

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **16110170**

Solicitud de Patente de Invención titulada: *“Formulación de atazanavir y cobicistat para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)”*

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 12288. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado el 26 de diciembre de 2018:

1. Respuesta a las objeciones del Examinador

1.1 Claridad de la solicitud

1.1.1 Reivindicación 1

Su Despacho menciona que la reivindicación 1 no es concisa, porque a pesar de que se encuentra encabezada como una formulación de comprimido, solamente está mencionando los principios activos y el dióxido de silicio, pero no se caracteriza de manera correcta y concisa señalando los excipientes farmacéuticamente aceptables con sus cantidades específicas.

El examinador sugiere que la materia del pliego reivindicatorio se acerque a lo probado en la descripción, por ejemplo como se observa en el capítulo descriptivo, página 24.

1.1.2 Preámbulo

Su Despacho también menciona que el pliego reivindicatorio no es claro cuando el preámbulo señala: "*útiles contra el virus de inmunodeficiencia humana*", lo cual es una referencia al uso de la composición, y por lo tanto es necesario que sea retirada del pliego reivindicatorio.

1.1.3 Reivindicación 3

Con relación a la reivindicación 3, su Despacho menciona que dicha reivindicación no es concisa porque menciona excipientes de manera general, pero no se conoce cuál es la proporción o cantidad de cada uno de los mismos, ni tampoco se conoce cómo hace parte de la composición en comprimido de la reivindicación 1.

1.1.4 Reivindicación 5

Con relación a la reivindicación 5, su Despacho menciona que dicha reivindicación no es clara cuando pretende caracterizar la composición por un nivel de impurezas (degradantes) BMT-1159982 o BMT-089290 igual que 0.2% o menor, porque dicha cantidad de degradante es el resultado de un proceso de síntesis y se asocia más a un resultado a alcanzar, pero no define una composición farmacéutica con principios activos, excipientes y proporciones. El examinador sugiere eliminar dicha reivindicación.

1.1.5 Reivindicaciones 6 y 7

Con relación a estas reivindicaciones, su Despacho afirma que dichas reivindicaciones no son claras ni concisas porque describen de manera general un proceso de granulación pero no se mencionan etapas específicas de la invención, condiciones particulares, reactivos u operaciones adicionales que definan correctamente el proceso.

1.2 Nivel inventivo

El Examinador afirma que los documentos **D1** "*Atazanavir sulfate formulations with improved pH effect*" (WO2011127244), y **D3** (European Medicines Agency) "*Tybost International non-proprietary name: cobicistat*" afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 7 de la solicitud en estudio.

En forma resumida el examinador afirma lo siguiente:

La reivindicación 1 consiste en: "*Una formulación de un comprimido de fármacos antirretrovirales útiles contra el virus de inmunodeficiencia humana, caracterizada porque comprende: a) atazanavir; y b) cobicistat en la forma de cobicistat en dióxido de silicio; en donde dicho comprimido es un comprimido bicapa que suministra 300 mg como la base libre de sulfato de atazanavir, y 150 mg de cobicistat*"

El examinador efectúa la siguiente comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Una formulación de un comprimido de fármacos antirretrovirales útiles contra el virus de inmunodeficiencia humana, caracterizada porque comprende:	Formulación farmacéutica que comprende (resumen)	Tabletas de película recubiertas (pág. 10, Introducción)
a) atazanavir;	Atazanavir sulfato (resumen y	300 mg de atazanavir (página

	todo el documento)	26)
y b) cobicistat en la forma de cobicistat en dióxido de silicio;	Cobicistat (reivindicación 7; página 13, línea 29) Dióxido de silicio (pág. 8, línea 16)	Cobicistat es adsorbido en dióxido de silicio (página 10, 2.2.2)
en donde dicho comprimido es un comprimido bicapa que suministra 300 mg como la base libre de sulfato de atazanavir, y 150 mg de cobicistat	Menciona que el atazanavir se administra en dosis de 300 mg, entre otras dosis; No menciona la dosis de cobicistat	300 mg de atazanavir (página 26) 150 mg of cobicistat (pág. 10, Introducción)

"El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una formulación farmacéutica que comprende Atazanavir sulfato, cobicistat, dióxido de silicio, en donde el atazanavir se administra en dosis de 300 mg, entre otras dosis y el método para preparación de tabletas en multicapa y bicapa....(...)....Por su parte el documento D3 ya realizaba plenas sugerencias para llegar a la presente invención. Dicho documento enseña la coadministración de 300 mg de atazanavir y 150 mg de cobicistat, las cuales pueden estar en tabletas de película recubiertas, y en donde se menciona específicamente que el cobicistat se encuentra adsorbido en dióxido de silicio.

