waters Corp., Milford, MA). La fase móvil contiene buffer de fosfato de potasio (10 mM, pH = 7,0) y metanol en una relación 60:40 (v/v). Las concentraciones de VX-950 se pueden determinar por comparación de áreas pico cromatográficas con una curva de calibración producida mediante estándares de concentración conocida.

[0050] Microscopia de etapa caliente: Se pueden obtener imágenes de microscopio, por ejemplo, con un microscopio confocal Olympus BX51 con películas polarizadas, un objetivo corregido para infinito SLMPlan 50x, una cámara C-5050 digital, y una etapa caliente Instec con un controlador de temperatura variable. El procedimiento experimental consiste en incrementos de calentamiento lineales entre diferentes etapas de temperatura, en las cuales las muestras se dejen equilibrar durante varios minutos. Se reúnen las imágenes digitales manualmente durante los incrementos a fin de capturar cualquier transición que ocurra.

[0051] Se puede usar una cantidad efectiva de cocristales o composiciones de la presente invención, en donde cada una incluye VX-950 y un formador de cocristales (por ejemplo, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico (con acetonitrilo), fenilalanina, treonina, ácido adípico, acetato succínico, prolina, 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, d-biotina, o ácido tartárico) para tratar enfermedades implicadas o asociadas con HCV. Una cantidad efectiva es la cantidad requerida para conferir un efecto terapéutico en el sujeto tratado, por ejemplo un paciente. La cantidad efectiva de un

cocrystal de VX-950 y el formador de cocristales es entre aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg). Las dosis efectivas también varían, tal como reconocerán los expertos en la técnica, según la vía de administración, el uso de excipientes, y la posibilidad de uso combinado con otros tratamientos terapéuticos que incluyen el uso de otros agentes terapéuticos y/o terapias.

[0052] Los cocristales o composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar al sujeto que lo necesite (por ejemplo, células, un tejido o un paciente (incluso un animal o un humano)) por cualquier método que permita suministrar el compuesto VX-950, por ejemplo, oral, intravenosa o parenteral. Por ejemplo, se pueden administrar por píldoras, comprimidos, cápsulas, aerosoles, supositorios, formulaciones líquidas para ingestión o inyección o para uso como gotas oculares u óticas, suplementos dietarios y preparaciones tópicas.

[0053] Las composiciones farmacéuticas pueden incluir diluyentes, solventes, excipientes y portadores tales como agua, solución de Ringer, solución fisiológica isotónica, 5% de glucosa, y solución isotónica de

cloruro de sodio. En otra forma de realización, la composición farmacéutica también puede incluir un agente solubilizante tal como ciclodextrina. Otros ejemplos de diluyentes, solventes, excipientes, portadores y agentes solubilizantes adecuados se pueden hallar, por ejemplo, en U.S. Pharmacopeia 23/National Formulary 18, Rockville, MD, U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., (1995); Ansel HC, Popovich NG, Allen Jr LV. Pharmaceutical Dosages and Drug Delivery Systems, Baltimore MD, Williams & Wilkins, (1995); Gennaro AR., Remingtons: The Science and Practice of Pharmacy, Easton PA, Mack Publishing Co., (1995); Wade A, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed, Washington DC, American Pharmaceutical Association, (1994); Baner GS, Rhodes CT. Modern Pharmaceutics, 3° Ed., Nueva York, Marcel Dekker, Inc., (1995); Ranade VV, Hollinger MA. Drug Delivery Systems. Boca Raton, CRC Press, (1996).

[0054] Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir soluciones acuosas del cocrystal, en solución fisiológica isotónica, 5% de glucosa u otros excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos. Se pueden usar agentes solubilizantes tales como ciclodextrinas u otros agentes solubilizantes

bien conocidos por los expertos en la técnica, como excipientes farmacéuticos para la provisión del compuesto terapéutico VX-950. Como vía de administración, los cocristales o composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, intranasal, transdérmica, intradérmica, vaginal, intraauricular, intraocular, bucal, rectal, transmucosa, o por inhalación, o administración intravenosa. Las composiciones se pueden suministrar por vía intravenosa mediante un catéter de balón. Las composiciones se pueden administrar a un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un humano, primate no humano, caballo, perro, vaca, cerdo, oveja, cabra, gato, ratón, rata, cobayo, conejo, hámster, ciervo, hurón, lagartija, reptil o ave).

[0055] Los cocristales o composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden suministrar por implantación (por ejemplo, quirúrgica) por ejemplo con un dispositivo implantable. Los ejemplos de dispositivos implantables incluyen, sin limitaciones, stents, bombas de administración, filtros vasculares, y composiciones implantables de control de liberación. Se puede usar cualquier dispositivo implantable para suministrar el compuesto VX-950 como ingrediente

activo de los cocristales o composiciones farmacéuticas de la presente invención, siempre que 1) el dispositivo, compuesto VX-950 y cualquier composición farmacéutica que incluya el compuesto sean biocompatibles, y 2) que el dispositivo puede suministrar o liberar una cantidad efectiva del compuesto para conferir un efecto terapéutico en el paciente tratado.

[0056] El suministro de agentes terapéuticos por stents, bombas de suministro (por ejemplo, minibombas osmóticas), y otros dispositivos implantables son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, "Recent Developments in Coated Stents" de Hofma et al., publicado en *Current Interventional Cardiology Reports*, 2001, 3: 28-36, cuyo contenido total, incluso las referencias allí citadas, se incorporan en la presente. Otras descripciones de dispositivos implantables, tales como stents, se pueden hallar en las patentes de los Estados Unidos N.º 6.569.195 y 6.322.847, y las publicaciones de PCT internacional números WO 04/0044405, WO 04/0018228, WO 03/0229390, WO 03/0228346, WO 03/0225450, WO 03/0216699, y WO 03/0204168, cada una de las cuales (además de otras publicaciones citadas en la presente) se incorpora en

la presente en su totalidad.

[0057] A continuación se describen ejemplos de preparación y caracterización de cocristales de la presente invención, que pretenden ser sólo ilustrativos y de ninguna manera ser limitantes.

Ejemplo 1. Preparación por método de molienda con bola

[0058] VX-950 y un equivalente molar igual de un formador de cocristales (por ejemplo, ácido 4-hidroxibenzoico) se pueden mezclar con un solvente (por ejemplo, metiletilcetona o acetato de etilo). Los componentes luego se pueden moler mediante un aparato Wig-L-Bug, por ejemplo, Retsch MM200 (GlenMills Inc, Clifton, NJ) durante 10 minutos a la frecuencia de 15 Hz. Después de la molienda, se seca un lote, por ejemplo, en estufa de vacío a 75 °C durante 2 horas, a fin de obtener un cocrystal de la invención.

Ejemplo 2. Preparación por método de fusión

[0059] VX-950 y un equivalente molar igual de un formador de cocristales (por ejemplo, ácido 4-hidroxibenzoico) se pueden mezclar, por ejemplo, por agitación durante 5 minutos, con o sin solvente. La mezcla luego se coloca en un bloque de reacción (por ejemplo, RR 98072 de Radley Discovery Technologies)

con la tapa cerrada y se calienta hasta la endotérmica. La mezcla se mantiene durante 30 minutos a la temperatura de endotérmica, y luego se enfría la mezcla obtenida en condiciones ambiente sin la tapa, y se elimina el solvente, en caso de usarlo, para obtener un cocrystal de la invención.

