

Q.F.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063891-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:51:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

11-63891

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARI

TITULO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE UN POTENTE DE HCV PARA
SU ADMINISTRACIÓN ORAL

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de Mayo de 2011

P2011/000072

21-06-2011
Nº

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOC



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063891-00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:51:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000072

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**

Dirección: Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein

Nacionalidad o Domicilio: Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Feng-Jing CHEN 2. Juan Francisco GEL 3. Maria Fernanda
VILLAGRA

Dirección: 1) Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury
Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877 E.U.A, 2 y 3) Avenida
del Libertador 7208, Buenos Aires, C1429MS

Nacionalidad o Domicilio: 1. Estadounidense 2 y 3. Argentina

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/064908 Fecha Noviembre 18, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/059667 Fecha Mayo 27, 2010

6

Título (54) **COMPOSICION FARMACEUTICA DE UN POTENTE DE HCV PARA SU
ADMINISTRACION ORAL**

Clasificación Internacional (51) A61K 9/08, A61K 9/10, A61K 47/10, A61K 47/14,
A61K 31/44

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 21, 2008

(31) Número de Solicitud

61/116,789

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Mayo de 2011

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.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 11-009.242

☒

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, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0048922

Bogotá D.C., Mayo 20 de 2011 - 16:30:31

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	444403245	20/05/2011	4.568.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



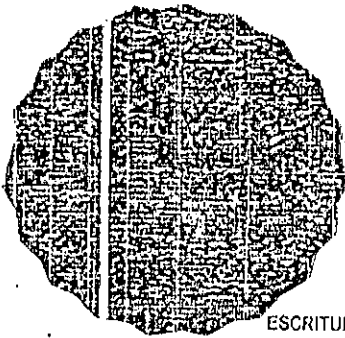
No. 11-063891- -00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:51:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

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

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

Mayo 20 de 2011 - 16:30:32



TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657
K: 007735

DELEGACION DE PODER
QUE OTORGA
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
REPRESENTADO POR
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS
A FAVOR DE
CARLOS REINALDO OLARTE

INTRODUCCION
EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI, MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL.
COMPARECEN:
JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD: PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACION: ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE; Y ME ENTREGO UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJIO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE:
MINUTA:
SEÑOR NOTARIO:
SIRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PUBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACION ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPUBLICA DE PANAMA N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTUA EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGUN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARA EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARA EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TERMINOS Y CONDICIONES:
PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==
SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTA EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARIA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACION, OBTENCION, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCION DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCION DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL.

AV. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Contral: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com
27 EN 2011

1022

TESTIMONIO

EL APODERADO ACTUANDO EN FORMA INDIVIDUAL PODRÁ DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE SOLICITUDES, RECURSOS, RESPUESTAS U OPOSICIONES, PRESENTAR TODO TIPO DE RECURSOS DE IMPUGNACIÓN, PRESENTAR DECLARACIONES, JURADAS O NO, PRESENTAR CUALQUIER OTRO RECURSO O REMEDIO PROCESAL PERMITIDO POR LEY, PAGAR IMPUESTOS Y ANUALIDADES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RENUNCIAR A LOS DERECHOS DE REGISTRO SOBRE UN ELEMENTO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SOLICITAR Y EJECUTAR MEDIDAS CAUTELARES ASÍ COMO VISITAS INSPECTIVAS, RATIFICAR LOS ACTOS JURÍDICOS PROCESALES SUSCRITOS CON ANTERIORIDAD AL OTORGAMIENTO Y/O PRESENTACIÓN DEL PRESENTE PODER, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN, REVOCAR LOS PODERES OTORGADOS, RECIBIR NOTIFICACIONES EN NOMBRE DE LA COMPAÑÍA Y LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. =====
AGREGUE USTED SEÑOR NOTARIO, LAS CLÁUSULAS DE LEY, E INSERTE EL PODER AL QUE SE HA HECHO REFERENCIA. =====
LIMA, 21 DE JULIO DE 2010. =====

FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE. =====
ABOGADO QUE AUTORIZA UN SELLO QUE DICE.- JURGEN STROBACH FLORIAN.- ABOGADO.- C.A.L. 30548.- UNA FIRMA ILEGIBLE.-
INSERTO UNO: TRADUCCIÓN OFICIAL =====

MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, ABOGADO NOTARIO DE LIMA, CERTIFICO QUE HE TENIDO A LA VISTA LA TRADUCCION OFICIAL DEL PODER ESPECIAL, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE: =====

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. N° TOI.0077.10

Primera página del documento original:

PODER ESPECIAL de fecha 15 de Julio de 2010 redactado en idioma castellano e inglés

Segunda página del documento original:

UR. N° 1146/2010

Por la presente se certifica que las firmas que anteceden de:

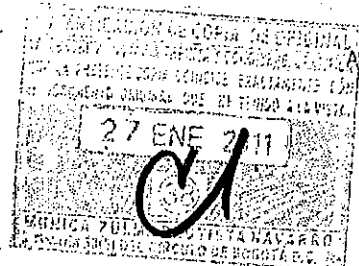
- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1925, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173

a quienes he conocido en persona, han sido estampadas en mi presencia

Asimismo, certifico que Boehringer Ingelheim International GmbH es una sociedad debidamente constituida bajo las leyes de la República Federal de

Estados Unidos 538 - Lima 11 - Perú - Telef. (511) 460-1455 • (511) 463-1107 • Fax: (511) 463-1848
mrguina@notariabenvenuto.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Alemania, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein, Alemania.

Dicha sociedad se encuentra inscrita en el Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Bingen, bajo el
número HR B 1063 desde el 14 de mayo de 1968. Dicha
inscripción ha sido transferida por ley al Registro
Mercantil del Juzgado de Distrito de Mainz, donde se
encuentra inscrita bajo el número HR B 21063 desde el 28
de diciembre de 2005.

Asimismo, certifico que los doctores Michael Kompter y
Christian Hauke, han sido autorizados para firmar el
documento que antecede y actualmente se encuentran
debidamente autorizados para firmar a nombre de
Boehringer Ingelheim International GmbH en calidad de
apoderados.

Ingelheim am Rhein, 15 de Julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

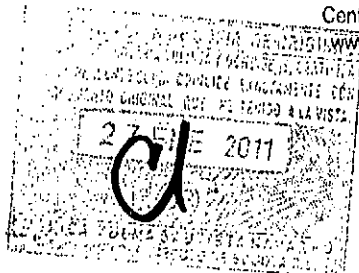
May Ann Montenegro Medina
Notaria Pública
Registro VI N° 105

2

Estados Unidos 488 • Lima 11 • Perú • Tel.: (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
masmm@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Allura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Página 3 de 8



TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

(sello en idioma extranjero distinto al inglés, de fecha 16 de julio de 2010)

(sello en idioma castellano del Consulado del Perú, de fecha 20 de julio de 2010)

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

Se legaliza la firma que antecede del Sr. (a) Alfredo Arecco-Sablich sin juzgar el contenido del documento

Lima, 23 de julio de 2010

(Idol.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

La infrascrita, Traductora Pública Juramentada, certifico que la presente traducción es fiel y correcta del texto original en idioma Castellano..... adjunto. Esta traducción no debe interpretarse como reconocimiento de la autenticidad del documento traducido.

En fe de lo cual, firmo y sello en Lima..... a los 23 días del mes de Julio..... de 2010.....

Mary Ann Mariscal Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVI N° 105

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°
Se legaliza la firma que antecede del Sr.(a)

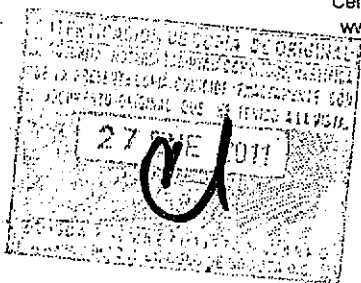
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia Agela Moreno de Dujales
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

Estados Unidos 898 - Lima 11 - Perú - Telfs: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4598
masim@terra.com.pe

Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdía. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

Conste por el presente documento el Poder Especial que otorga [insertar nombre de poderdante], domiciliada en [insertar domicilio] constituida de acuerdo a las leyes de [insertar país de constitución], representada por su [insertar cargo en la cía.] Sr.(a) [insertar nombre del representante de la cía.], a favor de FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TUERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS y/o CLARISA SILES VASCONES, domiciliados en Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, para que la representen en la República de Perú, República de Bolivia, República de Chile, República de Colombia, República de Ecuador y República Bolivariana de Venezuela, ante cualquier autoridad administrativa o judicial, incluyendo la Secretaría y Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para el inicio, tramitación, obtención, defensa y hacer respetar todas y cualquiera de las patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, marcas comerciales, protección de secretos empresariales, derechos de autor, registro de nombres de dominio, o seguimiento de procedimientos en materias tales como Propiedad Intelectual.

Los apoderados podrán ejercer el presente poder actuando en forma individual e indistinta, y gozarán de las siguientes facultades, tales como demandar, recurrir, contestar demandas y excepciones, presentar todo tipo de solicitudes, recursos, repuestas u oposiciones, presentar todo tipo de recursos de impugnación, presentar declaraciones, juradas o no, presentar cualquier otro recurso o remedio procesal permitido por ley, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, repudiar a los derechos de registro sobre un bien de la propiedad industrial, desistirse del proceso y de la pretensión, allanarse a la pretensión, conciliar, transigir, someter a arbitraje las pretensiones controvertidas en el proceso, solicitar y ejecutar medidas cautelares así como visitas inspeccionales, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal, revocar los poderes otorgados, recibir notificaciones en nombre de la compañía y los demás actos que exprese la ley.

Suscrito en el de de 2010

ESTE PODER REQUIERE DE LEGALIZACIÓN NOTARIAL (PRECISANDO QUE EL REPRESENTANTE TIENE LAS FACULTADES PARA OTORGARLO Y QUE ESTUVO PRESENTE AL MOMENTO DE HACERLO) Y DE CONSUL PERUANO (CUANDO ES OTORGADO EN EL EXTRANJERO)

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney, [inserting legal name] International GmbH with address in [inserting address] under the laws of Germany, represented by its Authorized Signatories, Dr. Michael KOMPTER and Dr. Christian HAUKE, grants to FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TUERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Trade Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

The empowered representatives will exert this power of attorney acting individually and indistinctly with the following powers, having authority to claim, to counter-claim, to answer complaints and counter-claims, to file petitions, resources, replies and oppositions, to withdraw the registration of an Intellectual property element, to abandon the action and the requested relief, to defend a suit, to file standard or sworn declarations, to file all sort of petitions, appeal and motions permitted by law, pay taxes and annualities, request testimonies, to accept to hold or put the demanded pretensions, conciliate, settle, submit to arbitration the contradicted pretensions in the process, to require and execute precautionary measures and inspections among others, to ratify all the acts in regular procedures and proceedings entered into before the granting and/or presentation of this document, substitute or delegate the representation, revoke such substitutions, receive notifications on behalf of the Company and for the rest of the acts which the law provides.

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

ppa. [Signature]
Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

ppa. [Signature]
Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory

THIS POWER OF ATTORNEY REQUIRES LEGALIZATION OF A NOTARY (STATING THAT THE REPRESENTATIVE HAS ENOUGH POWERS TO GRANT IT AND APPEARED AND EXECUTED IT PERSONALLY) AND OF A PERUVIAN CONSUL (WHEN GRANTED ABROAD)

Av. Juan de Arona N° 545 Altiplano Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariashenvenulo.com / e-mail: notario@notariashenvenulo.com

Notario Público Boliviano Marcelo
ARANDA ROSENDO DE LINIA

TESTIMONIO

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

- Dr. Michael K o m p t e r, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
 - Dr. Christian H a u k e, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- personally known,
were duly given in my presence.

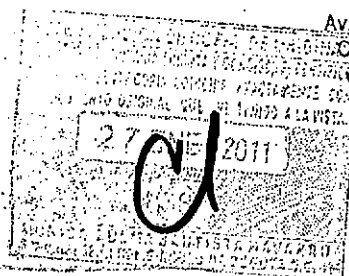
It is herewith certified that Boehringer Ingelheim International GmbH is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

It had been entered into the Commercial Register of the District Court of Bingen under HR B 1063, as of 14th day of May 1968. This registration was transferred by law to the Commercial Register of the District Court of Mainz, where it has been registered under HR B 21063 since 28th day of December 2005.

Furthermore, I certify that Dr. Michael Kompter and Dr. Christian Hauke were authorized to sign the foregoing document and still are duly authorized to sign on behalf as procurists of Boehringer Ingelheim International GmbH.