D1 ya revelaba este tipo de formulaciones y de características técnicas esenciales. Ahora bien, en cuanto a la presencia de dióxido de silicio junto al principio activo cobicistat, es necesario resaltar que dicha característica también está puntualmente mencionada en el estado del arte D3. Por lo tanto, las características técnicas esenciales de la presente invención están plenamente reveladas en el estado del arte y no existe alguna prueba, ensayo o evidencia de una mejoría técnica frente a algún documento de los mencionados D1 o D3.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la dosis de 150 mg cobicistat, junto al dióxido de silicio revelado en el documento D3, en las formulas de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

El documento D1 también enseña un proceso de granulación consistente en mezclar atazanavir con uno o más excipientes, en donde se mezcla el otro agente con excipientes para ser incluidos en otra capa y se comprime en un típico proceso de granulación y compactación. El documento D1 además enseña diferentes excipientes como agentes de relleno desintegrantes y lubricantes, particularmente revela celulosa microcristalina...."

1.3 Modificación a una solicitud en trámite

Con el fin de atender a las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, conformado por 5 reivindicaciones.

El nuevo pliego reivindicatorio está totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

1.3.1 Preámbulo

Con relación a la objeción de la expresión "*útiles contra el virus de inmunodeficiencia humana*".

Con el objeto de atender a la anterior observación se eliminó del preámbulo de las reivindicaciones la expresión "*útiles contra el virus de inmunodeficiencia humana*".

1.3.2 Reivindicación 1

Con relación a la observación de su Despacho de que se debe caracterizar de manera correcta y concisa los excipientes farmacéuticamente aceptables, informamos a su Despacho que se presenta una nueva reivindicación 1 modificada en la cual se incluyó los excipientes farmacéuticamente aceptables.

Lo anterior tiene sustento en la memoria descriptiva originalmente presentada en la página 12.

Así mismo, la reivindicación 1 se modificó de tal forma que incluye las limitaciones de la reivindicación 4. De esta forma se eliminó la reivindicación 4.

1.3.3 Reivindicación 3

Con relación a la observación de la reivindicación 3 se aclara a su Despacho que los excipientes de la reivindicación 3 representan la modalidad preferida de las formulaciones farmacéuticas de la invención, y no es necesario limitaciones adicionales ya que la persona versada en la materia de la lectura de la descripción de la solicitud en estudio, entendería el alcance de los mismos.

1.3.4 Reivindicación 5

Con relación a la objeción de la reivindicación 5, aclaramos a su Despacho que dicha reivindicación es una reivindicación dependiente, por lo tanto, también incluye las características esenciales de la reivindicación 1 y esta reivindicación tiene características medibles relacionadas con la composición de la formulación.

Sin embargo, con el fin de agilizar el trámite de la presente solicitud de patente, se eliminó dicha reivindicación.

1.3.5 Reivindicaciones 6 y 7

Con relación a la observación de su Despacho con respecto a las reivindicaciones 6 y 7. Aclaramos al examinador, que el método de las reivindicaciones 6 y 7, que con la nueva numeración corresponden a las reivindicaciones 4 y 5 incluye realmente al menos algunas de las mismas limitaciones de las formulaciones reivindicadas anteriormente, ya que implica específicamente la preparación de un comprimido de dos capas de ambos activos, la característica inventiva, considerando que los procesos de preparación de comprimidos de la técnica anterior nunca combinan atazanavir y cobicistat. El proceso también requiere el uso de celulosa microcristalina.

Sin embargo, para hacer más claras estas reivindicaciones se modificaron de tal forma que son reivindicaciones dependientes de la formulación de la reivindicación 1. Adicionalmente, se incluyó la limitación en la etapa b) de mezclar por separado el cobicistat en la forma de cobicistat en dióxido de silicio.

Respetuosamente, mi representada considera que las reivindicaciones 6 y 7 no necesitan de limitaciones adicionales.