Ejemplo 3. Preparación por método de evaporación de solvente

[0060] Ácido 4-hidroxibenzoico: 160 mg de VX-950 y 80 mg de ácido 4-hidroxibenzoico (Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO, EE.UU) se calientan en 50 mL de acetato de etilo hasta disolución de ambos y obtención de una solución límpida. La solución se filtró en un vaso abierto y el solvente se dejó evaporare a presión reducida a la temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. Se observó un material cristalino en el vaso y se extrajo para obtener 180 mg de un cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

[0061] Ácido 4-hidroxibenzoico con acetonitrilo: 160 mg de VX-950 y 80 mg de ácido 4-hidroxibenzoico (Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO, EE.UU) se calientan en 50 mL de acetonitrilo hasta disolución de ambos y obtención de una solución límpida. La solución se

filtró en un vaso abierto y el solvente se dejó evaporare a presión reducida a la temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. Se observó un material cristalino en el vaso y se extrajo para obtener 190 mg de un cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como solvato de acetonitrilo.

[0062] Ácido 4-aminosalicílico con acetonitrilo: 180 mg de VX-950 y 80 mg de ácido 4-aminosalicílico (Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO, EE.,UU.) se calientan en 50 mL de acetonitrilo hasta disolución de ambos y obtención de una solución límpida. La solución se filtró en un vaso abierto y el solvente se dejó evaporar a presión reducida a la temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. Se observó un material cristalino en el vaso y se extrajo para obtener 200 mg de un cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como solvato de acetonitrilo.

Ejemplo 4. Preparación por cristalización

[0063] También se preparó el cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico por disolución primero de 1 mol de VX-950 en 3 volúmenes de diclorometano. Luego se agregó a la solución de VX-950, con agitación, 5 volúmenes de solución de éter metil-ter-butílico

(MTBE) que contiene 1,4 equivalentes molares de ácido 4-hidroxibenzoico. La mezcla así obtenida se dejó reposar durante aproximadamente 1 a 3 horas antes de iniciar la cristalización. El proceso de cristalización se dejó procesar durante 5 a 6 horas y se observó un material sólido. El material sólido se filtró y se lavó con líquido madre nuevo (es decir, una mezcla de MTBE y diclorometano en una relación de 5:3 en volumen). El material se secó en estufa de vacío a 15 a 75 °C durante 6 horas a 3 días, con o sin aspirado de nitrógeno, para dar el cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.

[0064] Como alternativa, el cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico se preparó en las siguientes condiciones. En atmósfera de nitrógeno, VX-950 (1,00 equivalente) se añadió a un primer reactor, seguido de la adición de diclorometano (3 volúmenes) al mismo reactor. La temperatura del lote del primer reactor se ajustó a 20-25 °C y se observó VX-950 en disolución con diclorometano. Se añadió ácido 4-hidroxibenzoico (1,30 equivalentes) al segundo reactor, seguido de adición de éter metílico de ter-butilo (5 volúmenes). La temperatura del lote del segundo reactor también se ajustó a 20-25 °C y se observó ácido 4-hidroxibenzoico

en disolución de éter metílico de ter-butilo. La solución de ácido 4-hidroxibenzoico en éter metílico de ter-butilo luego se transfirió del segundo reactor a la solución de VX-950 en diclorometano en el primer reactor durante 90 a 120 minutos, mientras se mantenía la temperatura del lote del primer reactor en 20-25 °C. La solución así obtenida se agitó a 20-25 °C, y se tomaron muestras y se analizaron por HPLC cada 2 horas hasta completar la reacción para formar el cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico. En la FIG. A se muestra un espectro representativo de HPLC que muestra picos de ácido 4-hidroxibenzoico y VX-950 aún en solución, desde donde se convirtieron en sus concentraciones o cantidades remanentes. Tras la compleción de la reacción, la suspensión obtenida se filtró y la torta de filtrado se lavó con 2 volúmenes de una mezcla de diclorometano y éter metílico de ter-butilo (en una relación 3:5). Los lavados se repitieron usando 2 volúmenes de una mezcla de diclorometano y éter metílico de ter-butilo (en la relación de 3:5). El cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico así obtenido se secó con vacío a 15 a 75 °C durante 6 horas a 3 días, con o sin aspirado de nitrógeno.

Ejemplo 5: Difracción de cristal único

[0065] Se realizó difracción de cristal único en un difractómetro Bruker APEX II CCD a 100K con radiación de Cu K α mediante cristales aislados recuperados de licores madre y montados en fibras de vidrio. Los cristales se enfriaron a 100K en un sistema de flujo de nitrógeno y se tomaron fotos de oscilación alrededor de un eje ω en ángulos de 4° . Los datos se indexaron, se integraron, y se escalaron con el software APEX. Las estructuras se disolvieron y refinaron con el paquete SHELX-TL.

[0066] El cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como solvato de acetonitrilo mostró células ortorrómbicas con el grupo espacial $P2_12_12_1$. Las dimensiones de la célula unitaria eran $a = 9,4143 \text{ \AA}$, $b = 11,9529 \text{ \AA}$, $c = 39,474 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$. La dimensión de la célula se puede desviar $\pm 0,1 \text{ \AA}$. Factores R $R_1 = 0,0273$, $wR_2 = 0,0688$. Los datos demuestran que el cocrystal contenía un VX-950, un ácido 4-hidroxibenzoico, y 0,143 de acetonitrilo en la unidad asimétrica.

[0067] El cocrystal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico como acetonitrilo mostró células ortorrómbicas con el

grupo espacial $P2_12_12_11$. Las dimensiones de la célula unitaria eran $a = 9,3889\text{\AA}$, $b = 12,2292\text{\AA}$, $c = 39,7436\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$. La dimensión de la célula se puede desviar $\pm 0,1\text{\AA}$. Factores R $R1 = 0,0574$, $wR2 = 0,1445$. Los datos demuestran que el cocrystal contenía un VX-950, un ácido 4-aminosalicílico, y 0,337 de acetonitrilo en la unidad asimétrica.

Ejemplo 6. Análisis termogravimétrico (TGA)

[0068] Se realizó TGA de cada muestra usando un analizador termogravimétrico Modelo Q500 (TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.), que usa su software control Thermal Advantage Q Series™, Versión 2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1 (TA Instruments-Water LLC), con los siguientes componentes: QAdv.exe versión 2.2 build 248.0; RhDII.dII versión 2.2 build 248.0; RhBase.dII versión 2.2 build 248.0; RhComm.dII versión 2.2 build 248.0; TaLicense.dII versión 2.2 build 248.0; y TGA.dII versión 2.2 build 248.0. Además, el software de análisis usado era software Universal Analysis 2000 para Windows 2000/XP, versión 4.1 D build 4.1.0.16 (TA Instruments).

[0069] Para todos los experimentos, el procedimiento

básico para realizar TGA incluyó la transferencia de una alícuota (aproximadamente 3-8 mg) de una muestra en una bandeja de muestra de platino (Pan: Parte N.º 952018.906, TA Instruments). La bandeja se colocó en una plataforma de carga y luego se cargó automáticamente en el analizador termogravimétrico Q500 usando el software control. Se obtuvieron termogramas por calentamiento individual de la muestra a 10 °C/minuto en un rango de temperatura (generalmente de temperatura ambiente a 400 °C con flujo de nitrógeno seco (nitrógeno comprimido, grado 4,8 (BOC Gases, Murray Hill, NJ, EE.UU.), con una tasa de flujo de purgado de la muestra de 90 L/minuto y una tasa de flujo de purgado de balance de 10 L/minuto. Se visualizaron las transiciones térmicas (por ejemplo cambios de peso) y se analizaron mediante el software de análisis provisto con el instrumento.