Ingelheim am Rhein, the 15th day of July 2010 / Ge

Notary public



Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

TESTIMONIO

AL DORSO:

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Horst Haintskill in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels
werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, dass der
Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 50.000,00 €
JV/KostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 33,00 €
Mainz, 16.07.10

Amalie Schwarz
Amaliespektorin

Mainz, den 16. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
in Vertretung

Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

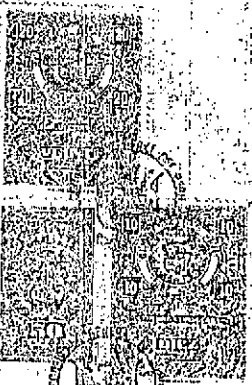


CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCOFONIA DEL BIENO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quien desempeña el cargo de:
**REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE
DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN MAINZ**

Nº de Oficio: 6363
Nº de Asignación: A474
Nº de Folia: 224
Derechos percibidos: S.C. No. 224
Firma del Mando: 26 de Julio de 2010



Alfredo Arecco Sablich
ALFREDO ARECCO-SABLICH
Consul General del Perú

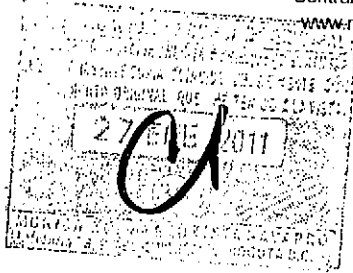


MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR
Legalización Nº 224740
Se legaliza la firma que antecede del Sr(a)
Alfredo Arecco Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

María del Rosario Luyo
Ministra del Ramo Luyo
Departamento de Legalización
Oficina de Relaciones Consulares
LIMA - 23 JULIO 2010



Av. Juan de Arona N° 545 Altura Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Central: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com



TESTIMONIO

INSERTO. =====

DE CONFORMIDAD CON LA LEY DEL NOTARIADO, ARTÍCULO 59, INCISO D), TRANSCRIBO: =====

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 74º.- FACULTADES GENERALES.- LA REPRESENTACIÓN JUDICIAL CONFIERE AL REPRESENTANTE LAS ATRIBUCIONES Y POTESTADES GENERALES QUE CORRESPONDEN AL REPRESENTADO, SALVO AQUELLAS PARA LAS QUE LA LEY EXIGE FACULTADES EXPRESAS. LA REPRESENTACIÓN SE ENTIENDE OTORGADA PARA TODO EL PROCESO, INCLUSO PARA LA EJECUCIÓN DE LA SENTENCIA Y EL COBRO DE COSTAS Y COSTOS, LEGITIMANDO AL REPRESENTANTE PARA SU INTERVENCIÓN EN EL PROCESO Y REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS DEL MISMO, SALVO AQUELLOS QUE REQUIERAN LA INTERVENCIÓN PERSONAL Y DIRECTA DEL REPRESENTADO." =====

CÓDIGO PROCESAL CIVIL: "ARTÍCULO 75º.- FACULTADES ESPECIALES.- SE REQUIERE EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES PARA REALIZAR TODOS LOS ACTOS DE DISPOSICIÓN DE DERECHOS SUSTANTIVOS Y PARA DEMANDAR, RECONVENIR, CONTESTAR DEMANDAS Y RECONVENIONES, DESISTIRSE DEL PROCESO Y DE LA PRETENSIÓN, ALLANARSE A LA PRETENSIÓN, CONCILIAR, TRANSIGIR, SOMETER A ARBITRAJE LAS PRETENSIONES CONTROVERTIDAS EN EL PROCESO, SUSTITUIR O DELEGAR LA REPRESENTACIÓN PROCESAL Y PARA LOS DEMÁS ACTOS QUE EXPRESE LA LEY. EL OTORGAMIENTO DE FACULTADES ESPECIALES SE RIGE POR EL PRINCIPIO DE LITERALIDAD. NO SE PRESUME LA EXISTENCIA DE FACULTADES ESPECIALES NO CONFERIDAS EXPLÍCITAMENTE." =====

CONCLUSION: =====

FORMALIZADO EL INSTRUMENTO LA COMPARECIENTE LE DIO LECTURA, DESPUES DE LO CUAL SE AFIRMA Y RATIFICA EN SU CONTENIDO, DECLARANDO QUE SE TRATA DE UN ACTO VALIDO Y NO SIMULADO, MANIFESTANDO IGUALMENTE CONOCER LOS ANTECEDENTES Y/O TITULOS QUE SE ORIGINAN POR EL PRESENTE INSTRUMENTO Y DECLARANDO RECONOCER COMO SUYA LA FIRMA DE LA MINUTA QUE LA ORIGINA. =====

DEJO CONSTANCIA DE HABER ADVERTIDO A LA INTERESADA DE LOS EFECTOS LEGALES DEL PRESENTE INSTRUMENTO NOTARIAL. =====

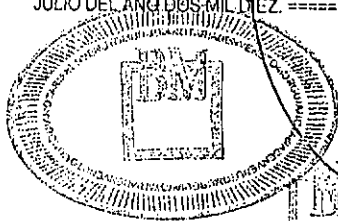
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B N°0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. =====

FIRMADO: JANNÉ IVETTE LUQUE CARDENAS.- UNA HUELLA DIGITAL.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- FIRMÓ EL VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. =====

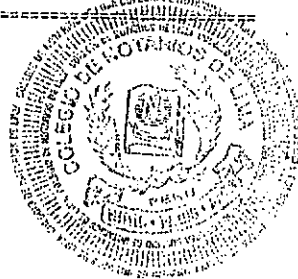
EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ. =====

FIRMADO: DR. MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA. ABOGADO - NOTARIO DE LIMA. =====

ES TRANSCRIPCION DE LA ESCRITURA PUBLICA QUE CORRE EN EL REGISTRO CON FECHA VEINTISEIS DIAS DEL MES DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ DE FOJAS 004590 A FOJAS 004593(VUELTA), Y A SOLICITUD DE PARTE INTERESADA EXPIDO EL PRESENTE, DE ACUERDO A LEY EL QUE RUBRICO EN CADA UNA DE SUS HOJAS, SELLO, SIGNO Y FIRMO EN LIMA, VEINTISEIS DE JULIO DEL AÑO DOS MIL DIEZ. =====



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA

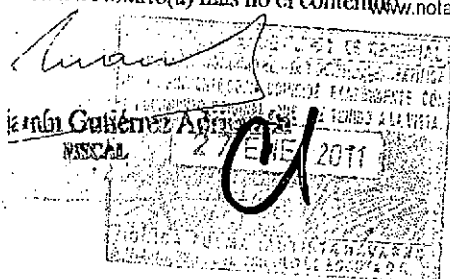
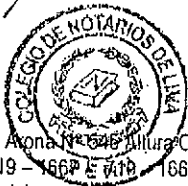


COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

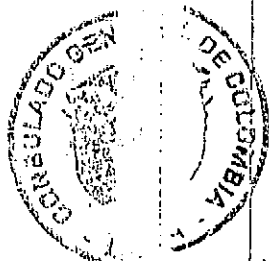
la existencia y sellos que anteceden en esta foja
a: al (la) Notario(a) de Lima,

Excmo. Sr. Janné Ivette Luque Cardenas

Nº 110766 Fecha: 26 JUL 2010
Firma del Notario(a) más no el contenido



8



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima - Perú

No. 1793

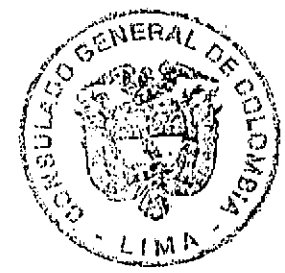
Lima, 02 Agosto 2010

El suscrito Cónsul General Consulares hace constar que el(a) señor (a) JULIA ADELA MOREANO DE DUEÑAS - DIRECION DE TRAMITES CONSULARES. Cuya firma aparece al pie del presente documento desempeñaba las funciones allí indicadas.

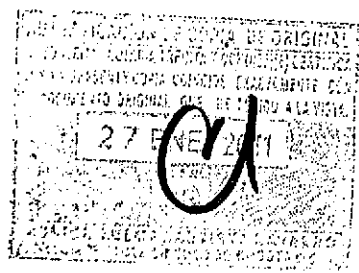
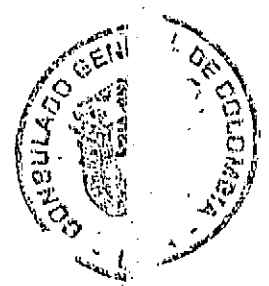
El suscrito Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

Pago Impuesto de Timbre US\$10.00
Y derechos consulares US\$15.00

Sam
JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General



Dirección: Jorge Basadre 1580 TEL. (511) 4410530- 4410954 Fax: 2213661-4416922-4218029
Sitio Web: <http://www.embajadacolombia.org.pe/html/> - consuladogeneral@embajadacolombia.org.pe
Perú no es miembro del convenio de Apostilla.



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2010 AUG 02 A 1:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
264875
JAIRO MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

1172
9

Sello: copia certificada

CESIÓN DE INVENTORES Y DERECHOS DE PRIORIDAD

A título oneroso, cuyo recibo y suficiencia se acusan por medio del presente, los
solicitantes e inventores suscritos (los "Cedentes")

**Feng-Jing CHEN, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road,
Ridgefield, CT 06877, USA, ciudadano de Estados Unidos de América**

**Juan Francisco GEL, Boehringer Ingelheim S.A., Avda. del Libertador 7208, 1430
Buenos Aires, ciudadano de Argentina**

**María Fernanda VILLAGRA, Boehringer Ingelheim S.A., Avda. del Libertador 7208,
1430 Buenos Aires, ciudadana de Argentina**

de un invento relacionado con:

"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE UN POTENTE INHIBIDOR DEL VHC DE VÍA ORAL"

del cual una primera solicitud fue presentada en USA

Serial No.: **US 61/116789**
Fecha de presentación: **21 de noviembre de 2008**

por medio de la presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés a
nombre de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
con domicilio en
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

a quien han cedido todos los derechos y título de dicho invento para los siguientes
territorios:

**Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia,
México, Pakistán, Perú, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam,
Estados Miembros del GCC y los Emiratos Árabes Unidos.**

Lo anterior sin ninguna restricción.

Cumplido y firmado en

(firma ilegible)
Feng-Jing CHEN

10/19/09
Fecha

ROBERTO M. MARTÍNEZ GARCÍA
Traductor Público Oficial
Registro N.º 0011
Matrícula N.º 1111

Juan Francisco GEL

Fecha

María Fernanda VILLAGRA

Fecha

Compareció ante mí el 19 de octubre de 2009 Feng-Jing CHEN, persona quien suscribe y sella el anterior instrumento y reconoció que lo anterior fue por voluntad propia.

(firma ilegible)

Jeanne E. Rogers

Notario Público

Mi comisión vence el 11/30/2011

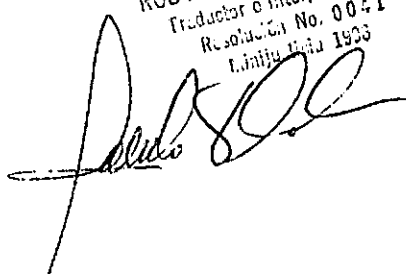
Se certifica conformidad de la anterior copia con el original.

Ingelheim am Rhein, el 7 de diciembre de 2010 /Ge

(firma ilegible)

Notario Público

ROB. RTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
L. 11/11/1995



TEXT0 EN INGLES DEL 17 DE NOVIEMBRE DE 2010

APOSTILLA

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

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. está provisto con el timbre/sello de Horst Heintskill – Notario en Ingelheim am Rhein

confirmado

5. en Mainz

6. el 16.12.2010

7. por la presidente de la audiencia provincial

8. bajo el numero 2336/2010

9. Sello

10. Firma

La presidente de la

Firma

Audiencia provincial

Marliese Dicke

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011. ABR 15 / P. 3. 14
Jefe de Delegaciones
BOGATA D.C.

064359
Sandra Reising
CURA PRO LA PRESENCIA EN EL
DOCUMENTO QUE SE EMPEÑA
LAS FUNDACIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
MAY 17 2011

Sandra Reising
SANDRA REISING MORALES
Interprete
General de la Audiencia
Código de la Audiencia 0310

Calculo de costos

Tarifa para el otorgamiento de legalización

Valor: 3.000,00 €

JVKostO del 26.7.1957

i.V.m § 45 KostO

Tarifa: 10,00 €

Mainz, 16.12.10

Firma

Heppes-Schwarz

Inspectora oficial

Sandra Reising
Sandra Reising Morales
Interprete
Mainz
Oct 2010

Assignment of Inventors and Priority Rights

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Feng-Jing CHEN, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877, USA, a citizen of USA

Juan Francisco GEL, Boehringer Ingelheim S.A., Avda. del Libertador 7208, 1430 Buenos Aires, a citizen of Argentina

Maria Fernanda VILLAGRA, Boehringer Ingelheim S.A., Avda. del Libertador 7208, 1430 Buenos Aires, a citizen of Argentina

applicants and inventor/s of an invention related to:

"PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF A POTENT HCV INHIBITOR FOR ORAL ADMINISTRATION"

for which a first application was filed in the USA

Serial No.: **US 61/116789**

Filing Date: **November 21, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Mexico, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at


Feng-Jing CHEN

10/19/09
Date.

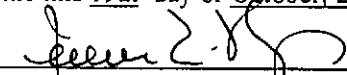
Juan Francisco GEL

Date

Maria Fernanda VILLAGRA

Date.

Personally appeared, Feng-Jing CHEN, signer and sealer of the foregoing instrument and acknowledged the same to be his free act and deed before me this 19th day of October, 2009.

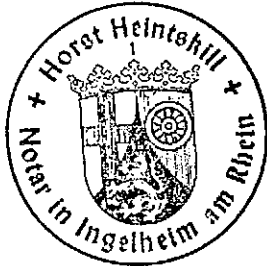

Jeanne E. ROGERS
Notary Public

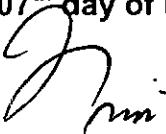
Jeanne E. Rogers
Notary Public

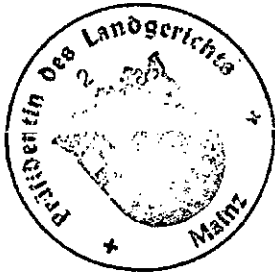
My Commission Expires: NOV 30, 2011

Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 07th day of December 2010 /Ge




Notary public



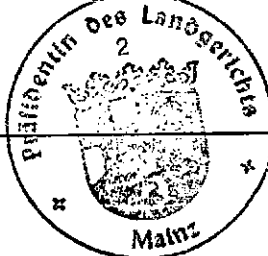
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 16.12.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 2336/2010
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

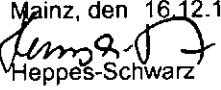



Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 16.12.10


Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin

11/72
14

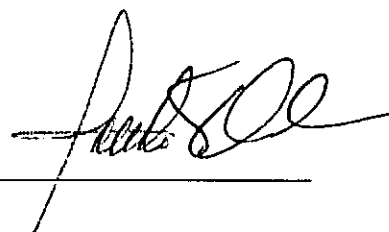
Este documento público es una traducción al español de un documento en idioma inglés
presentado ante mí.

ROBERTO M. OLARTE GARCÍA

Traductor e Intérprete Oficial

Ministerio de Justicia

Licencia 0041/1996



Sello: copia certificada

CESIÓN DE INVENTORES Y DERECHOS DE PRIORIDAD

A título oneroso, cuyo recibo y suficiencia se acusan por medio del presente, los
solicitantes e inventores suscritos (los "Cedentes")

**Feng-Jing CHEN, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road,
Ridgefield, CT 06877, USA, ciudadano de Estados Unidos de América**

**Juan Francisco GEL, Boehringer Ingelheim S.A., Avda. del Libertador 7208, 1430
Buenos Aires, ciudadano de Argentina**

**María Fernanda VILLAGRA, Boehringer Ingelheim S.A., Avda. del Libertador 7208,
1430 Buenos Aires, ciudadana de Argentina**

de un invento relacionado con:

"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE UN POTENTE INHIBIDOR DEL VHC DE VÍA ORAL"

del cual una primera solicitud fue presentada en USA

Serial No.: **US 61/116789**

Fecha de presentación: **21 de noviembre de 2008**

por medio de la presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés a
nombre de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

con domicilio en

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

a quien han cedido todos los derechos y título de dicho invento para los siguientes
territorios:

**Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia,
México, Pakistán, Perú, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam,
Estados Miembros del GCC y los Emiratos Árabes Unidos.**

15

Lo anterior sin ninguna restricción.