1.3.6 Argumentos en favor del nivel inventivo de la presente invención con respecto a D1 y D3

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando “*si para una persona del oficio normalmente versada en la*

materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos del arte previo citado no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 ni D3, por las siguientes razones:

En primer lugar, como se mencionó anteriormente se presenta un nuevo pliego reivindicatorio modificado.

En particular, la reivindicación 1 modificada se lee:

1. Una formulación de un comprimido de fármacos antirretrovirales, caracterizada porque comprende:
 - a) atazanavir;
 - b) cobicistat en la forma de cobicistat en dióxido de silicio; yal menos un excipiente seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, fosfato de dicalcio, almidón, ácido esteárico, estearato de magnesio y lactosa, y la sal de HCl cristalina micronizada, en donde dicho comprimido es un comprimido bicapa que suministra 300 mg como la base libre de sulfato de atazanavir, y 150 mg de cobicistat, y en donde el atazanavir y cobicistat juntos comprenden 35-85 % (p/p) de la formulación.

La divulgación del documento **D1** en realidad nunca sugiere una combinación de atazanavir y cobicistat. El documento **D1** es un documento general que contempla ampliamente cualquier tipo de combinación en lugar de realizaciones o modalidades específicas.

Hay una reivindicación dependiente 7 que no se refiere específicamente a comprimidos de dos capas, sino que más bien sugiere una forma monolítica que está comprimida.

Un experto en la materia se daría cuenta de que este tipo de combinación monolítica comprimida daría lugar a una degradación inaceptable de los activos, especialmente con el excipiente ácido que es la base de la enseñanza del documento **D1**.

En otras palabras, el documento **D1** no es una divulgación que permita para la combinación con cobicistat específicamente y la persona experta se habría dado cuenta de que la enseñanza del documento debería limitarse a las formulaciones de atazanavir que contienen solo comprimidos.

En lo que respecta a la enseñanza bicapa del documento **D1**, solo aparece una vez en el documento y se presenta en términos generales (junto con cualquier otra forma monolítica o alternativa) después de la tabla que proporciona los únicos ejemplos enumerados de actividad del VIH activa para usar en combinación (cf p .14 l.1-3 de D1 "como agente útil para el VIH").

El cobicistat no forma parte de esa lista, por lo que no hay un indicador claro de este tipo de modalidad. Más bien, esta enseñanza está realmente relacionada con otros activos específicos que se sabe que causan linfoma plasmablastico (pbl por sus siglas en inglés) en combinaciones (emtricitabina, ritonavir y tenofovir). Por lo tanto, la bicapa no representaría la primera modalidad a considerar para ninguna combinación.

Adicionalmente, es importante mencionar que parte de la invención fue descubrir los problemas de estabilidad de atazanavir/cobicistat.

Cuando se menciona que la bicapa fue un aspecto obvio para considerar, respetuosamente, se considera que el Examinador usa la retrospectiva o lo que se conoce en inglés como "hindsight" para el análisis de nivel inventivo, lo cual no es permitido. El examinador usa "hindsight" y usa la conclusión de que ambos fármacos no pueden utilizarse juntos y deberían ser separados.

Además, el documento D1 no se ocupa de que el cobicistat se suministre en dióxido de silicio, lo que permitiría a la persona experta pensar que esta propiedad podría impactar o afectar la capacidad de preparar una tableta de dos capas comprimida.

De manera sorprendente, los inventores de la solicitud en estudio encontraron que esto aún podría superarse con el suministro de un comprimido aceptable.

Adicionalmente, es importante mencionar que el Atazanavir se proporciona comercialmente en forma de cápsulas en lugar de comprimidos como se describe en D1. Como tal, la persona experta preferiría usar la información sobre la forma comercial en su apreciación de la situación.

Como se mencionó anteriormente la solución reivindicada al problema técnico no habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia, es decir, de que una formulación de dos capas no era la ruta preferida de la formulación para la persona medianamente versada en la materia. Las distintas dificultades mencionadas en la descripción de la presente invención sustentan que la forma de dos capas no era la solución más obvia. En particular, los problemas enfrentados con los ensayos monolíticos y el hecho de que el comportamiento de la compresión no fue previsible para el cobicistat llevado a cabo en dióxido de silicio (tal como se reivindicó en la solicitud europea que ahora está otorgada) muestra que la solución propuesta es inventiva. De acuerdo con la reivindicación 1 modificada, es claro que a partir de los documentos citados por su Despacho D1, y D3 no es posible derivar de manera obvia la presente invención.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

2. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la oficina de patentes Europea otorgó la patente EP 3 054 926, esta solicitud es equivalente a la presente solicitud

colombiana. De hecho, las reivindicaciones que ahora se presentan en esta solicitud colombiana son más limitadas que las otorgadas en Europa.

Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA
C.C.No.79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

Anexos:

- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 5 reivindicaciones
- Copia de la carátula de la patente Europea EP 3054926 y sus reivindicaciones.
- Pago de examen de patentabilidad.

5698686-v1\BOGDMS



(11)

EP 3 054 926 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
25.07.2018 Bulletin 2018/30

(51) Int Cl.:
A61K 9/24 (2006.01)

(21) Application number: **14786421.9**

(86) International application number:
PCT/US2014/059310

(22) Date of filing: **06.10.2014**

(87) International publication number:
WO 2015/054133 (16.04.2015 Gazette 2015/15)

(54) HIV TREATMENT FORMULATION OF ATAZANAVIR AND COBICISTAT

FORMULIERUNG ZUR HIV-BEHANDLUNG AUS ATAZANAVIR UND COBICISTAT

FORMULATION D'ATAZANAVIR ET DE COBICISTAT POUR LE TRAITEMENT DU VIH

(84) Designated Contracting States:
**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**

(30) Priority: **07.10.2013 US 201361887574 P**

(43) Date of publication of application:
17.08.2016 Bulletin 2016/33

(73) Proprietor: **Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland
6312 Steinhausen (CH)**

(72) Inventors:

- **KOO, Otilia May Yue**
New Brunswick, New Jersey 08903 (US)
- **NIKFAR, Faranak**
New Brunswick, New Jersey 08903 (US)
- **TAO, Jing**
New Brunswick, New Jersey 08903 (US)
- **KOTTALA, Niranjan Kumar**
Visakhapatnam
AP 530056 (IN)
- **VARIA, Sailesh A.**
New Brunswick, New Jersey 08903 (US)

(74) Representative: **Vögeli-Lange, Regina**
Swords Laboratories
Swiss Branch, Steinhausen
Hinterbergstrasse 16
6330 Cham (CH)

(56) References cited:
**WO-A2-2009/084036 WO-A2-2011/127244
US-A1- 2010 178 339**

- **RICHARD ELION ET AL:** "Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection", AIDS, vol. 25, no. 15, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 1881-1886, XP055051636, ISSN: 0269-9370, DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834b4d48
- **Gilead Sciences International Ltd:** "Tybost: International non-proprietary name: Cobicistat", European Medicines Agency, 25 July 2013 (2013-07-25), XP002732922, Retrieved from the Internet:
URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002572/WC500153016.pdf [retrieved on 2014-11-24]
- **FDA:** "Guidance for Industry Fixed Dose Combination and Co-Packaged Drug Products for Treatment of HIV", INTERNET CITATION, May 2004 (2004-05), XP002417855, Retrieved from the Internet:
URL: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/hiv/hivguidance.html> [retrieved on 2007-01-31]
- **PUJARI S ET AL:** "Safety and long-term effectiveness of generic fixed-dose formulations of nevirapine-based HAART amongst antiretroviral-naïve HIV-infected patients in India", INTERNET CITATION, 16 December 2003 (2003-12-16), XP002417803, Retrieved from the Internet:
URL: <http://libdoc.who.int/publications/2003/a86263.pdf> [retrieved on 2007-01-31]

EP 3 054 926 B1

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

(continued)

	Pharmacokinetic parameters	Adjusted geometric mean*		
		ATV + COBI (Treatment A)	ATV/COBI FDC (Treatment B)	GMR (90% CI)* [B vs. A]
5	C _{max} (ng/mL)	1320	1351	1.023 (0.991, 1.057)
	AUC(INF) (ng.h/mL)	9053	9225	1.019 (0.982, 1.058)
10	AUC(0-T) (ng.h/mL)	8745	8912	1.019 (0.983, 1.057)

*Based on a linear mixed effects model with natural logarithms of ATV or COBI as response and with treatment, period and sequence as fixed effects and subject (sequence) as a random effect. Point estimates and 90% confidence intervals (CI) for differences on the log scale were exponentiated to obtain estimates of geometric mean ratio (GMR) on the original scale. Bioequivalence was concluded if the B vs. A GMR 90% CIs fell within 0.80 to 1.25 for PK parameters. †One subject excluded as accidentally given both treatments A and B. ‡One subject excluded as having vomited shortly after receiving treatment B.