[0070] Al igual que en la FIG. 5, el espectro TGA del cocrystal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico (con relación molar 1) como solvato de acetonitrilo mostró una pérdida de peso de aproximadamente 10,4% hasta 220 °C.

[0071] Al igual que en la FIG. 6, el espectro TGA del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (con

relación molar también 1) mostró pérdida de peso continua desde aproximadamente 160 °C.

[0072] Al igual que en la FIG. 11, el espectro TGA del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico como solvato de acetonitrilo mostró pérdida de peso continua desde aproximadamente 140 °C.

Ejemplo 7. Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

[0073] Se realizó análisis DSC usando un calorímetro de barrido diferencial MDSC Q100 (TA Instruments), que utiliza su software control Thermal Advantage Q Series™, versión 2.2.0.248, Thermal Advantage Release 4.2.1, con los siguientes componentes: QAdv.exe versión 2.2 build 248.0; RhDII.dII versión 2.2 build 248.0; RhBase.dII versión 2.2 build 248.0; RhComm.dII versión 2.2 build 248.0; TaLicense.dII versión 2.2 build 248.0; y DSC.dII versión 2.2 build 248.0. Además, se usó análisis de software Universal Analysis 2000 para Windows 2000/ XP, versión 4.1 D build 4.1.0.16 (TA Instruments). El instrumento se calibró con indio.

[0074] Para todos los análisis DSC, se pesó una alícuota de una muestra (aproximadamente 2 mg) en una bandeja de muestra de aluminio (bandeja: Parte N.º 900786.901;

y tapa: Parte N.º 900779.901, TA Instruments). La bandeja de muestra se cerró por arrugado con un único orificio puntual, se dejó equilibrar a 30 °C, y luego se cargó en el calorímetro de barrido diferencial Q100 equipado con elemento de automuestreo. Se obtuvieron termogramas por calentamiento individual de la muestra a 50 °C/minuto en un rango de temperatura (generalmente de temperatura ambiente a 400 °C con flujo de nitrógeno seco (nitrógeno comprimido, grado 4,8 (BOC Gases, Murray Hill, NJ, USA), EE.UU.), con una tasa de flujo de purgado de la muestra de 60 L/minuto y una tasa de flujo de purgado de balance de 40 L/minuto. Una bandeja de aluminio vacía preparada de la misma manera que la bandeja con la muestra se uso como referencia. Se visualizaron las transiciones térmicas y se analizaron mediante el software de análisis provisto con el instrumento.

[0075] Al igual que en la FIG. 4, el termograma DSC muestra el cocrystal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico (en relación molar 1:1) como solvato de acetonitrilo fundido a aproximadamente 184,71 °C.

[0076] Al igual que en la FIG. 7, el termograma DSC muestra el cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (en relación molar 1:1) fundido a

aproximadamente 191,19 °C.

[0077] Al igual que en la FIG. 10, el termograma DSC muestra el cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (en relación molar 1:1) como solvato de acetonitrilo fundido a aproximadamente 190,78 °C

Ejemplo 8. Difracción por rayos X de polvo (XRPD)

[0078] El patrón XRPD se obtuvo a temperatura ambiente en modo de reflexión mediante el uso de un difractómetro Bruker D8 equipado con una fuente de tubo sellado y un detector de área Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI, EE.UU.). Se operó un tubo de rayos CX meta de cobre (Siemens) a 40 kV y 35 mA. Se usaron un monocromador de grafito y colimador de 0,5 mm provisto por Bruker para producir un rayo paralelo, monocromático (CuK α , λ = 1,5418 Å). La distancia entre la muestra y el detector era de aproximadamente 30 cm. La muestra se colocó en una rejilla de Si de fondo cero (The Gem Dugout, State College, PA) que luego se ubicó y centró en una plataforma XYZ. Los datos se obtuvieron mediante software GADDS para Windows NT, versión 4.1.16 (Bruker AXS, Madison, WI, EE.UU.). Se registraron dos marcos con un tiempo de exposición de 120 segundos por marco cada uno a 2

ángulos diferentes 2θ : 8° y 26° . La muestra se osciló en direcciones X e Y con una amplitud de 1 mm durante la exposición. Los datos luego se integraron en un rango de 3° a 41° 2-Theta con un tamaño de etapa de $0,02^\circ$ y se fundieron en un patrón continuo. Se usó placa de corindón (NIST estándar 1976) para calibrar el instrumento.

[0079] Tal como se muestra en la FIG. 3, el patrón XRPD del cocrystal de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico (en relación molar 1:1) como solvato de acetonitrilo mostró picos a aproximadamente $7,711$, $8,631$, $8,949$, $9,723$, $9,959$, $11,564$, $11,968$, $12,984$, $13,354$, $13,717$, $14,615$, $14,910$, $16,342$, $17,235$, $17,584$, $18,004$, $19,040$, $19,274$, $19,631$, $20,173$, $20,715$, $21,406$, $22,013$, $23,018$, $24,245$, $24,855$, $26,552$, $28,445$, $30,020$, $32,768$, y $34,392^\circ$ 2-Theta.

[0080] Tal como se muestra en la FIG. 8, el patrón XRPD del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (en relación molar 1:1) mostró picos a aproximadamente $17,33$, $17,61$, $18,07$, $18,87$, $19,34$, $19,68$, $20,75$, y $26,76^\circ$ 2-Theta, con intensidad relativa de $0,74$, $0,93$, $1,00$, $0,96$, $0,67$, $0,77$, $0,79$, y $0,65$, respectivamente.

[0081] Tal como se muestra en la FIG. 9, el patrón XRPD

del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (en relación molar 1:1) como solvato de acetonitrilo mostró picos a aproximadamente 7,684, 8,599, 9,605, 9,938, 11,502, 11,895, 12,892, 13,317, 14,864, 16,282, 17,199, 17,581, 18,051, 18,868, 19,252, 19,616, 20,074, 20,712, 21,435, 23,090, 24,417, 26,752, y 28,643 °2-Theta.

Ejemplo 9. Análisis de solubilidad

[0082] Una alícuota de un cocrystal de la presente invención se colocó en un tubo y luego se añadió un medio acuoso. En puntos temporales fijados, se retiró una alícuota de sobrenadante, se filtró a través de un filtro de 0,45 PTFE micrones (Millex, LCR, Millipore) y se procesó por análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (Agilent 1100; Palo Alto, CA, EE.UU.). El sistema se equipó con un elemento de automuestreo fijado a 25 °C. Para el manejo de la muestra se puede diluir una alícuota del cocrystal con acetonitrilo 1 a 1 por relación v/v. Las muestras se pueden correr en forma isocrática con el detector fijado a 270 nm con una columna de XTerra® Phenyl 150 mm x 4,6 mm, 3,5 µm de tamaño de partícula (P/N 186001144) (Waters, Milford, MA, EE.UU.). La fase móvil puede ser buffer de fosfato de potasio (10 mM,

pH = 7,0):metanol en una relación 60:40 (v/v). La corrida se puede hacer con una velocidad de flujo de 1 mL/minuto y completar en 15 minutos.

[0083] Los datos de solubilidad en agua se determinaron en condiciones ambiente al equilibrar el cocrystal con agua en un lecho agitado durante 24 horas seguido de centrifugación y separación de la solución saturada. La solubilidad en fluidos gástrico e intestinal simulados (posprandial y en ayunas) se determinó a temperatura ambiente por agregado del cocrystal al fluid simulado con agitación continua durante 24 horas. En puntos temporales seleccionados se filtraron las muestras y el filtrado se analizó por HPLC.