Cumplido y firmado en

Feng-Jing CHEN

Fecha

(firma ilegible)

21 de octubre de 2009

Juan Francisco GEL

Fecha

(firma ilegible)

21 de octubre de 2009

Maria Fernanda VILLAGRA

Fecha

(ver resto en original en español)

ROBERTO M. QUARTE AGUIRRE
Traductor e Interpreté Judicial
Resolución No. 00111
Minijudicial 1999

TEXTO EN INGLES DEL 7 DE DICIEMBRE DE 2010

APOSTILLA

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

1. País: Republica Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por Horst Heintskill

3. en su calidad de Notario

4. está provisto con el timbre/sello de Horst Heintskill – Notario en Ingelheim am Rhein

confirmado

5. en Mainz

6. el 16.12.2010

7. por la presidente de la audiencia provincial

8. bajo el numero 2337/2010

9. Sello

10. Firma

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010. ABR 15 3:14
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
064359
Sandra Reising
BOGOTA D.C.

Sandra Reising
SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Aleman
Certificado N°. 0310

17

Calculo de costos

Tarifa para el otorgamiento de legalización

Valor: 3.000,00 €

JVKostO del 26.7.1957

i.V.m § 45 KostO

Tarifa: 10,00 €

Mainz, 16.12.10

Sandra Reising
SANDRA REISING MORALES
Traductora e interprete
Oficial Aleman
Cedula N°. 0310

Assignment of Inventors and Priority Rights

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Feng-Jing CHEN, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877, USA, a citizen of USA

Juan Francisco GEL, Boehringer Ingelheim S.A., Avda. del Libertador 7208, 1430 Buenos Aires, a citizen of Argentina

Maria Fernanda VILLAGRA, Boehringer Ingelheim S.A., Avda. del Libertador 7208, 1430 Buenos Aires, a citizen of Argentina

applicants and inventor/s of an invention related to:

"PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF A POTENT HCV INHIBITOR FOR ORAL ADMINISTRATION"

for which a first application was filed in the USA

Serial No.: US 61/116789

Filing Date: November 21, 2008

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

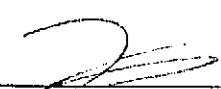
Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Mexico, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at

Feng-Jing CHEN

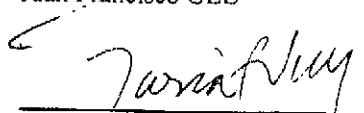
Date.



Juan Francisco GEL

Oct, 21, 2009.

Date



Maria Fernanda VILLAGRA

OCT, 21, 2009

Date.

Firma/s Certificada/s en Foja
N° 0005527669 y Anexos/s
N° _____
Buenos Aires, 21-10-09 Conste.







F 005527669

1 Buenos Aires. 21 de Octubre de 2009 . En mi carácter de escribano
2 Titular del Registro Notarial número 1986
3 CERTIFICO: Que la/s firmas que obra/n en el
4 documento que adjunto a esta foja, cuyo requerimiento de certificación se
5 formaliza simultáneamente por ACTA número 139 del LIBRO
6 número 42 , es/son puesta/s en mi presencia por la/s persona/s
7 cuyo/s nombre/s y documento/s de identidad se menciona/n a continuación así como
8 la justificación de su identidad. **Juan Francisco Gel**, titular del Documento
9 Nacional de Identidad número 17.172.008 y **María Fernanda VILLAGRA**, con
10 Documento Nacional de Identidad número 18.366.834; a quiénes identifico en los
11 términos del Artículo 1002, Inciso a) del Código Civil y que concurren por sus
12 propios derechos. Hago constar que el documento se encuentra redactado en idioma
13 extranjero.



CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION

091023 482581



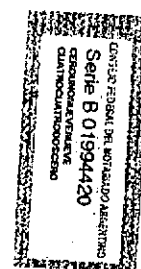
23/10/2009

09:37.28

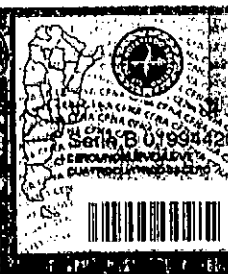
F 005527669



- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50



COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES



L 009119223

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **LAURA BENITEZ CRUZ**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **091023482581/4**

La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Viernes 23 de Octubre de 2009



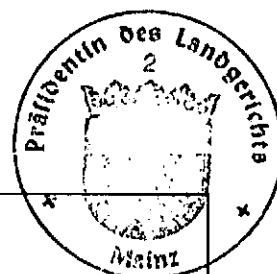
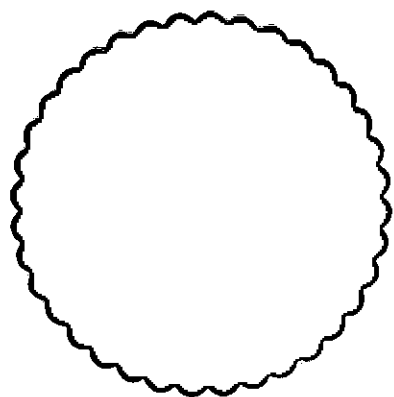
ESC. ALBERTO HORACIO HUEYO
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 07th day of December 2010 /Ge



Notary public



APOSTILLE

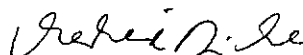
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 16.12.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 2337/2010
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift


Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

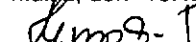
Wert: 3.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

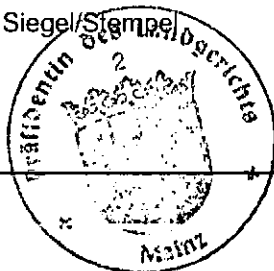
i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 16.12.10


Heppes-Schwarz

Amtsinspektorin



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 May 2010 (27.05.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/059667 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/064908

(22) International Filing Date:

18 November 2009 (18.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/116,789 21 November 2008 (21.11.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHEN, Feng-Jing** [US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877 (US). **GEL, Juan Francisco** [AR/AR]; Avenida del Libertador 7208, Buenos Aires, C1429BMS (AR). **VILLAGRA, Maria Fernanda** [AR/AR]; Avenida del Libertador 7208, Buenos Aires, C1429BMS (AR).

(74) Agents: **MORRIS, Michael P.** et al.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

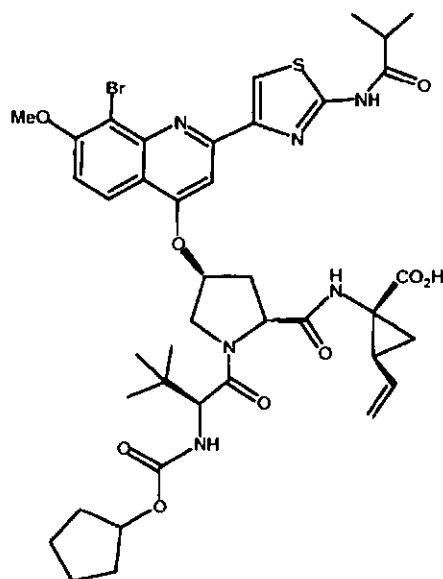
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF A POTENT HCV INHIBITOR FOR ORAL ADMINISTRATION



(1)

(57) Abstract: A pharmaceutical composition of the following Compound (1), a potent hepatitis C viral (HCV) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for oral administration.

WO 2010/059667 A1

Pharmaceutical Composition Of A Potent HCV Inhibitor For Oral Administration

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 61/116,789, filed November 21, 2008.

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

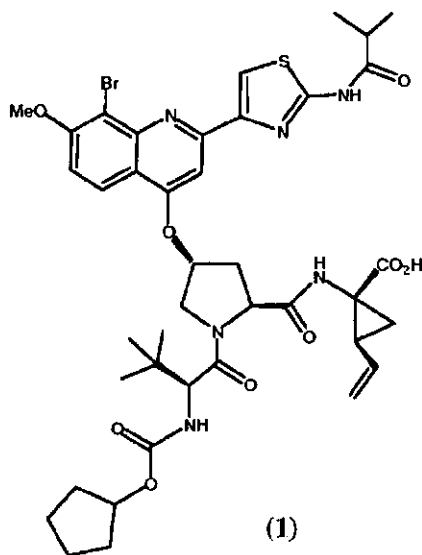
1. TECHNICAL FIELD

The invention relates to a pharmaceutical composition of a potent hepatitis C viral (HCV) inhibitor for oral administration.

10

2. BACKGROUND INFORMATION

The following Compound (1):



15

is known as a selective and potent inhibitor of the HCV NS3 serine protease. Compound (1) is a zwitterionic compound and falls within the scope of the acyclic peptide series of HCV inhibitors disclosed in U.S. Patents 6,323,180, 7,514,557 and 7,585,845. Compound (1) is disclosed specifically as Compound # 1055 in U.S. Patent 7,585,845, and as

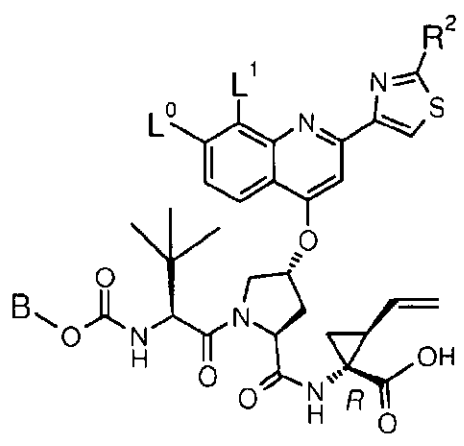
20 Compound # 1008 in U.S. Patent 7,514,557. Compound (1) can be prepared according to

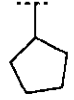
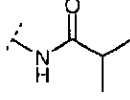
23

the general procedures found in the above-cited references, which are herein incorporated by reference. Preferred forms of Compound (1) include the crystalline forms, in particular the crystalline sodium salt form, which can be prepared as described in the examples section herein.

5

Compound (1) may also be known by the following alternate depiction of its chemical structure, which is equivalent to the above-described structure:



10 wherein **B** is ; L^0 is MeO-; L^1 is Br; and R^2 is .

U.S. Patent 6,531,139 and the corresponding published International Application WO9906024 describe a pharmaceutical composition which comprises a lipophilic, pharmaceutically active agent, a lipid which is a mixture of mono- and diglycerides, a solvent and a surfactant. A number of pharmaceutically acceptable solvents are listed, including polyethylene glycol, although propylene glycol is stated to be the preferred solvent. A number of pharmaceutically acceptable surfactants are listed, with Cremophor RH40® or Cremophor EL® being preferred. Vitamin E TPGS is not included in the listing of pharmaceutically acceptable surfactants. These cited references indicate that the composition described therein, which is a liquid, may be used to fill capsules for oral

administration, and that it may also be in the form of a liquid solution for oral, parenteral, rectal or topical application.

The disclosures of U.S. Patent 6,121,313 and the corresponding published International Application WO9906043 are essentially the same as that of U.S. Patent 6,531,139 and the corresponding published International Application WO9906024 described above, but the pharmaceutically active agent is limited to certain pyranones.

U.S. Patent 6,231,887 and the corresponding published International Application WO9906044 describe a pharmaceutical composition which comprises a pyranone as a pharmaceutically active agent, a basic amine, a solvent and a surfactant, and optionally a lipid which is a mixture of mono- and diglycerides. A number of pharmaceutically acceptable solvents are listed, including polyethylene glycol, although propylene glycol is stated to be the preferred solvent. A number of pharmaceutically acceptable surfactants are listed, with Cremophor RH40® or Cremophor EL® being preferred. Vitamin E TPGS is not included in the listing of pharmaceutically acceptable surfactants. It is indicated that the composition thus described, which is a liquid, may be used to fill capsules for oral administration, and that it may also be in the form of a liquid solution for oral, parenteral, rectal or topical application.

20

U.S. Patent 6,555,558 and the corresponding published International Application WO0236110 describe a pharmaceutical composition which comprises a pyranone protease inhibitor (specifically including but not limited to tipranavir), a surfactant, a polyethylene glycol solvent, a lipid which is a mixture of mono- and diglycerides and, optionally, a basic amine. The composition is substantially free of ethanol and propylene glycol. A number of pharmaceutically acceptable surfactants are listed, with Cremophor EL® being preferred. Vitamin E TPGS is not included in the listing of pharmaceutically acceptable surfactants. It is indicated that the composition thus described, which is a liquid, is particularly suitable for filling soft gelatin capsules intended for oral administration.

30

24

Vitamin E-TPGS (d-Alpha Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate) is a water soluble form of vitamin E and has been recognized as an excipient to promote emulsification of lipophilic substances, acting as a non-ionic surfactant, and in improving the bioavailability of certain drugs.

5

For example, in *The Lancet*, 1991, 338, 212-214 Sokol R. J. et al teaches that coadministration of Vitamin E-TPGS with cyclosporin improves the bioavailability of cyclosporin.

- 10 U.S. Patent 6193985 and the corresponding published International Application WO9531217 describe the use of tocopherols as solvents and/or surfactants of drugs that are substantially insoluble in water, in particular for the preparation of topical formulations. Use of Vitamin E-TPGS is specifically mentioned at pages 7-8 and 12 as an surfactant for use in formulations containing high levels of alpha.-tocopherol as the lipid layer. Examples
15 of formulations for topical administration disclosed containing Vitamin E-TPGS, such as Examples 1 to 5, typically comprises a lipid layer (an .alpha.-tocopherol), the drug and Vitamin E-TPGS, in quantities of less than 25% w/w of the formulation, as an surfactant.

- WO96/36316 teaches that Vitamin E-TPGS can be used for the enhanced delivery of
20 lipophilic compounds as a self-emulsifying preconcentrate formulation comprising a) a lipophilic drug (a cyclosporin is specifically exemplified), b) vitamin E-TPGS and c) a lipophilic phase. Typical examples of formulations disclosed, such as Examples 2 and 4, contain less than 14% w/w Vitamin E-TPGS as an surfactant, a lipid layer and the drug. There is no reference to formulation of HIV protease inhibitors.

25

Finally, U.S. Patent 6,730,679, the corresponding published International Application WO9735587 and Yu et al., *Pharm Res.* 1999 Dec;16(12):1812-7 describe pharmaceutical compositions containing amprenavir, an HIV protease inhibitor, and Vitamin E-TPGS.