[0084] Thus, in one aspect, is disclosed a tableted composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of atazanavir as measured by AUC(INF), that is from about 80% to 125% of 35623 ng.h/mL. In another aspect, is disclosed tableted composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of atazanavir as measured by AUC(0-T) that is from about 80% to 125% of 34848 ng.h/mL. In another aspect, is disclosed a tableted composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of atazanavir as measured by C_{max} that is from about 80% to 125% of 4101 ng/mL.

[0085] In one aspect, is disclosed a tableted composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of cobicistat as measured by AUC(INF) that is from about 80% to 125% of 9225 ng.h/mL. In another aspect, is disclosed a tableted composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of cobicistat as measured by AUC(0-T) that is from about 80% to 125% of 8912 ng.h/mL. In another aspect, is disclosed a tableted composition comprising atazanavir sulfate, cobicistat and a pharmaceutically acceptable carrier, said composition providing a blood concentration profile of cobicistat as measured by C_{max} that is from about 80% to 125% of 1351 ng/mL.

[0086] In one aspect, are disclosed methods of treating HIV infection in a patient, which comprise administering to said patient a composition having the blood concentration profiles as described above.

Claims

1. A bilayer tablet formulation of two antiretroviral drugs useful against HIV which are
 - a) atazanavir; and
 - b) cobicistat in the form of cobicistat on silicon dioxide.
2. The formulation of claim 1, wherein said atazanavir is in the form of atazanavir sulfate.
3. The formulation of claim 2, wherein said tablet is not a trilayer tablet, said trilayer tablet having an inert excipient layer as the middle layer.
4. The formulation of claim 3, wherein said bilayer tablet does not show visible cracking.
5. The formulation of claim 4, wherein said bilayer tablet delivers about 300 mg as the free base of atazanavir sulfate, and about 150 mg. of cobicistat.
6. The formulation of claim 5, further comprising at least one excipient selected from the group of stearic acid, mag-

nesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, crospovidone, hydroxypropyl cellulose, and croscarmellose sodium.

7. The formulation of claim 1, wherein said atazanavir and said cobicistat together comprise about 35-85% (w/w) of said formulation.
8. The formulation of claim 1 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, said formulation comprising less than or equal to about 0.2% of degradant BMT-115982 or BMT-089290
9. A tablet according to claim 1, said tablet having less than about 3% total cobicistat impurities after 8 weeks at 40 ° C and 75% relative humidity or less than about 2% cobicistat impurities at about 12 months when stored at room temperature, when stored at 30°C/75%RH, when stored at 25°C/60%RH or when stored at 25 °C/75%RH.
10. The tablet as claimed in claim 9, wherein said tablet does not crack under room temperature conditions within 24 hours of being released from a tablet press.
11. The tablet as claimed in claim 9, wherein said tablet has a hardness value within the range of about 28-39 SCUs.
12. A tablet formulation according to claim 1 to 11 for use in the treatment of HIV infection in a patient.
13. A method of making an atazanavir/cobicistat tablet formulation, which comprises:
 - a) separately admixing atazanavir together with one or more excipients, wherein at least one of said excipients is microcrystalline cellulose, wherein said atazanavir is first admixed with a first portion of said one or more excipients to produce a first atazanavir admixture, and further wherein said first admixture is then wet granulated with water and then wet milled, sized and dried, and wherein a second portion of said excipients is then admixed with said dried first admixture to produce a second atazanavir admixture;
 - b) separately admixing cobicistat in the form of cobicistat on silicon dioxide, together with one or more excipients, wherein at least one of said excipients is microcrystalline cellulose, wherein said cobicistat is first admixed with a first portion of said one or more excipients to produce a first cobicistat admixture, wherein said first admixture is then roller compacted and milled into granules, and wherein a second portion of said excipients is then admixed with said granulated first admixture to produce a second cobicistat admixture; and
 - c) compressing said second atazanavir admixture and said second cobicistat admixture into a bilayer tablet.
14. The method of claim 13, wherein in step a) said first portion of said excipients are intragranular excipients, and said second portion of said excipients are extragranular excipients; and further wherein in step b) said first portion of said excipients are intragranular excipients, and said second portion of said excipients are extragranular excipients.