[0084] La solubilidad del cocrystal de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico (el relación molar de 1:1) es la siguiente: 0,0148 mg/mL en agua, 0,109 mg/ml en fluido gástrico simulado (posprandial), 0,145 mg/mL en fluido gástrico simulado (en ayunas), 0,0227 mg/mL en fluido intestinal simulado (posprandial), y 0,133 mg/mL en fluido intestinal simulado (en ayunas).

Ejemplo 10. Estabilidad de suspensión

[0085] También se evaluó la estabilidad física de un cocrystal de la presente invención tras suspensión en

medio acuoso. Específicamente, el polvo del cocrystal se puede suspender, por ejemplo, en (1) agua desionizada sin buffer y (2) una solución 1% (p/p) de HPMC (bajo grado de viscosidad) a 25 °C en una concentración nominal de aproximadamente 6 mg/mL. Las suspensiones luego se pueden mezclar con un agitador magnético y una placa. Las muestras del sólido se pueden aislar por filtración, por ejemplo, en intervalos de 1, 2, 6 y 24 horas.

OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN

[0086] Se debe entender que si bien la invención se ha descrito en conjunción con su descripción detallada, la anterior descripción pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, el cual se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un cocrystal que comprende VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.
2. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.
3. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico es aproximadamente 1:1.
4. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 17,61, 18,07, 18,87, 19,68, y 20,75 °2-Theta, cada uno con una desviación estándar de aproximadamente +/- 0,3 °2-Theta.
5. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene un pico en su termograma DSC a aproximadamente 191,19 °C con una desviación estándar de aproximadamente +/- 5 °C.
6. Un cocrystal que comprende VX-950; un formador de cocristales seleccionado del grupo que, consiste en ácido 4-aminosalicílico y ácido 4-hidroxibenzoico;

y un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de etilo, etanol, y acetona.

7. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el solvente es acetonitrilo.

8. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el formador de cocristales es ácido 4-aminosalicílico.

9. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.

10. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-aminosalicílico es aproximadamente 1:1.

11. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la relación molar de VX-950 y acetonitrilo está en el rango de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 1:1.

12. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es aproximadamente 1:0,34.

13. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 7,711, 8,631, 9,723, y 9,959 °2-Theta, cada uno con una desviación estándar de aproximadamente +/- 0,3 °2-Theta.
14. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 12, que tiene un pico DSC en su termograma DSC a aproximadamente 184,71 °C con una desviación estándar de aproximadamente +/-5 °C.
15. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el formador de cocristales es ácido 4-hidroxibenzoico.
16. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.
17. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico es aproximadamente 1:1.
18. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el solvente es acetonitrilo.

19. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 1:0,5.
20. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es aproximadamente 1:0,14.
21. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 20, que tiene al menos dos de los cuatro picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 7,684, 8,599, 9,605, 9,938 °2-Theta, cada uno con una desviación estándar de aproximadamente +/- 0,3 °2-Theta.
22. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 20, que tiene un pico DSC en su termograma DSC a aproximadamente 190,78 °C con una desviación estándar de aproximadamente +/- 5 °C.
23. Un cocrystal que comprende VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo, que consiste en fenilalanina, treonina, ácido tartárico y ácido adípico.
24. El cocrystal de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la relación molar de VX-950 y el

formador de cocristales está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.

25. El còcristal de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la relación molar de VX-950 y el formador de cocristales es aproximadamente 1:1.

26. Una coforma que comprende VX-950 y un coformador seleccionado del grupo que consiste en acetato succínico y prolina.

27. La coforma de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la relación molar de VX-950 y el coformador está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.

28. La coforma de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la relación molar de VX-950 y el coformador es aproximadamente 1:1.

29. Una coforma que comprende VX-950 y un coformador seleccionado del grupo que consiste en 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, d-biotina, y ácido tartárico.

30. La coforma de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la relación molar de VX-950 y el coformador está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:40.

31. Una composición farmacéutica que comprende VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico.
32. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, en donde VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico en conjunto están en forma cristalina.
33. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.
34. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la relación molar de VX-950 y ácido 4-hidroxibenzoico es aproximadamente 1:1.
35. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 31, que además comprende un diluyente, solvente, excipiente, portador, o agente solubilizante.
36. Una composición farmacéutica que comprende VX-950, un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-aminosalicílico y ácido 4-hidroxibenzoico; y un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, acetato de

etilo, etanol, acetona, diclorometano, y éter metílico de ter-butilo.

37. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, en donde VX-950, el formador de cocristales, y el solvente en conjunto están en forma cristalina.

38. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, en donde el solvente es acetonitrilo.

39. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la relación molar de VX-950 y el formador de cocristales está en el rango de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5.

40. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la relación molar de VX-950 y el formador de cocristales es aproximadamente 1:1.

41. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 40, en donde la relación molar de VX-950 y acetonitrilo está en el rango de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:1.

42. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el formador de

cocristales es ácido 4-hidroxibenzoico, y la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es aproximadamente 1:0,14.

43. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el formador de cocristales es ácido 4-aminosalicílico, y la relación molar de VX-950 y acetonitrilo es aproximadamente 1:0,34.

44. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36, que además comprende un segundo solvente, un diluyente, un excipiente, un portador, o un agente solubilizante.

45. Una composición farmacéutica que comprende VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en fenilalanina, treonina, ácido tartárico, y ácido adípico.

46. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, que además comprende un solvente, diluyente, excipiente, portador, o agente solubilizante.

47. A composición farmacéutica que comprende VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en acetato succínico y prolina.

48. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47, que además comprende un solvente, diluyente, excipiente, portador, o agente solubilizante.
49. Una composición farmacéutica que comprende VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, d-biotina, y ácido tartárico.
50. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 49, que además comprende un solvente, diluyente, excipiente, portador, o agente solubilizante.
51. Un método para preparar un cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que comprende:
- a. proveer VX-950,
 - b. proveer un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico, fenilalanina, treonina, ácido tartárico, ácido adípico, acetato succínico, prolina, 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, y d-biotina,

- c. moler, calentar, cosublimar, cofundir, o poner en contacto solución VX-950 con el formador de cocristales en condiciones de cristalización a fin de formar el cocrystal en fase sólida, y
- d. opcionalmente aislar el cocrystal formado en la etapa (c).

52. Un método para modular una propiedad química o física de interés de un cocrystal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que comprende:

- a. Medir la propiedad química y física de interés para VX-950 y un formador de cocristales seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 4-aminosalicílico, fenilalanina, treonina, ácido tartárico, ácido adípico, acetato succínico, prolina, 4-hidroxibenzoato de metilo, ácido antranílico, y d-biotina.
- b. Determinar la fracción molar de VX-950 y el formador de cocristales que dará por resultado la modulación deseada de la propiedad química y física de interés, y

c. Preparar el cocrystal con la fracción molar determinada en la etapa (b).