- 30 It is believed that there are not yet any formulations of Compound (1) which are particularly well adapted for oral administration in the form of an unencapsulated liquid.

Such a formulation would be particularly suitable for pediatric patients and also for adults who have difficulty swallowing solids.

Thus, it is the object of the present invention to provide such a liquid formulation of
5 Compound (1).

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a pharmaceutically acceptable oral formulation of
10 Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the form of a solution for oral administration.

Based upon the physicochemical characteristics of the drug substance, the scope for the development was to formulate a solution with the ability to form an emulsion,
15 microemulsion or micellar solution upon contact with aqueous media. The formulation comprises at least one solvent to enhance solubility of the drug and at least one surfactant with a hydrophilic/lipophilic balance (HLB) > 10 added to maintain the drug substance in a dissolved state upon dilution in simulated GI fluids. The formulation of the invention can further contain water as a co-solvent and taste masking components, such as sweeteners
20 and flavors. An antioxidant may be added to prevent drug substance oxidation. Two examples of composition of this formulation, in two different strengths, are shown in Table I.

Table I. Compound (1) NA Oral Solution Formulation (F330 and 335)

Ingredient	F 330	F 335	Function
	% w/w	% w/w	
Compound (1) sodium salt	2.2	4.4	Drug Substance
Polyethylene Glycol 400	36.5	34.3	Solvent
Propylene Glycol	5.4	5.4	Solvent

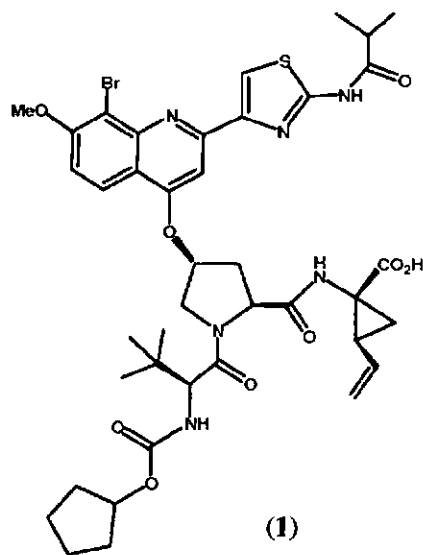
Vitamin E Polyoethylene Glycol Succinate	29.6	29.6	Surfactant
Water, Purified	22.4	22.4	Solvent
Sucralose	1.9	1.9	Sweetening agent
Butter toffee	2.0	2.0	Flavor
Total Weight	100.0	100.0	

Sometimes due to physicochemical characteristics, the drug substance in combination with the surfactant may solidify or may not be fluid enough for oral administration. One of the objects of the present invention was to obtain a solution well adapted for oral
5 administration in an unencapsulate form. It is preferred that such formulation would be flowable at room temperature, thereby rendering it suitable for oral administration in a liquid form and to facilitate dosing. It has been found that the addition of at least one cosolvent in combination with the surfactant helps to maintain the present formulation as a liquid flowable solution at room temperature, thereby achieving the advantages mentioned
10 above.

The drug substance compound is present in the composition at a concentration level such as to provide flexibility of dosing by allowing one to change the dose administered by changing the volume. This flexibility with respect to dosing provides a wide range of
15 dosing from a low dose for administration to small children to a high dose for adults who are unable to swallow a solid dosage form.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

20 The liquid composition of the present invention comprises:
(a) Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;



(b) at least one surfactant; and
 (c) at least one pharmaceutically acceptable solvent;
 and wherein the composition is substantially free of lipid.

5

The active ingredient, Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in an amount from 1% to 40% by weight of the total composition with preferred amounts from 2% to 10% by weight of the total composition, and even more preferably from 2% to 8% by weight of the total composition. Preferred forms of Compound (1) that
 10 may be used in the formulation include its crystalline forms, in particular the crystalline sodium salt form of Compound (1).

Surfactants suitable for use in the composition of the present invention include surfactants having a hydrophilic/lipophilic balance (HLB) of greater than 10. Examples of suitable
 15 surfactants include Vitamin E TPGS, a polyethoxylated castor oil (e.g. CREMOPHOR[®] EL), a polyoxyl hydrogenated castor oil (e.g. CREMOPHOR[®] RH), a polyoxyethylene sorbitan fatty ester (e.g. polysorbate 80), a caprylocaproyl macroglyceride (e.g. LABRASOL[®]) or a mixture thereof. A preferred surfactant is Vitamin E TPGS.

The surfactant comprises 2% to 50% by weight of the total composition with preferred
 20 amounts from 10% to 30% by weight of the total composition.

Different ranges of surfactant and drug substance (DS) should result in different aqueous dispersions. Examples of these compositions are showed in Table II below:

5 Table II. Compound (1) NA Oral Solution Formulations with different Vitamin E TPGS to DS ratio

Ingredient	F 296 % w/w	F 145 % w/w	F 331 % w/w	F363 % w/w	F 355 % w/w	F 332 % w/w	F 333 % w/w	F 334 % w/w
Vitamin E TPGS : DS ratio	8.1	4.3	4.1	2.9	2.7	2.0	1.4	1
Compound (1) sodium salt	2.2	6.3	4.4	4.6	4.4	4.4	4.4	4.4
Polyethylene Glycol 400	56.1	42.7	45.9	50.2	50.4	54.9	57.6	59.4
Propylene Glycol	7.1	7.2	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	17.7	26.8	18.0	13.5	13.5	9.0	6.3	4.5
Water, Purified	13.3	13.4	22.4	22.4	22.4	22.4	22.4	22.4
Sucralose	1.8	1.8	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
Butter mint	0.9	0.9	-		-	-	-	-
Butter toffee	0.9	0.9	2.0	2	2.0	2.0	2.0	2.0
Total Weight	100.0	100.0	100.0	100.0	100	100	100.0	100.0
Visual clarity observation upon dispersion 25x in Gastric fluid (pH 1.2)	Clear	Clear	Clear	Clear	Clear	Slightly turbid	Slightly turbid	Turbid

Table III. Compound (1) NA Oral Solution Formulations with different Vitamin E TPGS to DS ratio and at a High Drug Load

Ingredient	F 145 % w/w	F 180 % w/w	F 181 % w/w
Vitamin E TPGS : DS ratio	4.3	2.9	1.4
Compound (1) sodium salt	6.3	6.3	6.3
Polyethylene Glycol 400	42.7	51.7	60.6
Propylene Glycol	7.2	7.1	7.2
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	26.8	17.9	8.9
Water, Purified	13.4	13.4	13.4
Sucralose	1.8	1.8	1.8
Butter mint	0.9	0.9	0.9
Butter toffee	0.9	0.9	0.9
Total Weight	100.0	100.0	100.0
Visual clarity observation upon dispersion 25x in Gastric fluid (pH 1.2)	Clear	Slightly turbid	Slightly turbid

As can be seen from the results in the above Table II, on visual observation the

5 compositions comprising Vitamin E TPGS (surfactant) to Compound (1) sodium salt (drug substance) ratios greater than or equal to 2.7 produced clear dispersion upon dilution in simulated gastric fluid, compositions comprising ratios from 1.4 to 2 produced slightly turbid or translucent dispersions and compositions comprising ratios equal to or lower than

10 1 produce a suspension having a turbid or “milky” appearance upon dilution in simulated gastric fluid. As can be seen from the results in Table III, however, at a higher drug

27

substance loading a higher surfactant to drug substance ratio is necessary to provide a clear dispersion. Thus, at a high drug loading of 6.3 % compositions comprising surfactant to drug substance ratios from 1.4 to 2.9 produced slightly turbid or translucent dispersions and only at the higher ratio of 4.3 was a clear dispersion obtained. Accordingly, additional
5 embodiments of the present invention may include:

(a) compositions wherein the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 1.4;

(b) compositions wherein the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 2.7; and

10 (c) compositions wherein the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 4.3

Additional preferred embodiments under embodiments (a) to (c) above include:

(d) wherein under embodiment (b) above the compositions contain drug substance
15 in an amount less than or equal to 4.6% and the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 2.7; and

(e) wherein under embodiment (c) above the compositions contain drug substance in an amount less than or equal 6.3% and the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 4.3.

20

Additional preferred embodiments include any of the above embodiments (a) to (e) above wherein the surfactant is Vitamin E TPGS.

In a preferred embodiment, the compositions of the present invention will form a clear,
25 slightly turbid or translucent dispersion upon dilution in simulated gastric fluid. In another preferred embodiment, the compositions of the present invention will form a clear dispersion upon dilution in simulated gastric fluid. When the formulation forms a clear, translucent or only slightly turbid dispersion on dilution, this is indicative that there has been no or only a limited amount of Compound (1) precipitation and that the active
30 ingredient has remained substantially solubilized. Such systems are preferable in that one would generally expect them to result in a higher bioavailability of the active ingredient

upon ingestion as compared to a turbid dispersion where the active ingredient has substantially precipitated.

The clarity of the final dispersion can be verified by well known methods in the art.

5 The clarity can be determined by measuring the size of droplets and particles using laser light scattering methods (e.g. dynamic light scattering or static light scattering) which are well known in the art. Different ratios of surfactant to drug substance will produce different particle/droplet sizes and different levels of clarity. The smaller the droplet size of the emulsion, microemulsion or micellar particles, the more clear will be the solution
10 formed. A typical value of mean particle size for a clear final dispersion can be less than 1 μm , while for a slightly turbid or turbid dispersion the value of particle sizes will be higher than 1 μm . Examples of composition of this present formulation having different clarity and droplet or particle sizes are shown in example 7.

15 Thus, in an additional embodiment of the present invention, the composition has a mean particle size of less than 1 μm upon dilution in simulated gastric fluid.

Pharmaceutically acceptable solvents suitable for use in the context of the present invention are propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol (such as low
20 molecular weight polyethylene glycol including but not limited to PEG300, 400, 600, etc.), glycerol, ethanol, triacetin, dimethyl isosorbide, glycofurol, propylene carbonate, water, dimethyl acetamide or a mixture thereof. In one embodiment, at least one solvent is a low molecular weight polyethylene glycol, for example, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 600, or mixtures thereof. The preferred solvent is a
25 mixture of water, polyethylene glycol having a mean molecular weight of greater than 300 but lower than 600 and propylene glycol. Still more preferred as solvent is a mixture of water, propylene glycol and polyethylene glycol 400. In another preferred embodiment, the solvent is a mixture of water and polyethylene glycol 400. The solvent, or mixture of solvents, comprises 10% to 90% by weight of the total composition, with preferred
30 amounts of 60% to 90% by weight of the total composition.

28

In a preferred embodiment, the water co-solvent is present in the composition in an amount of 0 to 50% by weight of the total composition, more preferably from 0 to 30% by weight of the total composition, even more preferably from 5 to 20% by weight of the total composition.

5

The compositions of the present invention are preferably substantially free of propylene glycol. In this context, "substantially free" means less than or equal to 8% by weight, more preferably less than or equal to 2% by weight, of propylene glycol in the composition. In a preferred embodiment the composition of the present invention does not

10 contain any propylene glycol.

The compositions of the present invention are also preferably substantially free of amines. In this context, "substantially free" means less than or equal to 2% by weight, more preferably less than or equal to 1% by weight, even more preferably less than or equal to

15 0.5% by weight, of amine in the composition. In a preferred embodiment the composition of the present invention does not contain any amine.

The compositions in accordance with the invention are substantially free of lipid in the composition, because these compounds could have a significant influence in the taste. So

20 by avoiding the addition or significant reduction of such substances, an appropriate palatability can be achieved, particularly for pediatric use. In this context, "substantially free" means less than or equal to 5% by weight, more preferably less than or equal to 2% by weight, of lipid in the composition. In a preferred embodiment the composition of the present invention does not contain any lipid.

25

The composition in accordance with the invention optionally includes further excipients, such as antioxidants (e.g. α -tocopherol, propyl gallate, ascorbic palmitate, BHT, BHA or mixtures thereof) and/or sweetening (e.g. sucralose, acesulfame potassium, sodium

30 gum, grape, cherry, strawberry or mixtures thereof). Thus, for example, it is preferred to

include agents to sweeten or flavor the formulation. Those of ordinary skill in the pharmaceutical art will know how to select acceptable sweetening or flavoring agents.

In one preferred embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention
5 comprises:
(a) 1% to 40% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
(b) 2% to 50% by weight of surfactant; and
(c) 10% to 90% by weight of solvent or mixture of solvents; and
wherein the composition is substantially free of lipid, or more preferably does not contain
10 any lipid.

In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention
comprises:
(a) 2% to 10% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
15 (b) 10% to 30% by weight of surfactant; and
(c) 60% to 90% by weight of solvent or mixture of solvents; and
wherein the composition is substantially free of lipid, or more preferably does not contain
any lipid.

20 In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention
comprises:
(a) 2% to 10% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
(b) 10% to 30% by weight of Vitamin E TPGS; and
(c) 60% to 90% by weight of a mixture of water, propylene glycol and polyethylene glycol
25 400 ; and
wherein the composition is substantially free of lipid, or more preferably does not contain
any lipid.

In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention
30 comprises:
(a) 2% to 10% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) 10% to 30% by weight of Vitamin E TPGS; and
(c) 60% to 90% by weight of a mixture of water and polyethylene glycol 400; and
wherein the composition is substantially free of lipid, or more preferably does not contain any lipid.

5

Additional embodiments include any of the above four embodiments, wherein the composition is (1) substantially free of propylene glycol or does not contain propylene glycol, and/or (2) substantially free of an amine or does not contain an amine.

10 An example of a methodology for manufacture the inventions is as follows: mix solvents at a temperature of 40°C - 50°C, add surfactant and mix. Then add the drug substance and mix until complete dissolution. Add the sweetener dissolved in water and mix. Lower the temperature up to 35-37°C, add the flavors and mix.

15 The self-dispersing formulations in accordance with the present invention generate micellar solutions when mixed with aqueous media. The formulation can be mixed with an aqueous medium such as water, fruit juice or the like, prior to ingestion. The formulation can be ingested in liquid form so that it will mix with gastric fluid, forming a micellar solutions in situ. In certain circumstance, the Compound (1) may precipitate out of
20 solution when the formulation is mixed with gastric fluid, resulting in the formation of a suspension having a turbid or "milky" appearance.

The compositions in accordance with the present invention are useful in the treatment of Hepatitis C viral (HCV) infection and can be administered in accordance with the general
25 protocols as described in U.S. Patent 7,585,845. The skilled physician can select appropriate dosing for any particular patient by following the general dosing guidelines found in said patent publication and using sound medical judgment, taking into consideration the age, size, general health, severity of the condition and other characteristics of the particular patient to be treated.