Patentansprüche

1. Zweischiichtabletten-Formulierung von zwei gegen HIV nützlichen antiretroviralen Arzneistoffen, die sind
 - a) Atazanavir; und
 - b) Cobicistat in Form von Cobicistat auf Siliciumdioxid.
2. Formulierung nach Anspruch 1, wobei das Atazanavir in Form von Atazanavirsulfat vorliegt.
3. Formulierung nach Anspruch 2, wobei die Tablette keine Dreischichttablette ist, wobei die Dreischichttablette eine Schicht inerten Hilfsstoffs als die mittlere Schicht aufweist.
4. Formulierung nach Anspruch 3, wobei die Zweischiichttablette keine sichtbare Rissbildung zeigt.
5. Formulierung nach Anspruch 4, wobei die Zweischiichttablette ungefähr 300 mg als die freie Base von Atazanavir-sulfat und ungefähr 150 mg Cobicistat zuführt.
6. Formulierung nach Anspruch 5, weiterhin umfassend zumindest einen Hilfsstoff, ausgewählt aus der Gruppe von Stearinsäure, Magnesiumstearat, mikrokristalliner Cellulose, Natriumstärkeglykolat, Crospovidon, Hydroxypropyl-



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16110170
Recibo: 19-6494
Fecha: 31/01/2019

JUAN PABLO CONCHA DELGADO
CC: 80.416.654
Pago PSE No: 254980
CUS: 409247197

Patente PCT
FORMULACIÓN DE ATAZANAVIR Y COBICISTAT PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE
INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600

SOLICITUD DE PATENTE Núm. 16110170

REIVINDICACIONES MODIFICADAS-ENERO 2019

1. Una formulación de un comprimido de fármacos antirretrovirales, caracterizada porque comprende:

a) atazanavir;

b) cobicistat en la forma de cobicistat en dióxido de silicio; y

al menos un excipiente seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, fosfato de dicalcio, almidón, ácido esteárico, estearato de magnesio y lactosa, y la sal de HCl cristalina micronizada,

en donde dicho comprimido es un comprimido bicapa que suministra 300 mg como la base libre de sulfato de atazanavir, y 150 mg de cobicistat, y en donde el atazanavir y cobicistat juntos comprenden 35-85 % (p/p) de la formulación.

2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el atazanavir está en la forma del sulfato de atazanavir.

3. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque además comprende al menos

un excipiente seleccionado del grupo de ácido esteárico, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, crospovidona, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa de sodio.

4. Un método de fabricación de la formulación de comprimido de atazanavir/cobicistat de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

a) mezclar por separado el atazanavir junto con uno o más excipientes, en donde al menos uno de los excipientes es celulosa microcristalina, en donde el atazanavir se mezcla, en primer lugar, con una primera porción de uno o más excipientes para producir una primera mezcla de atazanavir, y además en donde la primera mezcla luego se somete a granulación húmeda con agua y luego se muele en húmedo, se dimensiona y se seca, y en donde una segunda porción de los excipientes luego se mezcla con la primera mezcla seca para producir una segunda mezcla de atazanavir;

b) mezclar por separado el cobicistat en la forma de cobicistat en dióxido de silicio junto con uno o más excipientes, en donde al menos uno de los excipientes es celulosa microcristalina, en donde el cobicistat se mezcla, en primer lugar, con una primera porción de uno o más excipientes para producir una primera mezcla de cobicistat, en donde la primera mezcla luego se compacta con rodillos y se muele para formar gránulos, y en donde una segunda porción de los excipientes luego

se mezcla con la primera mezcla granulada para producir una segunda mezcla de cobicistat; y

c) comprimir la segunda mezcla de atazanavir y la segunda mezcla de cobicistat en un comprimido de dos capas.

5. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque en la etapa a) la primera porción de los excipientes son excipientes intragranulares, y la segunda porción de los excipientes son excipientes extragranulares; y además en donde en la etapa b) la primera porción de los excipientes son excipientes intragranulares, y la segunda porción de los excipientes son excipientes extragranulares.