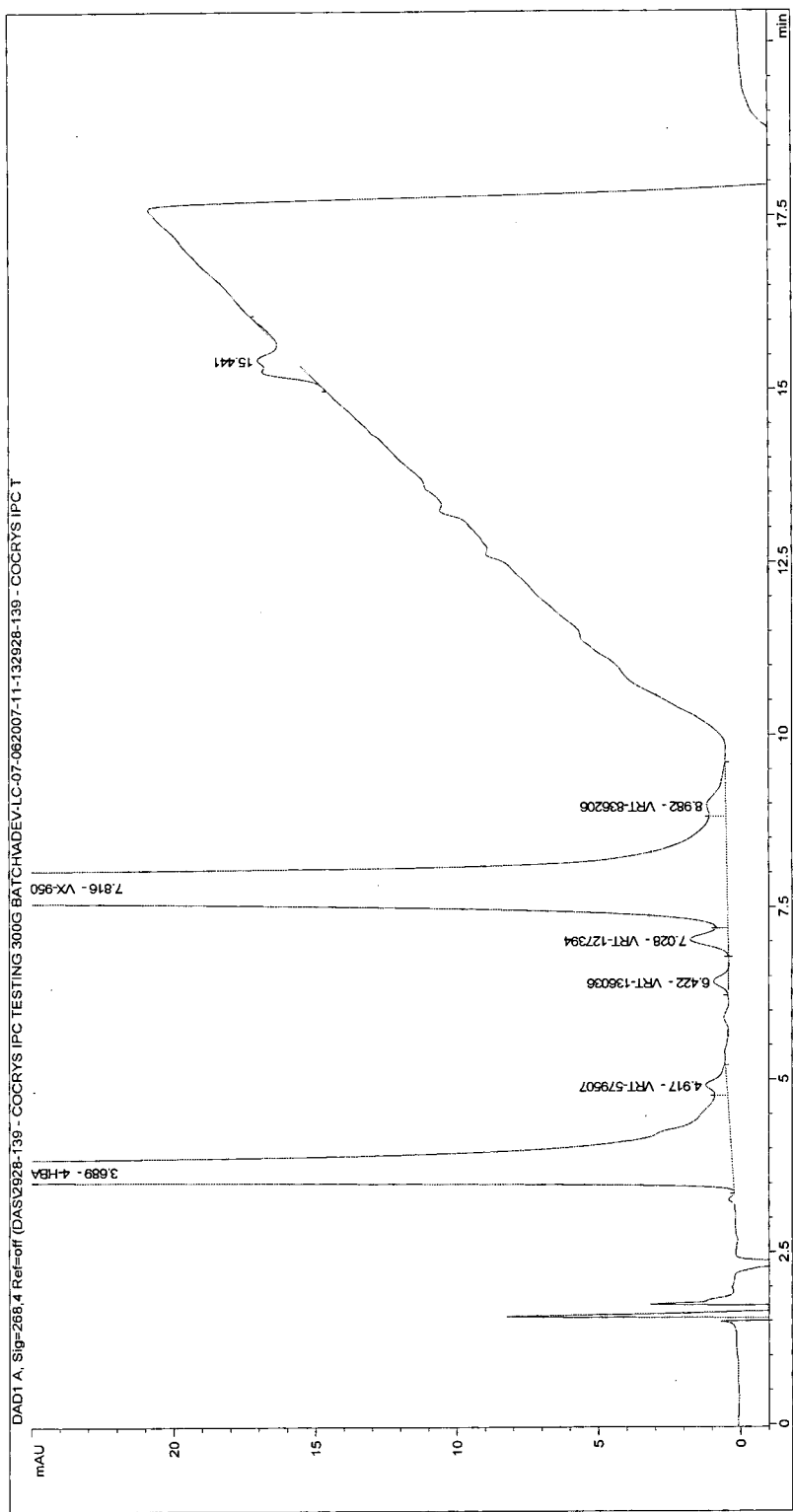


FIG. 1.

HOJA SUBSTITUTA (REGLA 26)