30

Examples 1-5 describe the preparation of various crystalline forms of Compound (1)

Example 1 – Preparation of Type A crystalline form of Compound (1)

Amorphous Compound (1) (Batch 7, 13.80g) was added to a 1000 ml three neck flask.
5 Absolute ethanol (248.9g) was added to the flask. While stirring, the contents of the flask were heated at 60 degrees C/hr to ~ 74 degrees C. (Solids do not dissolve at 74 degrees C). Water (257.4g) was then added linearly over 4 hr to the resulting slurry while stirring and maintaining the temperature at 74 degrees C. After the water addition was complete, the temperature was reduced linearly to ambient temperature at 8 degrees C/hr and then held at
10 ambient temperature for 6 hrs while stirring. The resulting solids were collected by filtration and washed with 50 ml of 1/1 (w/w) EtOH/Water. The wet solids were dried on the funnel for 30 minutes by drawing N₂ through the cake. (XRPD analysis on this sample indicates that the pattern is similar to the EtOH solvate). The solids were then dried at 65-70 degrees C under vacuum (P = 25 in Hg) and a nitrogen bleed for 1.5 hr. The resulting
15 solids (12.6g, 95.5 % corrected yield) were confirmed by XRPD as being Type A Compound (1).

Example 2 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 1

20 2.1 g of amorphous sodium salt of Compound (1) and 8.90g of acetone was added to a vial and stirred at ambient temperature for 3 hr. The slurry was filtered off mother liquors and the resulting solids were dried for 20 minutes under nitrogen flow for 20 minutes. 1.51 g of crystalline sodium salt of Compound (1) as solids was collected.

25

Example 3 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 2

30 15.6 g of Type A of Compound (1), 175 ml of acetone and 3.6 ml of water was added to a 250 ml reactor and heated to 53 degrees C to dissolve the solids. 900 ul of 10.0 N NaOH

20

was added to reactor and the solution was seeded with Type A. The seeded solution was stirred at 53 degrees C for 10 minutes. A second 900 ul portion of 10.0 N NaOH was added and the system was stirred at 53 degrees C for 30 minutes over which a slurry developed. The slurry was cooled to 19 degrees C at a cooling rate of 15 degrees C per hour and held overnight at 19 degrees C. The final resulting slurry was filtered and the wet solids were washed with 15 ml of acetone. Dried solids for 1 hr at 52 degrees C under vacuum with a nitrogen flow and then exposed the solids to lab air for one hour. Collected 12.1 g of Compound (1) crystalline sodium salt solids.

10 Example 4 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 3

25.4 Kg of amorphous Compound (1), 228 L of THF and 11.1 Kg of 10 wt % NaOH (aq) was added to a reactor. The components were mixed at 25 degrees C to dissolve all solids. The resulting solution was filtered and the reactor and filter was washed with 23 L of THF. 180 L of solvent was removed using atmospheric distillation at 65 degrees C. 195 L of MIBK was added and 166 L of solvent was removed by vacuum distillation at ~ 44 degrees C. 161 L of MIBK and 0.41 Kg of water was added back to the reactor and the contents were heated to 70 degrees C. 255 g of Compound (1) sodium salt seeds were added at 70 degrees C and 1.42 L of water was added over 1.5 hours. After the water addition the slurry was held at 70 degrees C for 45 minutes and then cooled to 45 degrees C over 1 hr. The resulting slurry was filtered and washed with 64 L of MIBK containing ~0.8 weight % water. The wet cake was dried at 55 degrees C to give ~ 25 Kg of crystalline sodium salt of Compound (1).

25

Example 5 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 4

30 2.00 g of amorphous Compound (1), 9.96g of THF and 0.11 g of water was added to a reactor and stirred at ambient temperature to dissolve solids. 0.820ml of 21 weight%

NaOET in ethanol was added drop-wise while stirring the solution to get solution A. 15.9 g of n-BuAc and 160 ul of water was added to a second reactor and heated to 65 degrees C (solution B). 2.56 g of Solution A was added to Solution B at 65 degrees C and the resulting mixture was seeded with 40 mg of Compound (1) sodium salt seeds. The seeded
5 mixture was aged at 65 degrees C for 45 minutes. 2.56 g of Solution B was added to Solution A and aged for 45 minutes in four separate intervals. After the final addition and aging, the slurry was cooled to 50 degrees C over 1 hour and filtered. The wet cake was washed with 6 ml of n-BuAc containing 0.5 weight % water. The final solids were dried at 50 degrees C under vacuum using a nitrogen purge. Compound (1) crystalline sodium salt
10 solids were collected.

The following example provides additional examples of pharmaceutical formulations of the present invention.

15 Example 6: Pharmaceutical Compositions of Compound (1) sodium salt.

The following ingredients in Table IV, V, VI, VII, VIII and IX were mixed to form a liquid formulation.

20 Table IV: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising different drug loading

Ingredient	F 325 % w/w	F 324 % w/w	F 145 % w/w
Compound (1) sodium salt	2.2	4.4	6.3
Polyethylene Glycol 400	36.5	34.3	42.7
Propylene Glycol	5.4	5.4	7.2
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	29.6	29.6	26.8
Water, Purified	22.4	22.4	13.4
Sucralose	1.9	1.9	1.8

31

Butter toffee	2.0	2.0	0.9
Buttermint	-	-	0.9
Total Weight	100.0	100.0	100.0

Table V: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising different ratios of Vitamin E TPGS to DS

5

Ingredient	F 296 % w/w	F 145 % w/w	F 331 % w/w	F 355 % w/w	F 332 % w/w	F 333 % w/w	F 334 % w/w
Compound (1) sodium salt	2.2	6.3	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
Polyethylene Glycol 400	56.1	42.7	45.9	50.4	54.9	57.6	59.4
Propylene Glycol	7.1	7.2	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	17.7	26.8	18.0	13.5	9.0	6.3	4.5
Water, Purified	13.3	13.4	22.4	22.4	22.4	22.4	22.4
Sucralose	1.8	1.8	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
Butter mint	0.9	0.9	-	-	-	-	-
Butter toffee	0.9	0.9	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Total Weight	100.0	100.0	100.0	100	100	100.0	100.0
Dispersion 25x in Gastric fluid (pH 1.2)	Clear	Clear	Clear	Clear	Slightly turbid	Slightly turbid	Turbid

Table VI: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising different combination of Solvents

Ingredient	F 305 % w/w	F 304 % w/w	F 327 g/% w/w	F 336 g% w/w	F 299 g% w/w	F 326 % w/w	F 213 % w/w	F 212 % w/w
Compound (1) sodium salt	2.2	2.2	2.2	4.4	4.4	4.4	6.3	6.3
Polyethylene Glycol 400	45.1	42.4	40.8	39.7	43.0	38.5	23.1	32.0
Propylene Glycol	-	6.0	7.1	-	5.7	7.1	26.8	17.9
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	32.2	30.2	28.3	29.6	28.6	28.2	26.8	26.8
Water, Purified	16.1	15.1	18.0	22.4	14.4	17.9	13.4	13.4
Sucralose	2.2	2.1	1.8	1.9	1.9	1.9	1.8	1.8
Butter mint	1.1	1.0	0.9	-	1.0	1.0	0.9	0.9
Butter toffee	1.1	1.0	0.9	2.0	1.0	1.0	0.9	0.9
Total Weight	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

32

Table VII: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising low levels of Water

Ingredient	F 343 % w/w	F 344 % w/w	F 345 % w/w
Compound (1) sodium salt	4.4	4.4	4.4
Polyethylene Glycol 400	76.3	71.3	66.3
Propylene Glycol	5.4	5.4	5.4
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	5	5	10
Water, Purified	5	10	10
Sucralose	1.9	1.9	1.9
Butter toffee	2.0	2.0	2.0
Total Weight	100.0	100.0	100.0

5 Table VIII: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising different Surfactants

Ingredient	F 170 % w/w	F 172 % w/w	F 340 % w/w
Compound (1) sodium salt	6	6	6.3
Polyethylene Glycol 400	49.6	49.6	42.8
Propylene Glycol	6.8	6.8	7.1
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	12.8	12.8	-
Cremophor EL	8.5	-	-
Cremophor RH 40	-	8.5	26.8
Water, Purified	12.8	12.8	13.4
Sucralose	1.7	1.7	1.8

Butter mint	0.9	0.9	0.9
Butter toffee	0.9	0.9	0.9
Total Weight	100.0	100.0	100.0

Table IX: compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising amines

Ingredient	F 383	F 382
	% w/w	% w/w
Compound (1) sodium salt	4.60	4.60
Polyethylene Glycol 400	54.6	54.3
Propylene Glycol	5.4	5.4
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	13.5	13.5
Water, Purified	17.9	17.9
Tris	0.2	0.4
Sucralose	1.9	1.9
Butter toffee	2.0	2.0
Total Weight	100.0	100.0

5

Example 7: Pharmaceutical Compositions of Compound (1) sodium salt.

The following ingredients in Table X were mixed to form a liquid formulation.

A sample of 10 mL of such compositions were dispersed and agitated with 250 mL of Gastric fluid (pH1.2) for 1 hour. A sample of the resulting dispersion was measured either
10 by static light scattering or alternatively by dynamic light scattering (known also as photon correlation spectroscopy or PCS). Visual observation and particle size results are shown in Table X.

15

33

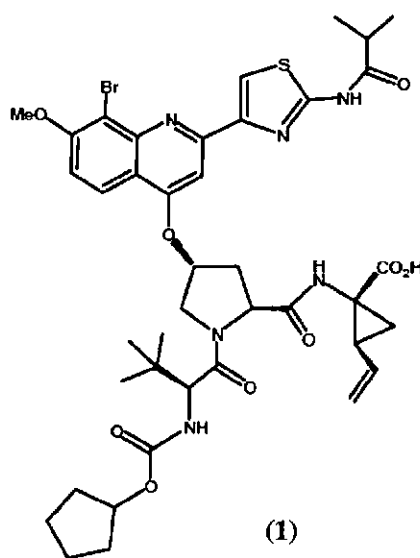
Table X: Compositions of Compound (1) sodium salt oral solution comprising different ratios of Vitamin E TPGS to DS

Ingredient	F 331 % w/w	F 332 % w/w	F 333 % w/w
Compound (1) sodium salt	4.4	4.4	4.4
Polyethylene Glycol 400	45.9	54.9	57.6
Propylene Glycol	5.4	5.4	5.4
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	18.0	9.0	6.3
Water, Purified	22.4	22.4	22.4
Sucralose	1.9	1.9	1.9
Butter mint	-	-	-
Butter toffee	2.0	2.0	2.0
Total Weight	100.0	100	100.0
Dispersion 25x in Gastric fluid (pH 1.2)	Clear	Slightly turbid	Slightly turbid
Mean particle size measured by dynamic light scattering or PCS	0.064 µm	-	-
Mean particle size (measured by static light scattering)	-	19.21 µm	16.41 µm

CLAIMS

What is claimed is:

- 5 1. A liquid pharmaceutical composition which comprises:
(a) Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;



- (b) at least one surfactant; and
(c) at least one pharmaceutically acceptable solvent;
10 and wherein the composition is substantially free of lipid.
2. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the surfactant has a hydrophilic/lipophilic balance of greater than 10.
- 15 3. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the surfactant is Vitamin E TPGS, a polyethoxylated castor oil, a polyoxyl hydrogenated castor oil, a polyoxyethylene sorbitan fatty ester, a caprylocaproyl macrogolglyceride or a mixture thereof.

20

34

4. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable solvent is propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, ethanol, triacetin, dimethyl isosorbide, glycofurol, propylene carbonate, water, dimethyl acetamide or mixtures thereof.
5. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the solvent is a mixture of water, polyethylene glycol having a mean molecular weight of greater than 300 but lower than 600 and propylene glycol.
6. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the pharmaceutical composition does not contain any lipid.
7. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the pharmaceutical composition is substantially free of propylene glycol.
8. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1, wherein the pharmaceutical composition is substantially free of an amine.
9. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1 wherein the Compound (1) or pharmaceutically acceptable salt thereof comprises from 1% to 40% by weight of the total composition.
10. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1 wherein the surfactant comprises 2 to 50% by weight of the total composition.
11. A pharmaceutical composition in accordance with claim 1 wherein the solvent, or mixture of solvents, comprises 10% to 90% by weight of the total composition

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/064908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/08	A61K9/10	A61K47/10 A61K47/14 A61K31/44
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) A61K		
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, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/103996 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LLINA) 2 December 2004 (2004-12-02) page 28, line 12 - page 29, line 3 page 118 claim 40	1-4,6-8
A	US 2005/267151 A1 (BUSACCA CARL A [US] ET AL BUSACCA CARL ALAN [US] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01) table 1	1-15
A	US 6 268 207 B1 (BAILEY MURRAY D [CA]) 31 July 2001 (2001-07-31) the whole document	1-15
☐ 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 "I" 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 17 February 2010		Date of mailing of the international search report 26/02/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sindel, Ulrike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/064908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004103996 A1	02-12-2004	AT 378334 T	15-11-2007
		AU 2004240704 A1	02-12-2004
		BR PI0410456 A	06-06-2006
		CA 2522577 A1	02-12-2004
		CL 11612004 A1	08-04-2005
		CN 1791599 A	21-06-2006
		DE 602004010137 T2	11-09-2008
		DK 1654261 T3	14-01-2008
		EC SP056181 A	19-04-2006
		EP 1654261 A1	10-05-2006
		ES 2297424 T3	01-05-2008
		HR 20080014 T3	29-02-2008
		JP 2006528937 T	28-12-2006
		KR 20060013671 A	13-02-2006
		MX PA05012545 A	08-02-2006
		NZ 544076 A	30-04-2009
		PT 1654261 E	18-01-2008
		US 2005020503 A1	27-01-2005
		UY 28323 A1	31-12-2004
		ZA 200508201 A	28-02-2007
US 2005267151 A1	01-12-2005	US 2009124808 A1	14-05-2009
		US 2009124809 A1	14-05-2009
US 6268207 B1	31-07-2001	US RE40525 E1	30-09-2008
		US 6323180 B1	27-11-2001
		US 6329379 B1	11-12-2001
		US 6329417 B1	11-12-2001
		US 2002016442 A1	07-02-2002
		US 2002037998 A1	28-03-2002

Composición farmacéutica de un potente inhibidor de HCV para su administración oral

Esta solicitud reivindica los derechos de la solicitud provisional estadounidense número 61/116.789, presentada el 21 de noviembre de 2008.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

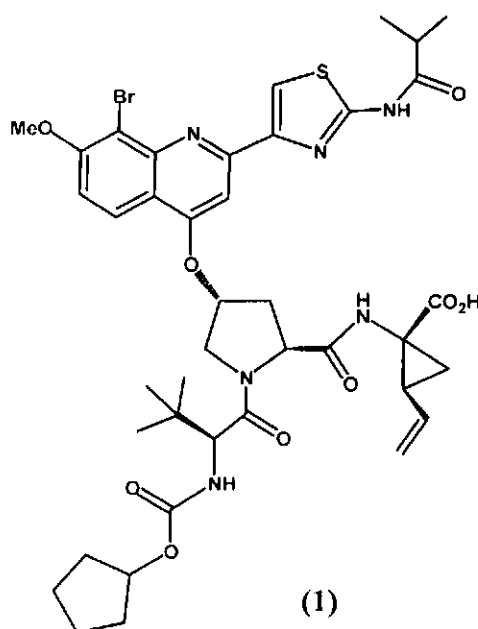
1. CAMPO TÉCNICO

La invención se refiere a una composición farmacéutica de un potente inhibidor viral de la hepatitis C (HCV) para su administración oral.

10

2. INFORMACIÓN ANTECEDENTE

El compuesto (1) siguiente:



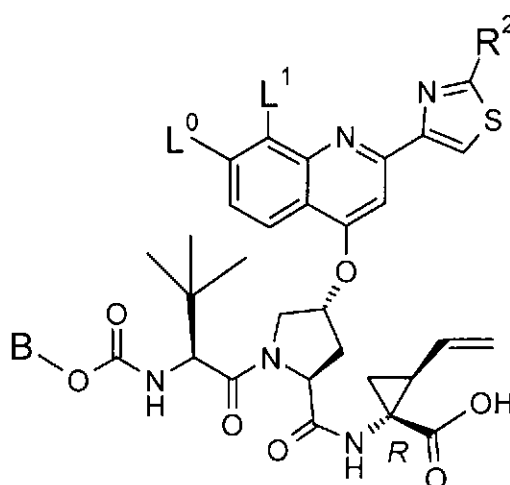
15

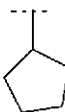
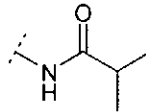
se conoce como un potente y selectivo inhibidor de la serina proteasa NS3 de HCV. El Compuesto (1) es un compuesto zwitteriónico y está dentro del alcance de las series de péptidos acíclicos de inhibidores de HCV descritos en las patentes de EE.UU. 6.323.180, 7.514.557 y 7.585.845. El Compuesto (1) se describe específicamente como el Compuesto N° 1055 en la patente de EE.UU. 7.585.845, y como el Compuesto N° 1008 en la patente de EE.UU. 7.514.557. El Compuesto (1) puede prepararse de acuerdo con los procedimientos generales encontrados en las anteriormente citadas referencias, que se incorporan en este documento como

20

referencia. Las formas preferidas del Compuesto (1) incluyen las formas cristalinas, en particular la forma de la sal sódica cristalina, que se puede preparar tal como se describe en la sección de ejemplos del presente documento.

El Compuesto (1) puede ser conocido también por la siguiente descripción
5 alternativa de su estructura química, que es equivalente a la estructura antes descrita:



en donde **B** es ; **L⁰** es MeO-; **L¹** es Br; y **R²** es .

La patente de EE.UU. 6.531.139 y la correspondiente solicitud internacional
10 publicada WO9906024 describe una composición farmacéutica que comprende un agente lipofílico, farmacéuticamente activo, un lípido que es una mezcla de mono- y diglicéridos, un disolvente y un tensioactivo. Se mencionan varios disolventes farmacéuticamente aceptables, incluyendo polietilenglicol, aunque se establece que el propilenglicol es el disolvente preferido. Se mencionan varios tensioactivos
15 farmacéuticamente aceptables, siendo preferidos Cremophor RH40® o Cremophor EL®. La Vitamina E TPGS no está incluida en el listado de tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Estas referencias citadas indican que la composición descrita en ésta, que es un líquido, puede usarse para rellenar cápsulas para su administración oral, y que también puede estar en la forma de una solución líquida
20 para su aplicación oral, parenteral, rectal o tópica.

Las descripciones de la patente de EE.UU. 6.121.313 y la correspondiente solicitud internacional publicada WO9906043 son esencialmente la misma que la de la patente de EE.UU. 6.531.139 y la correspondiente solicitud internacional publicada

37

WO9906024 descrita anteriormente, pero el agente farmacéuticamente activo está limitado a ciertas piranonas.

La patente de EE.UU. 6.231.887 y la correspondiente solicitud internacional publicada WO9906044 describe una composición farmacéutica que comprende una piranona como agente farmacéuticamente activo, una amina básica, un disolvente y un tensioactivo, y opcionalmente un lípido que es una mezcla de mono- y di-glicéridos. Se mencionan varios disolventes farmacéuticamente aceptables, incluyendo polietilenglicol, aunque se establece que el propilenglicol es el disolvente preferido. Se mencionan varios tensioactivos farmacéuticamente aceptables, siendo preferidos Cremophor RH40® o Cremophor EL®. La Vitamina E TPGS no está incluida en el listado de tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Se indica que la composición así descrita, que es un líquido, puede usarse para rellenar cápsulas para su administración oral, y que también puede estar en la forma de una solución líquida para su aplicación oral, parenteral, rectal o tópica.

La patente de EE.UU. 6.555.558 y la correspondiente solicitud internacional publicada WO0236110 describe una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de piranona proteasa (incluyendo específicamente, aunque sin limitación, tipranavir), un tensioactivo, un disolvente de polietilenglicol, un lípido que es una mezcla de mono- y di-glicéridos y, opcionalmente, una amina básica. La composición está sustancialmente libre de etanol y propilenglicol. Se mencionan varios tensioactivos farmacéuticamente aceptables, siendo preferido el Cremophor EL®. La Vitamina E TPGS no está incluida en el listado de tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Se indica que la composición así descrita, que es un líquido, es particularmente adecuada para rellenar cápsulas de gelatina blandas pretendidas para su administración oral.

La vitamina E-TPGS (succinato de d-alfa tocoferil-polietilenglicol 1000) es una forma soluble en agua de la vitamina E y se reconoce como excipiente para promover la emulsificación de sustancias lipofílicas, que actúan como tensioactivo no iónico, y en la mejora de la biodisponibilidad de ciertos fármacos.

Por ejemplo, en *The Lancet*, 1991. 338, 212-214 Sokol R. J. *et al* muestran que la coadministración de la Vitamina E-TPGS con ciclosporina mejora la biodisponibilidad de la ciclosporina.

La patente de EE.UU. 6193985 y la correspondiente solicitud internacional publicada WO9531217 describe el uso de tocoferoles como disolventes y/o tensioactivos de fármacos que son sustancialmente insolubles en agua, en particular

para la preparación de formulaciones tópicas. El uso de la Vitamina E-TPGS se menciona específicamente en las páginas 7-8 y 12 como tensioactivo para uso en formulaciones que contienen altos niveles de alfa-tocoferol como capa lipídica. Los ejemplos de formulaciones para administración tópica descritas que contienen 5 Vitamina E-TPGS, tales como los ejemplos de 1 a 5, comprenden típicamente una capa lipídica (un alfa-tocoferol), el fármaco y la Vitamina E-TPGS, en cantidades de menos de 25% p/p de la formulación, como tensioactivo.

El documento WO96/36316 muestra que la Vitamina E-TPGS puede usarse para la administración potenciada de compuestos lipofílicos como una formulación 10 preconcentrada auto-emulsionante que comprende a) un fármaco lipofílico (una ciclosporina se ilustra específicamente), b) la vitamina E-TPGS y c) una fase lipofílica. Los ejemplos típicos de formulaciones descritas, tales como los ejemplos 2 y 4, contienen menos del 14% p/p de Vitamina E-TPGS como tensioactivo, una capa lipídica y el fármaco. No hay referencias con respecto a la formulación de inhibidores 15 de proteasa de HIV.

Finalmente, la patente de EE.UU. 6.730.679, la correspondiente solicitud internacional publicada WO9735587 y Yu et al., Pharm Res.; diciembre de 1999; 16(12):1812-7 describe composiciones farmacéuticas que contienen amprenavir, un inhibidor de proteasa del HIV, y Vitamina E-TPGS.

20 Se piensa que todavía no hay ninguna formulación del Compuesto (1) que sea particularmente adecuada para su administración oral en la forma de un líquido no encapsulado. Tal formulación sería particularmente adecuada para pacientes pediátricos y también para adultos que tengan dificultad en tragar sólidos.

Así, el objeto de la presente invención es proporcionar dicha formulación 25 líquida del Compuesto (1).

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una formulación oral farmacéuticamente 30 aceptable del Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable, en la forma de una solución para su administración oral.

Según las características fisicoquímicas de la sustancia farmacéutica, el alcance para el desarrollo era formular una solución con la capacidad de formar una emulsión, microemulsión o solución micelar bajo el contacto con un medio acuoso. La 35 formulación comprende al menos un disolvente para potenciar la solubilidad del

38

fármaco y al menos un tensioactivo con un equilibrio hidrófilo/lipófilo (HLB) > 10 añadido para mantener la sustancia farmacéutica en un estado disuelto en la dilución en fluidos del GI simulados. La formulación de la invención puede contener además agua como co-disolvente y componentes enmascarantes del sabor, tales como edulcorantes y aromatizantes. Puede añadirse un antioxidante para prevenir la oxidación de la sustancia farmacéutica. Dos ejemplos de composición de esta formulación, en dos diferentes fuerzas, se muestran en la Tabla I.

Tabla I. Formulación de la solución oral NA del Compuesto (1) (F330 y 335)

Ingrediente	F330 % p/p	F335 % p/p	Función
sal de sodio del Compuesto (1)	2,2	4,4	Sustancia farmacéutica
Polietilenglicol 400	36,5	34,3	Disolvente
Propilenglicol	5,4	5,4	Disolvente
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	29,6	29,6	Tensioactivo
Agua purificada	22,4	22,4	Disolvente
Sucralosa	1,9	1,9	Agente edulcorante
Caramelo de mantequilla	2,0	2,0	Aromatizante
Peso total	100,0	100,0	

10

Algunas veces debido a las características físico-químicas, la sustancia farmacéutica en combinación con el tensioactivo puede solidificarse o puede no ser lo suficiente fluida para su administración oral. Uno de los objetos de la presente invención era obtener una solución adecuada para su administración oral en una forma no encapsulada. Se prefiere que tal formulación sea fluidificable a temperatura ambiente, dando lugar con ello a una administración oral en una forma líquida y facilitando la administración. Se ha encontrado que la adición de al menos un codisolvente en combinación con el tensioactivo ayuda a mantener la presente formulación como una solución fluidificable líquida a temperatura ambiente, logrando con ello las ventajas mencionadas anteriormente.

15

El compuesto de la sustancia farmacéutica está presente en la composición a un nivel de concentración tal como para proporcionar flexibilidad de administración

20

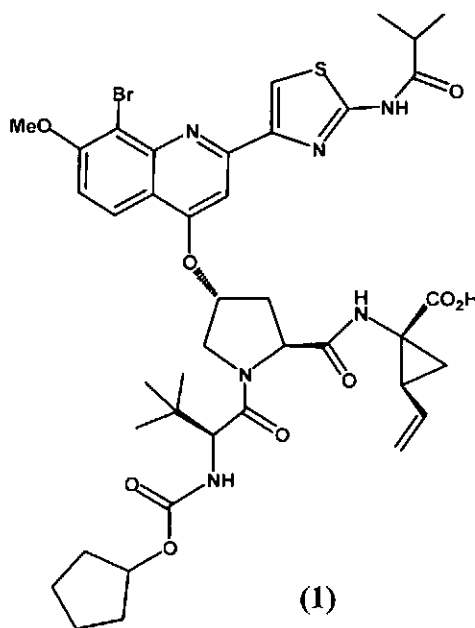
permitiendo cambiar las dosis administrada cambiando el volumen. Esta flexibilidad con respecto a la administración proporciona un amplio intervalo de administración desde dosis bajas para la administración a niños pequeños a dosis altas para adultos incapaces de tragar una forma de administración sólida.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La composición líquida de la presente invención comprende:

(a) el Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable:



10

(b) al menos un tensioactivo; y

(c) al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable;

y en el que la composición está sustancialmente libre de lípidos.

El ingrediente activo, Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable, está presente en una cantidad de 1% a 40% en peso de la composición total siendo las cantidades preferidas de 2% a 10% en peso de la composición total, e incluso más preferiblemente de 2% a 8% en peso de la composición total. Las formas preferidas del Compuesto (1) que pueden usarse en la formulación incluyen sus formas cristalinas, en particular la forma de sal de sodio de cristalina del Compuesto (1).

Tensioactivos adecuados para uso en la composición de la presente invención incluyen tensioactivos que tienen un equilibrio hidrofílico/lipofílico (HLB) de más de 10. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen Vitamina E TPGS, un aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo CREMOPHOR® EL), un aceite de ricino hidrogenado

20

39

de polioxilo (por ejemplo CREMOPHOR® RH), un éster graso de polioxietilen-sorbitan (por ejemplo polisorbato 80), un macrogolglicérido de caprilocaproilo (por ejemplo LABRASOL®) o sus mezclas. Un tensioactivo preferido es la Vitamina E TPGS.

El tensioactivo comprende de 2% a 50% en peso de la composición total
5 siendo las cantidades preferidas de 10% a 30% en peso de la composición total.