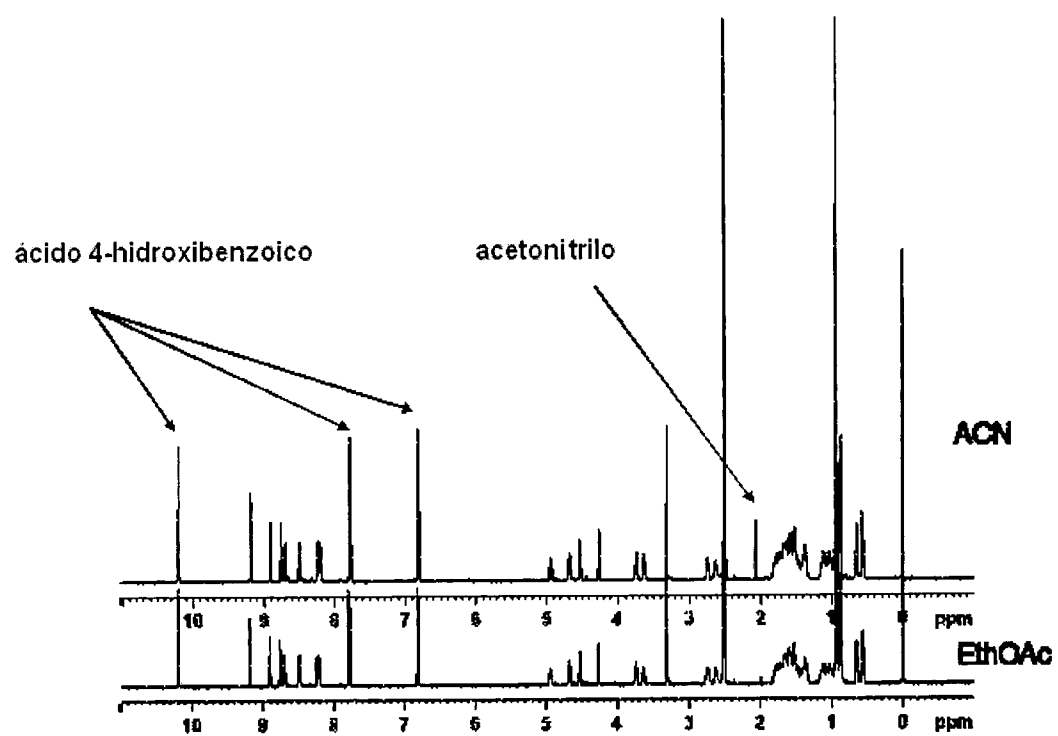


FIG. 2

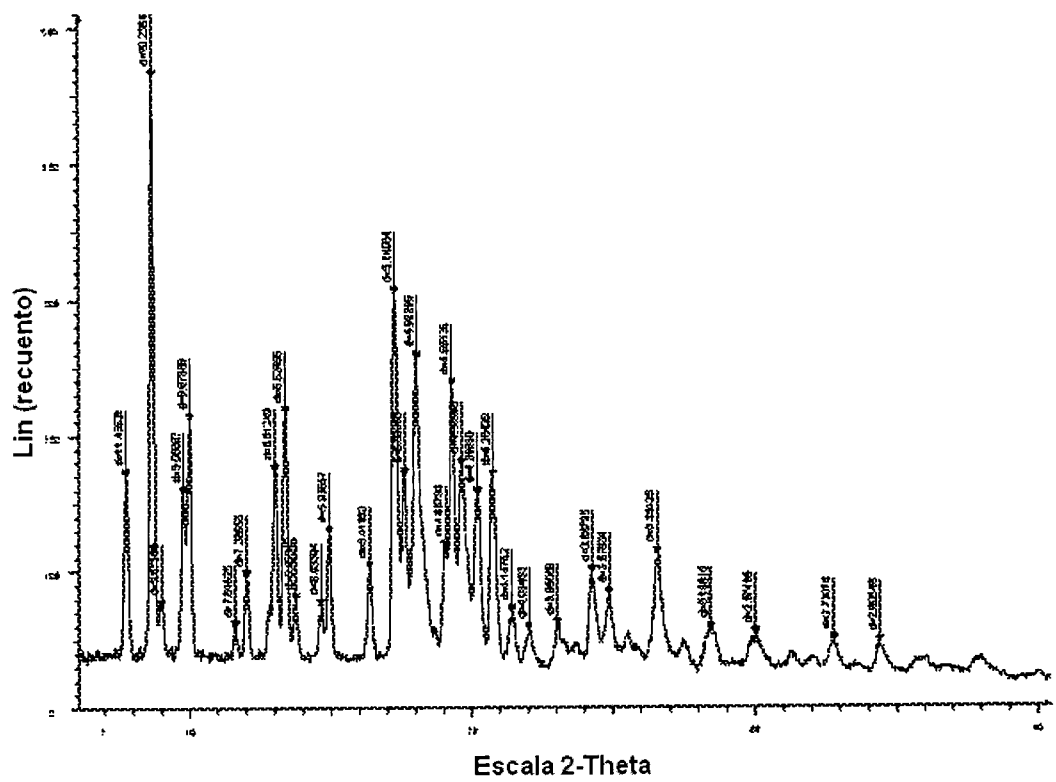


FIG. 3

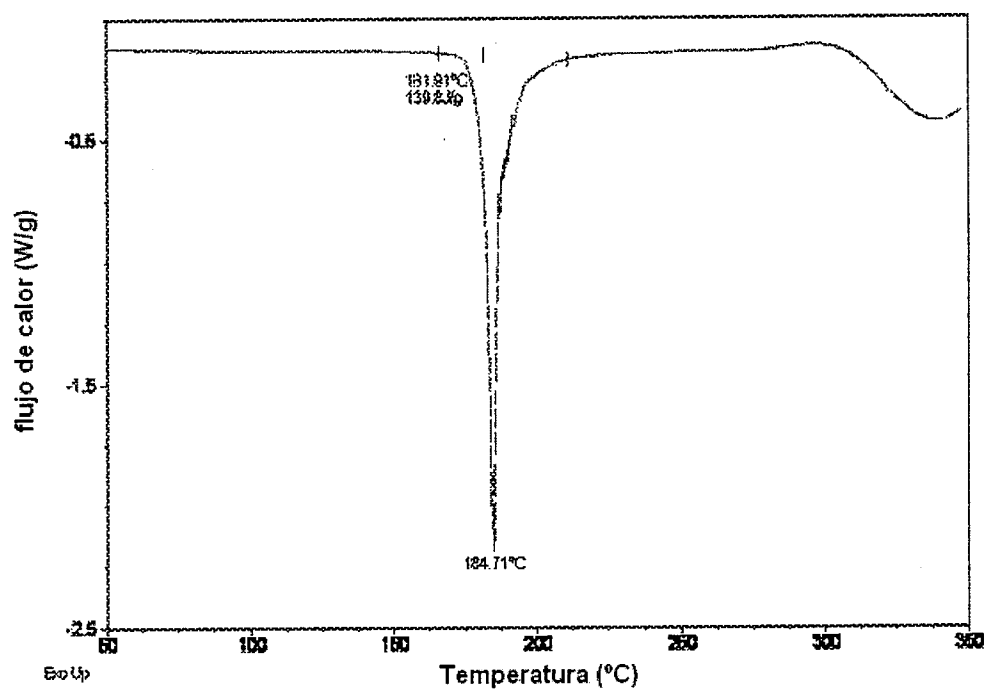


FIG. 4

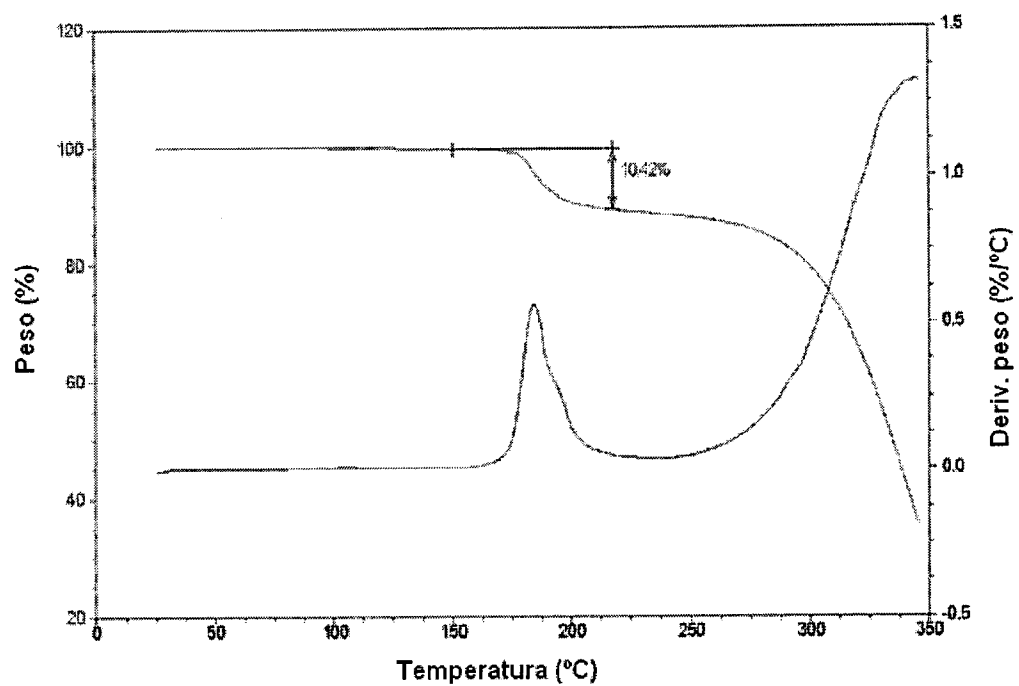


FIG. 5

muestra VX-950_4HBA_EthOAc_A2480-190A
tamaño 6.7550mg
método Ramp350at5
comentario VX-950_4HBA_EthOAc_A2480-190A

TGA

archivo VX-950_4HBA_EthOAc_A2480-190A-TGA.001
operador Yuegang
fecha de corrida 15-Feb-2007 19:12
instrumento TAG Q500V6.5 Build 196

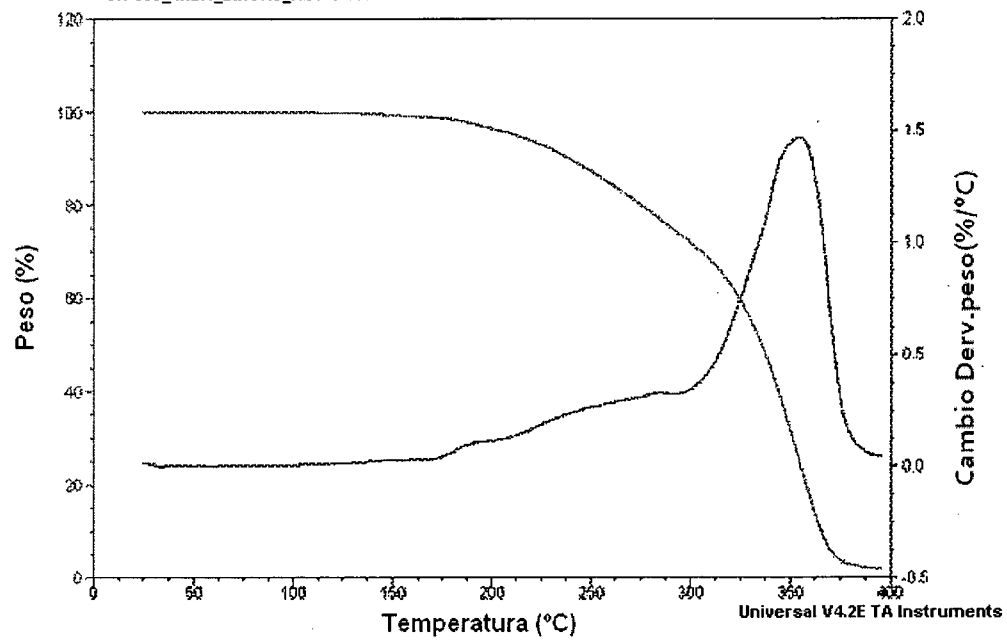


FIG.6

muestra :950 cocrystal
tamaño :6.4080mg
método :Ramp
comentario :a2897-059sieved

DSC

archivo :\\L022508\la2897-059 cocrystal.001
operador :mlh
fecha de corrida : 25-Feb-2008 14:09
instrumento :DSC Q2000 V23.12 Build 103