Los diferentes intervalos de tensioactivo y sustancia farmacéutica (DS) darían como resultado diferentes dispersiones acuosas. Los ejemplos de estas composiciones se muestran en la Tabla II a continuación:

10 Tabla II. Formulaciones de solución oral NA del Compuesto (1) con diferentes relaciones de Vitamina E TPGS frente a DS

Ingrediente	F296 % p/p	F145 % p/p	F331 % p/p	F363 % p/p	F355 % p/p	F332 % p/p	F333 % p/p	F334 % p/p
Relación Vitamina E TPGS : DS	8,1	4,3	4,1	2,9	2,7	2,0	1,4	1
sal de sodio del Compuesto (1)	2,2	6,3	4,4	4,6	4,4	4,4	4,4	4,4
Polietilenglicol 400	56,1	42,7	45,9	50,2	50,4	54,9	57,6	59,4
Propilenglicol	7,1	7,2	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	17,7	26,8	18,0	13,5	13,5	9,0	6,3	4,5
Agua purificada	13,3	13,4	22,4	22,4	22,4	22,4	22,4	22,4
Sucralosa	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Mantequilla de menta	0,9	0,9	-		-	-	-	-
Caramelo de mantequilla	0,9	0,9	2,0	2	2,0	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0	100,0	100,0	100	100	100,0	100,0
Observación de la claridad visual bajo dispersión 25x en fluido gástrico (pH 1,2)	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Ligeramente turbio	Ligeramente turbio	Turbio

Tabla III. Formulaciones de solución oral NA del Compuesto (1) con diferentes relaciones de Vitamina E TPGS frente a DS y a una carga de fármaco alta

Ingrediente	F145 % p/p	F180 % p/p	F181 % p/p
Relación Vitamina E TPGS : DS	4,3	2,9	1,4
sal de sodio del Compuesto (1)	6,3	6,3	6,3
Polietilenglicol 400	42,7	51,7	60,6
Propilenglicol	7,2	7,1	7,2
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	26,8	17,9	8,9
Agua purificada	13,4	13,4	13,4
Sucralosa	1,8	1,8	1,8
Mantequilla de menta	0,9	0,9	0,9
Caramelo de mantequilla	0,9	0,9	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0
Observación de la claridad visual bajo dispersión 25x en fluido gástrico (pH 1,2)	Claro	Ligeramente turbio	Ligeramente turbio

Como puede observarse a partir de los resultados en la Tabla II anterior, bajo la observación visual las composiciones que comprenden relaciones de Vitamina E TPGS (tensioactivo) frente a sal de sodio del Compuesto (1) (sustancia farmacéutica) mayores o iguales a 2,7 produjeron una dispersión clara bajo la dilución en fluido gástrico simulado, composiciones que comprenden relaciones de 1,4 a 2 produjeron dispersiones ligeramente turbias o translúcidas y composiciones que comprenden relaciones iguales o menores de 1 producen una suspensión que tienen una turbidez o apariencia “lechosa” en dilución en fluido gástrico simulado. Como puede observarse a partir de los resultados en la Tabla III, sin embargo, a una carga de sustancia farmacéutica más alta es necesaria una relación de tensioactivo frente a sustancia

A0

farmacéutica más alta para proporcionar una dispersión clara. Así, a una carga de fármaco alta de 6,3 % las composiciones que comprenden relaciones de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica de 1,4 a 2,9 produjeron dispersiones ligeramente turbias o translúcidas y solo a la más alta relación de 4,3 se obtuvo una dispersión clara. De acuerdo con esto, otras realizaciones de la presente invención pueden incluir:

(a) composiciones en las que la relación en peso de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica es mayor o igual a 1,4;

(b) composiciones en las que la relación en peso de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica es mayor o igual a 2,7; y

(c) composiciones en las que la relación en peso de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica es mayor o igual a 4,3

Otras realizaciones preferidas bajo las realizaciones de (a) a (c) anteriores incluyen:

(d) en las que bajo la realización (b) anterior las composiciones contienen sustancia farmacéutica en una cantidad menor o igual a 4,6% y la relación en peso de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica es mayor o igual a 2,7; y

(e) en las que bajo la realización (c) anterior las composiciones contienen sustancia farmacéutica en una cantidad menor o igual a 6,3% y la relación en peso de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica es mayor o igual a 4,3.

Otras realizaciones preferidas incluyen cualquiera de las anteriores realizaciones (a) a (e) anteriores en las que el tensioactivo es la Vitamina E TPGS.

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención formarán una dispersión clara, ligeramente turbia o translúcida en dilución en fluido gástrico simulado. En otra realización preferida, las composiciones de la presente invención formarán una dispersión clara bajo dilución en fluido gástrico simulado. Cuando la formulación forma una dispersión clara, translúcida o solo ligeramente turbia en dilución, esto es indicativo de que no ha habido precipitación o solo una cantidad limitada de Compuesto (1) y que el ingrediente activo ha quedado sustancialmente solubilizado. Tales sistemas son preferibles porque se esperaría generalmente de estos que dieran como resultado una mayor biodisponibilidad del ingrediente activo en la ingestión según se compara con una dispersión turbia en la que el ingrediente activo ha precipitado sustancialmente.

La claridad de la dispersión final puede verificarse con métodos habituales en la técnica.

La claridad puede determinarse midiendo el tamaño de gotas y partículas usando métodos de dispersión de luz láser (por ejemplo, dispersión de luz dinámica o dispersión de luz estática) que son métodos habituales en la técnica. Las diferentes relaciones de tensioactivo frente a sustancia farmacéutica producirán diferentes tamaños de partícula/gota y diferentes niveles de claridad. Cuanto más pequeño sea el tamaño de las gotas de las partículas de la emulsión, microemulsión o micelares, más clara será la solución formada. Un valor típico del tamaño de partículas promedio para una dispersión final clara puede ser menor de 1 μm , mientras que para una dispersión ligeramente turbia o turbia el valor del tamaño de partículas será mayor de 1 μm . Los ejemplos de la composición de esta presente formulación que tienen diferente claridad y tamaño de gotas o partículas se muestran en el ejemplo 7.

Así, en una realización adicional de la presente invención, la composición tiene un tamaño promedio de partículas de menos de 1 μm bajo dilución en fluido gástrico simulado.

Los disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en el contexto de la presente invención son propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol (tales como polietilenglicol de bajo peso molecular incluyendo pero no limitado a PEG300, 400, 600, etc.), glicerol, etanol, triacetin, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetil-acetamida o sus mezclas. En una realización, al menos un disolvente es un polietilenglicol de bajo peso molecular, por ejemplo, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, o sus mezclas. El disolvente preferido es una mezcla de agua, teniendo el polietilenglicol un peso molecular promedio mayor de 300 pero menor de 600 y propilenglicol. Todavía más preferido como disolvente es una mezcla de agua, propilenglicol y polietilenglicol 400. En otra realización preferida, el disolvente es una mezcla de agua y polietilenglicol 400. El disolvente, o mezcla de disolventes, comprende de 10% a 90% en peso de la composición total, siendo las cantidades preferidas de 60% a 90% en peso de la composición total.

En una realización preferida, el co-disolvente acuoso está presente en la composición en una cantidad de 0 a 50% en peso de la composición total, más preferiblemente de 0 a 30% en peso de la composición total, incluso más preferiblemente de 5 a 20% en peso de la composición total.

Las composiciones de la presente invención están preferiblemente sustancialmente libres de propilenglicol. En este contexto, "sustancialmente libre" significa menos o igual a 8% en peso, más preferiblemente menos o igual a 2% en

41

peso, de propilenglicol en la composición. En una realización preferida, la composición de la presente invención no contiene ningún propilenglicol.

Las composiciones de la presente invención están también preferiblemente sustancialmente libres de aminas. En este contexto, "sustancialmente libre" significa
5 menos o igual a 2% en peso, más preferiblemente menos o igual a 1% en peso, incluso más preferiblemente menos o igual a 0,5% en peso, de amina en la composición. En una realización preferida la composición de la presente invención no contiene ninguna amina.

Las composiciones de acuerdo con la invención están sustancialmente libres
10 de lípidos en la composición, porque estos compuestos podrían tener una influencia significativa en el sabor. De modo que evitando la adición o una reducción significativa de tales sustancias, puede lograrse una apetecibilidad apropiada, particularmente para uso pediátrico. En este contexto, "sustancialmente libre" significa menos o igual a 5%
15 en peso, más preferiblemente menos o igual a 2% en peso, de lípido en la composición. En una realización preferida la composición de la presente invención no contiene ningún lípido.

La composición de acuerdo con la invención incluye opcionalmente otros excipientes, tales como antioxidantes (por ejemplo α -tocoferol, galato de propilo, palmitato ascórbico, BHT, BHA o sus mezclas) y/o agentes edulcorantes (por ejemplo,
20 sucralosa, accesulfamo potasio, sacarina de sodio, o sus mezclas) y aromatizantes (por ejemplo, caramelo de mantequilla, menta de mantequilla, chicle, uva, cereza, fresa o sus mezclas). Así, por ejemplo, es preferido incluir agentes para edulcorar o aromatizar la formulación. Los expertos ordinarios en la técnica farmacéutica sabrán cómo seleccionar agentes edulcorantes o aromatizantes aceptables.

25 En una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende:

- (a) de 1% a 40% en peso del Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable;
 - (b) de 2% a 50% en peso de tensioactivo; y
 - (c) de 10% a 90% en peso de disolvente o mezcla de disolventes; y
- 30 en la que la composición está sustancialmente libre de lípidos, o más preferiblemente no contiene ningún lípido.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende:

- (a) de 2% a 10% en peso del Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable;
- 35 (b) de 10% a 30% en peso de tensioactivo; y

(c) de 60% a 90% en peso de disolvente o mezcla de disolventes; y en la que la composición está sustancialmente libre de lípidos, o más preferiblemente no contiene ningún lípido.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende:

- (a) de 2% a 10% en peso del Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable;
- (b) de 10% a 30% en peso de Vitamina E TPGS; y
- (c) de 60% a 90% en peso de una mezcla de agua, propilenglicol y polietilenglicol 400; y

en la que la composición está sustancialmente libre de lípidos, o más preferiblemente no contiene ningún lípido.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende:

- (a) de 2% a 10% en peso del Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable;
 - (b) de 10% a 30% en peso de Vitamina E TPGS; y
 - (c) de 60% a 90% en peso de una mezcla de agua y polietilenglicol 400; y
- en la que la composición está sustancialmente libre de lípidos, o más preferiblemente no contiene ningún lípido.

Otras realizaciones incluyen cualquiera de las anteriores cuatro realizaciones, en las que la composición está (1) sustancialmente libre de propilenglicol o no contiene propilenglicol, y/o (2) está sustancialmente libre de una amina o no contiene una amina.

Un ejemplo de una metodología para la fabricación de las invenciones es como sigue: mezclar disolventes a una temperatura de 40°C - 50°C, añadir el tensioactivo y mezclar. Después añadir la sustancia farmacéutica y mezclar hasta la disolución completa. Añadir el edulcorante disuelto en agua y mezclar. Reducir la temperatura hasta 35-37°C, añadir los aromatizantes y mezclar.

Las formulaciones auto-dispersantes de acuerdo con la presente invención generan soluciones micelares cuando se mezclan con medio acuoso. La formulación puede mezclarse con un medio acuoso tal como agua, zumo de fruta o similares, antes de la ingestión. La formulación puede ingerirse en forma líquida de modo que se mezclará con fluido gástrico, formando una solución micelar in situ. En ciertas circunstancias, el Compuesto (1) puede precipitar de la disolución cuando la formulación se mezcla con fluido gástrico, dando como resultado la formación de una suspensión que tiene una apariencia turbia o "lechosa".

82

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son útiles en el tratamiento de la infección viral por hepatitis C (HCV) y puede administrarse de acuerdo con los protocolos generales que se describen en la patente de EE.UU. 7.585.845. Los médicos expertos pueden seleccionar la administración apropiada para cualquier paciente particular siguiendo las recomendaciones de administración generales encontradas en dicha publicación de patente y usando el juicio médico fundamentado, tomando en consideración la edad, la talla, el estado de salud general, severidad de la afección y otras características del paciente en cuestión que se trate.

Los ejemplos 1-5 describen la preparación de diversas formas cristalinas del Compuesto (1)

Ejemplo 1 – Preparación de forma cristalina tipo A del Compuesto (1)

El Compuesto (1) amorfo (Lote 7, 13,80 g) se añadió a un matraz de tres bocas de 1000 ml. Se añadió al matraz etanol absoluto (248,9 g). Con agitación, se calentó el contenido del matraz a un ritmo de 60 °C/hora hasta llegar a ~ 74 °C (el sólido no se disuelve a 74 °C). A continuación se añadió a la suspensión resultante agua (257,4 g) de manera lineal a lo largo de 4 horas, con agitación y manteniendo la temperatura a 74 °C. Cuando se hubo terminado la adición de agua, se redujo linealmente la temperatura hasta la temperatura ambiente a un ritmo de 8 °C/hora, y después se mantuvo a temperatura ambiente durante 6 horas, con agitación. Se separó por filtración el sólido resultante, y se lavó con 50 ml de mezcla EtOH/agua 1/1 (peso/peso). Se secaron los sólidos húmedos en el embudo durante 30 minutos extrayendo el N₂ a través de la torta. (el análisis XRPD de esta muestra indica que el difractograma es similar al del solvato de EtOH). A continuación se secaron los sólidos a 65-70 °C bajo vacío (P = 635 mm Hg) y una pequeña corriente de nitrógeno durante 1,5 horas. Mediante XPRD se confirmó que el sólido resultante (12,6 g, rendimiento corregido 95,5 %) era Compuesto (1) de tipo A.

Ejemplo 2 - Preparación de la sal sódica de Compuesto (1) - Método 1

Se añadieron a un vial 2,1 g de sal sódica amorfa de Compuesto (1) y 8,90 g de acetona, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separaron por filtración las aguas madres de la suspensión, y los sólidos resultantes se secaron

durante 20 minutos con flujo de nitrógeno. Se obtuvieron 1,51 g de sal sódica cristalina de Compuesto (1) en forma de un sólido.

Ejemplo 3 - Preparación de la sal sódica de Compuesto (1) - Método 2

5

Se añadieron a un reactor de 250 ml 15,6 g de Compuesto (1) tipo A, 175 ml de acetona y 3,6 ml de agua, y se calentó a 53 °C para disolver el sólido. Se añadieron al reactor 900 µl de NaOH 10,0 N, y se sembró la disolución con tipo A. Se agitó a 53 °C durante 10 minutos la disolución sembrada. Se añadió una segunda porción de 900 µl de NaOH 10,0 N, y se agitó el conjunto a 53 °C durante 30 minutos, en el transcurso de los cuales se formó una suspensión. Se enfrió la suspensión hasta 19 °C a un ritmo de enfriamiento de 15 °C por hora, y se mantuvo durante una noche a 19 °C. Se filtró la suspensión finalmente resultante, y el sólido húmedo se lavó con 15 ml de acetona. Se secó el sólido durante 1 hora a 52 °C en vacío, con una corriente de nitrógeno, y después se expuso el sólido al aire del laboratorio durante una hora. Se obtuvieron 12,1 g de sal sódica de Compuesto (1) como sólido cristalino.