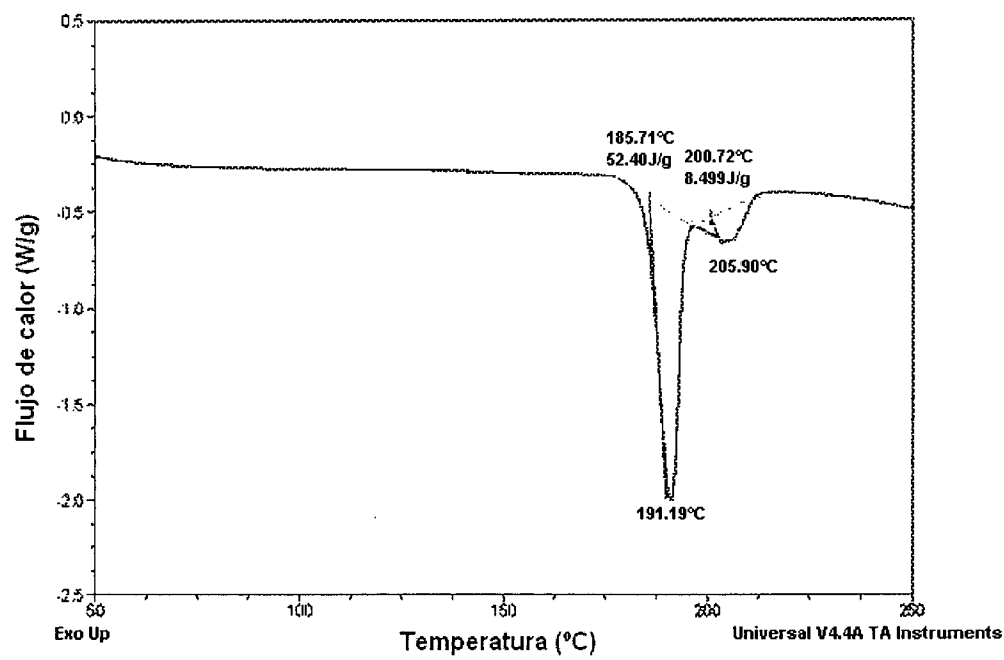


FIG.7

Rayos X de VX-950 lote A2673-084 PS1

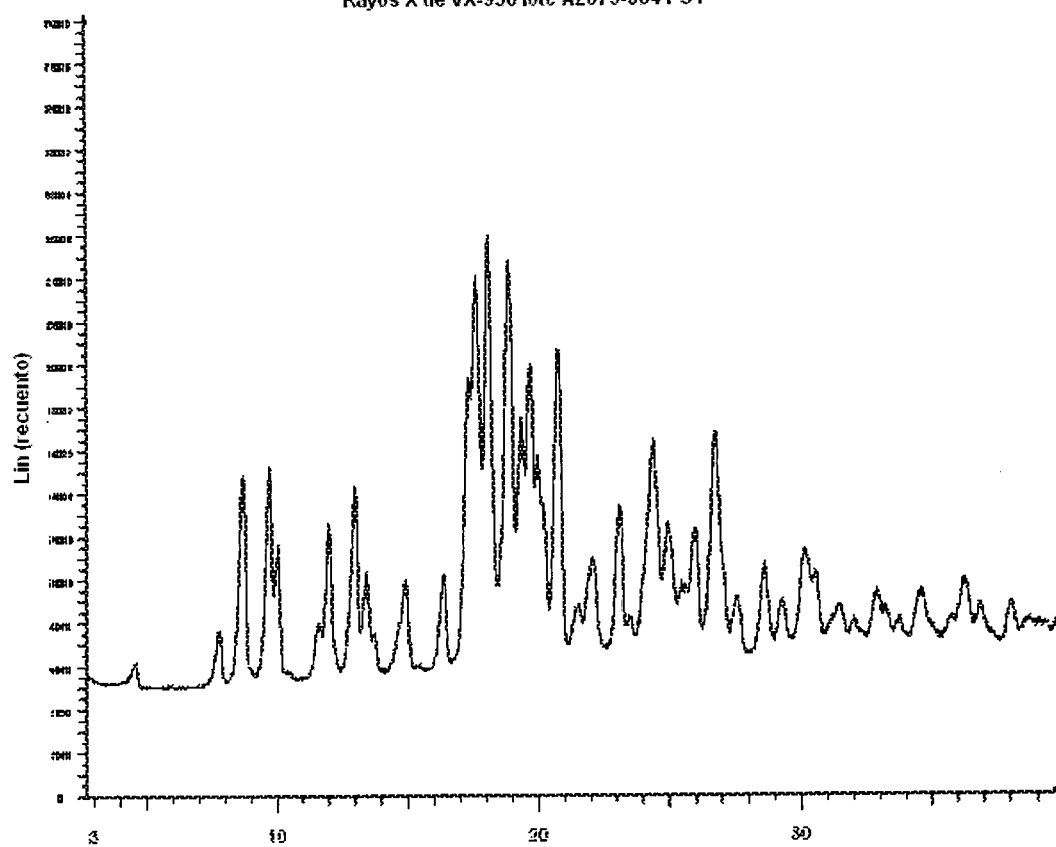


FIG. 8

muestra VX-950_4-hydroxybenzoic_acid
tamaño: 7.9000 mg
método: constante calibración celular
comentario: VX-950_4-hydroxybenzoic_acid

DSC

archivo: ...VX-950_4-hydroxybenzoic_acid_DSC.001
operador: Yuegang
fecha de corrida: 2007-01-16 18:03
instrumento: DSC Q100 V9.5 Build 288

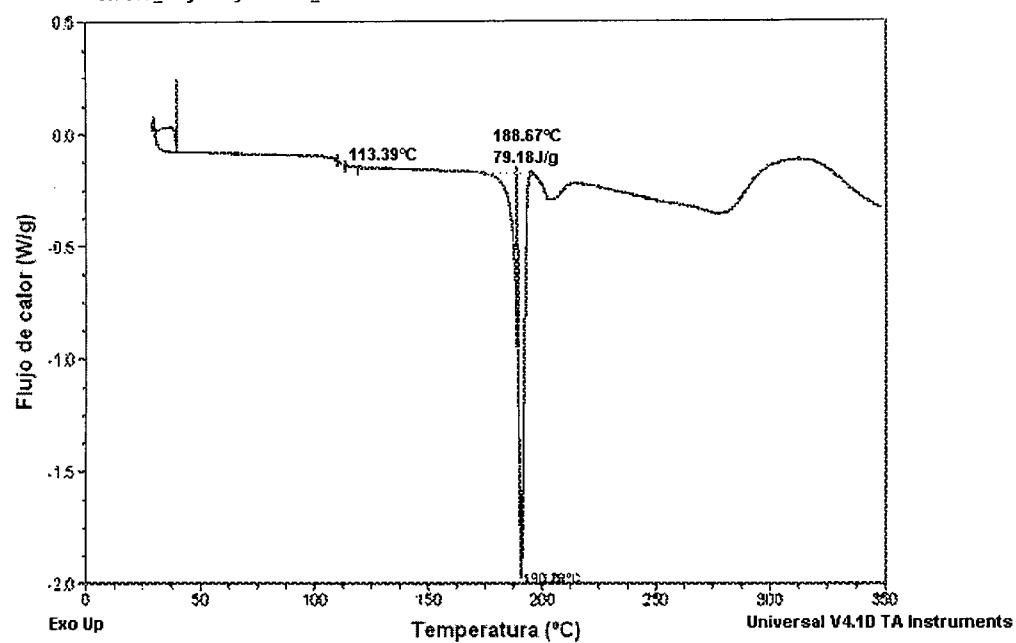


FIG.10

muestra VX-950 _ 4hydroxybenzoic _ acid_dry
tamaño :5.9510 mg
metodo :Ramp350
comentario :VX-950_4hydroxybenzoic_acid_dry

TGA

archivo :...VX-950_4hydroxybenzoic_acid_dry.001
operador :Yueqiang
fecha de corrida :2007-01-16 18:37
Instrumento :TGA Q500 V6.5 Build 196

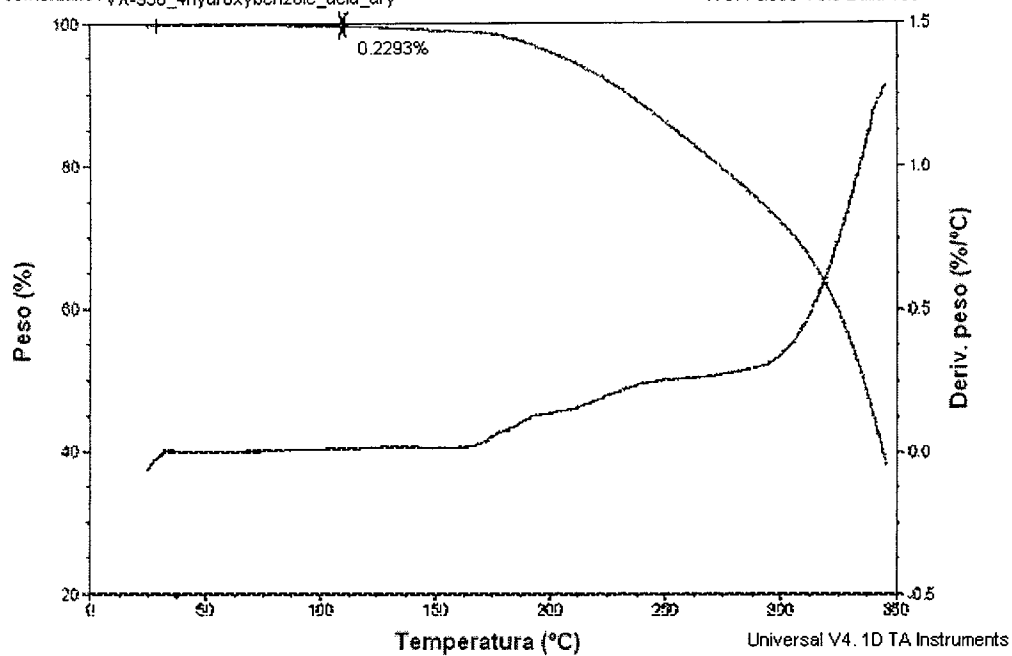


FIG .11

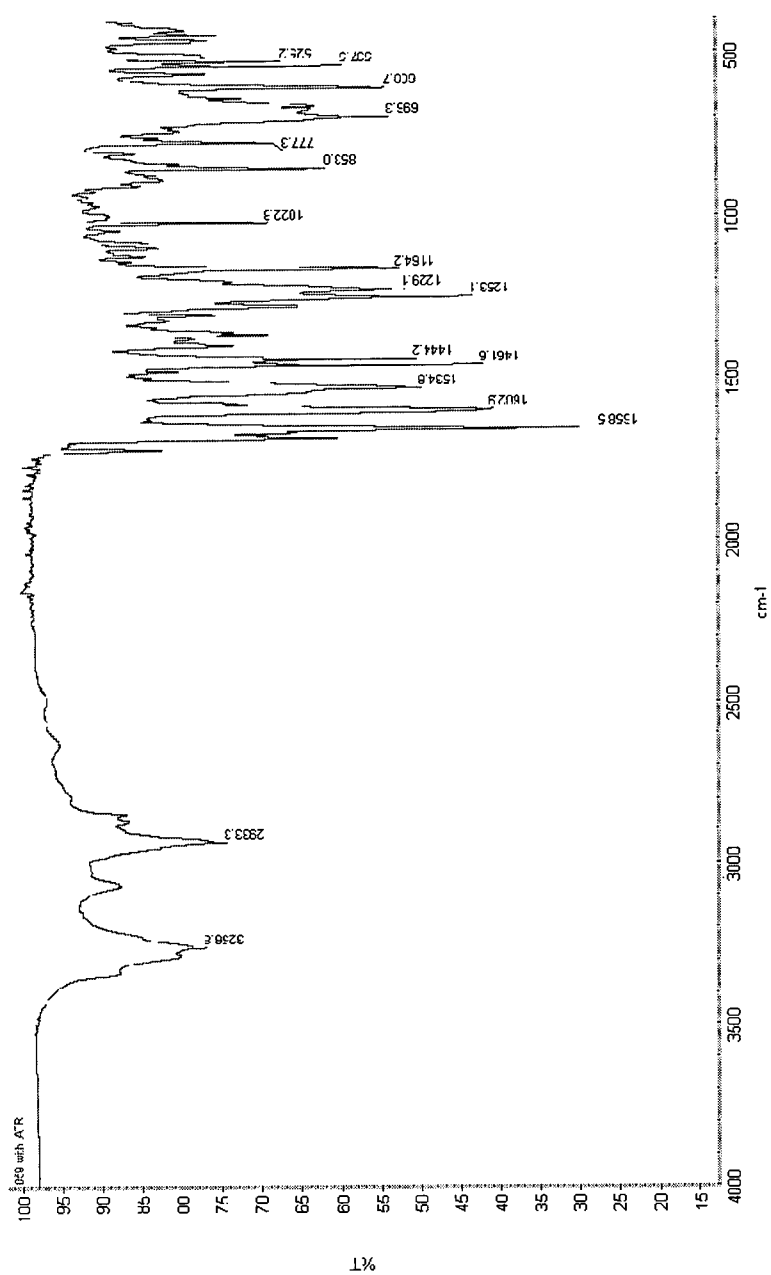


FIG. 12

HOJA SUBSTITUTA (REGLA 26)

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 51
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 51
- ♦ Descripción de la invención [X] 37
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes [] 97
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA ☒ [X]

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 []

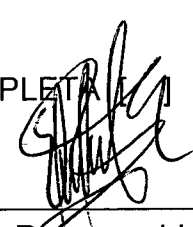
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I []
- ♦ 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-104555- -00000-0000

Fecha: 2009-09-24 17:11:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLORED A RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

REFERENCIA	Radicación No.	9 104555
	Solicitud internacional	PCT/US2008/002568
	Fecha inicio fase nacional	27/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11089

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

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

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 OCT. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

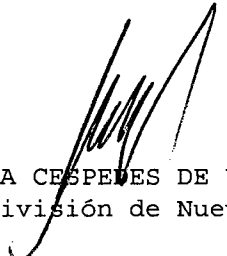
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

REFERENCIA	Radicación No.	9 104555
	Solicitud internacional	PCT/US2008/002568
	Fecha inicio fase nacional	27/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430 -
	Oficio No.	- - 11088

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

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

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

2 OCT. 2009