Ejemplo 4 - Preparación de la sal sódica de Compuesto (1) - Método 3

20

Se cargaron en un reactor 25,4 kg de Compuesto (1) amorfo, 228 L de THF y 11,1 kg de NaOH (aq) al 10% en peso. Se mezclaron los componentes a 25 °C para disolver todo el sólido. Se filtró la disolución resultante, y se lavaron el reactor y el filtro con 23 L de THF. Se eliminaron 180 L de disolvente por medio de destilación atmosférica a 65 °C. Se añadieron 195 L de MIBK y se eliminaron 166 L de disolvente mediante destilación a vacío a ~ 44 °C. Se añadieron de nuevo al reactor 161 L de MIBK y 0,41 kg de agua, y se calentó su contenido a 70 °C. Se añadieron 255 g de semillas de la sal de sodio del Compuesto (1) a 70 grados C y se añadieron 1,42 L de agua en 1,5 horas. Después de añadido el agua, se mantuvo la suspensión a 70 °C durante 45 minutos, y después se enfrió hasta 45 °C en el transcurso de 1 hora. Se filtró la suspensión resultante, y se lavó con 64 L de MIBK que contenía ~0,8% en peso de agua. Se secó a 55 °C la torta húmeda para proporcionar ~ 25 Kg de sal sódica cristalina de Compuesto (1).

Ejemplo 5 - Preparación de la sal sódica de Compuesto (1) - Método 4

- Se añadieron a un reactor 2,00 g de Compuesto (1) amorfo, 9,96 g de THF y 0,11 g de agua, y se agitó a temperatura ambiente para disolver el sólido. Se añadieron gota a gota 0,820 ml de NaOEt al 21% en peso en etanol, mientras se agitaba la disolución, para obtener la disolución A. Se añadieron a un segundo reactor
- 5 15,9 g de n-BuAc y 160 µl de agua, y se calentaron a 65 °C (disolución B). Se añadieron 2,56 g de disolución A a la disolución B, a 65 °C, y se sembró la mezcla resultante con 40 mg de siembra de sal sódica de Compuesto (1). Se dejó envejecer la mezcla sembrada a 65 °C durante 45 minutos. Se añadieron 2,56 g de disolución B a la disolución A y se envejeció durante 45 minutos, en cuatro intervalos separados.
- 10 Después de la última adición y envejecimiento, se enfrió la suspensión a 50 °C en el transcurso de 1 hora, y se filtró. Se lavó la torta húmeda con 6 ml de n-BuAc que contenía 0,5% en peso de agua. El sólido final se secó a 50 °C en vacío con una pequeña corriente de nitrógeno. Se obtuvo sal sódica de Compuesto (1) como un sólido cristalino.
- 15 El siguiente ejemplo proporciona otros ejemplos de formulaciones farmacéuticas de la presente invención.

Ejemplo 6: Composiciones farmacéuticas de sal de sodio del Compuesto (1).

- Se mezclaron los siguientes ingredientes en la Tabla IV, V, VI, VII, VIII y IX
- 20 para formar una formulación líquida.

Tabla IV: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) que comprenden diferentes cargas de fármaco

Ingrediente	F325 % p/p	F324 % p/p	F145 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	2,2	4,4	6,3
Polietilenglicol 400	36,5	34,3	42,7
Propilenglicol	5,4	5,4	7,2
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	29,6	29,6	26,8
Agua purificada	22,4	22,4	13,4
Sucralosa	1,9	1,9	1,8
Caramelo de mantequilla	2,0	2,0	0,9
Menta de mantequilla	-	-	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0

Tabla V: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) comprendiendo diferentes relaciones de Vitamina E TPGS frente a DS

Ingrediente	F296 % p/p	F145 % p/p	F331 % p/p	F355 % p/p	F332 % p/p	F333 % p/p	F334 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	2,2	6,3	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Polietilenglicol 400	56,1	42,7	45,9	50,4	54,9	57,6	59,4
Propilenglicol	7,1	7,2	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	17,7	26,8	18,0	13,5	9,0	6,3	4,5
Agua purificada	13,3	13,4	22,4	22,4	22,4	22,4	22,4
Sucralosa	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Mantequilla de menta	0,9	0,9	-	-	-	-	-
Caramelo de mantequilla	0,9	0,9	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0	100,0	100	100	100,0	100,0
dispersión 25x en fluido gástrico (pH 1,2)	Claro	Claro	Claro	Claro	Ligeramente turbio	Ligeramente turbio	Turbio

24

Tabla VI: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) que comprenden diferentes combinaciones de disolventes

Ingrediente	F305 % p/p	F304 % p/p	F327 g/% p/p	F336 g% p/p	F299 g% p/p	F326 % p/p	F213 % p/p	F212 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	2,2	2,2	2,2	4,4	4,4	4,4	6,3	6,3
Polietilenglicol 400	45,1	42,4	40,8	39,7	43,0	38,5	23,1	32,0
Propilenglicol	-	6,0	7,1	-	5,7	7,1	26,8	17,9
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	32,2	30,2	28,3	29,6	28,6	28,2	26,8	26,8
Agua purificada	16,1	15,1	18,0	22,4	14,4	17,9	13,4	13,4
Sucralosa	2,2	2,1	1,8	1,9	1,9	1,9	1,8	1,8
Mantequilla de menta	1,1	1,0	0,9	-	1,0	1,0	0,9	0,9
Caramelo de mantequilla	1,1	1,0	0,9	2,0	1,0	1,0	0,9	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

5

10

15

Tabla VII: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) que comprenden bajos niveles de agua

Ingrediente	F343 % p/p	F344 % p/p	F345 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	4,4	4,4	4,4
Polietilenglicol 400	76,3	71,3	66,3
Propilenglicol	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	5	5	10
Agua purificada	5	10	10
Sucralosa	1,9	1,9	1,9
Caramelo de mantequilla	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0	100,0

Tabla VIII: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) que comprenden diferentes tensioactivos

Ingrediente	F170 % p/p	F172 % p/p	F340 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	6	6	6,3
Polietilenglicol 400	49,6	49,6	42,8
Propilenglicol	6,8	6,8	7,1
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	12,8	12,8	-
Cremophor EL	8,5	-	-
Cremophor RH 40	-	8,5	26,8
Agua purificada	12,8	12,8	13,4
Sucralosa	1,7	1,7	1,8
Mantequilla de menta	0,9	0,9	0,9
Caramelo de mantequilla	0,9	0,9	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0

Tabla IX: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) que comprenden aminos

Ingrediente	F383 % p/p	F382 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	4,60	4,60
Polietilenglicol 400	54,6	54,3
Propilenglicol	5,4	5,4
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	13,5	13,5
Agua purificada	17,9	17,9
Tris	0,2	0,4
Sucralosa	1,9	1,9
Caramelo de mantequilla	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0

Ejemplo 7: Composiciones farmacéuticas de sal de sodio del Compuesto (1).

5

Se mezclaron los siguientes ingredientes en la Tabla X para formar una formulación líquida.

Una muestra de 10 mL de tales composiciones se dispersó y agitó con 250 mL de fluido gástrico (pH1,2) durante 1 hora. Se midió una muestra de la dispersión resultante tanto por dispersión de luz estática o alternativamente por dispersión de luz dinámica (conocida como espectroscopia de correlación de fotones o PCS). Los resultados de la observación visual y del tamaño de partículas se muestran en la Tabla X.

15

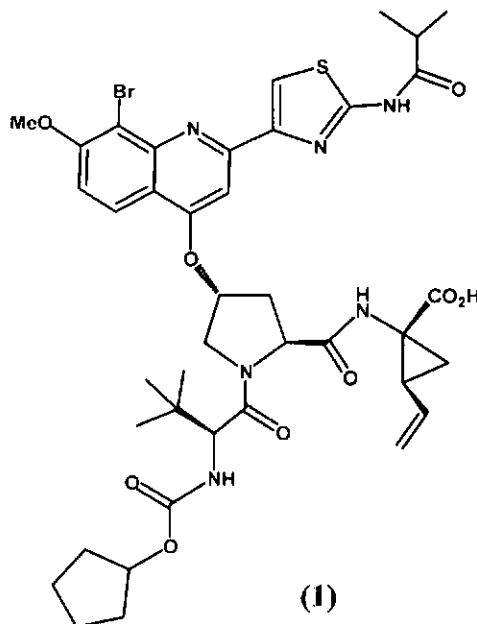
20

Tabla X: Composiciones de la solución oral de sal de sodio del Compuesto (1) comprendiendo diferentes relaciones de Vitamina E TPGS frente a DS

Ingrediente	F331 % p/p	F332 % p/p	F333 % p/p
sal de sodio del Compuesto (1)	4,4	4,4	4,4
Polietilenglicol 400	45,9	54,9	57,6
Propilenglicol	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenglicol de la vitamina E	18,0	9,0	6,3
Agua purificada	22,4	22,4	22,4
Sucralosa	1,9	1,9	1,9
Mantequilla de menta	-	-	-
Caramelo de mantequilla	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100	100,0
dispersión 25x en fluido gástrico (pH 1,2)	Claro	Ligeramente turbio	Ligeramente turbio
Tamaño promedio de partículas medido por dispersión de luz dinámica o PCS	0,064 µm	-	-
Tamaño promedio de partículas (medido por dispersión de luz estática)	-	19,21 µm	16,41 µm

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende:
(a) Compuesto (1), o su sal farmacéuticamente aceptable:



5

- (b) al menos un tensioactivo; y
(c) al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable;
y en el que la composición está sustancialmente libre de lípidos.

- 10 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tensioactivo tiene un equilibrio hidrófilo/lipófilo mayor que 10.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tensioactivo es la Vitamina E TPGS, un aceite de ricino polietoxilado, un aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, un éster graso de polioxietilen-sorbitan, un
15 macroglicérido de caprilcaproilo o sus mezclas.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el disolvente farmacéuticamente aceptable es propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, triacetin, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de
20 propileno, agua, dimetil-acetamida o sus mezclas.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el disolvente es una mezcla de agua, teniendo el polietilenglicol un peso molecular promedio mayor que 300 pero menor que 600 y propilenglicol.
- 5 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica no contiene ningún lípido.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de propilenglicol.
- 10 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica está sustancialmente libre de una amina.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el Compuesto (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables comprenden de 1% a 40% en peso de la composición total.
- 15 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tensioactivo comprende de 2 a 50% en peso de la composición total.
- 20 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el disolvente, o mezcla de disolventes, comprende de 10% a 90% en peso de la composición total.
- 25 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición forma una dispersión clara, ligeramente turbia o translúcida tras su dilución en fluido gástrico simulado.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición forma una dispersión clara tras su dilución en fluido gástrico simulado.
- 30 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación en peso de tensioactivo frente a Compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable es mayor o igual a 1,4.
- 35

AX

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación en peso de tensioactivo frente a Compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable es mayor o igual a 2,7.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

MAR 05 2010

Patent Section
PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

BOEHRINGER INGELHEIM
Attn. Morris, Michael P.
PHARMACEUTICALS, INC.
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

PD

Date of mailing
(day/month/year)

26/02/2010

Applicant's or agent's file reference

09-0484-PCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2009/064908

International filing date
(day/month/year)

18/11/2009

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Saskia Stark

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annex B).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet or sheets containing a complete set of claims in replacement of all the claims previously filed must be submitted.

Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively in Arabic numerals (Section 205(a)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annex B).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet or sheets containing a complete set of claims in replacement of all the claims previously filed must be submitted.

Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively in Arabic numerals (Section 205(a)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 09-0484-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/064908	International filing date (day/month/year) 18/11/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/11/2008
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

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

This International search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the International search was carried out on the basis of:

- ☒ the International application in the language in which it was filed
☐ 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))

b. ☐ This International search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/064908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/08 A61K9/10 A61K47/10 A61K47/14 A61K31/44

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)
A61K

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, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/103996 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LLINA) 2 December 2004 (2004-12-02) page 28, line 12 - page 29, line 3 page 118 claim 40	1-4, 6-8
A	US 2005/267151 A1 (BUSACCA CARL A [US] ET AL BUSACCA CARL ALAN [US] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01) table 1	1-15
A	US 6 268 207 B1 (BAILEY MURRAY D [CA]) 31 July 2001 (2001-07-31) the whole document	1-15

☐ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2010

Date of mailing of the international search report

26/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Sindel, Ulrike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/064908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004103996 A1	02-12-2004	AT 378334 T	15-11-2007
		AU 2004240704 A1	02-12-2004
		BR PI0410456 A	06-06-2006
		CA 2522577 A1	02-12-2004
		CL 11612004 A1	08-04-2005
		CN 1791599 A	21-06-2006
		DE 602004010137 T2	11-09-2008
		DK 1654261 T3	14-01-2008
		EC SP056181 A	19-04-2006
		EP 1654261 A1	10-05-2006
		ES 2297424 T3	01-05-2008
		HR 20080014 T3	29-02-2008
		JP 2006528937 T	28-12-2006
		KR 20060013671 A	13-02-2006
		MX PA05012545 A	08-02-2006
		NZ 544076 A	30-04-2009
		PT 1654261 E	18-01-2008
		US 2005020503 A1	27-01-2005
		UY 28323 A1	31-12-2004
		ZA 200508201 A	28-02-2007
US 2005267151 A1	01-12-2005	US 2009124808 A1	14-05-2009
		US 2009124809 A1	14-05-2009
US 6268207 B1	31-07-2001	US RE40525 E1	30-09-2008
		US 6323180 B1	27-11-2001
		US 6329379 B1	11-12-2001
		US 6329417 B1	11-12-2001
		US 2002016442 A1	07-02-2002
		US 2002037998 A1	28-03-2002

PATENT COOPERATION TREATY

51

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/US2009/064908

International filing date (day/month/year)
18.11.2009

Priority date (day/month/year)
21.11.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/08 A61K9/10 A61K47/10 A61K47/14 A61K31/44

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

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
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Sindel, Ulrike

Telephone No. +49 89 2399-7064



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/064908

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:

SP

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/064908

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>5, 9-15</u>
	No: Claims	<u>1-4, 6-8</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>5, 9-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Item V

1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2004/103996 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE];
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LLINA) 2 December
2004 (2004-12-02)
- D2 US 2005/267151 A1 (BUSACCA CARL A [US] ET AL BUSACCA
CARL ALAN [US] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01)
- D3 US 6 268 207 B1 (BAILEY MURRAY D [CA]) 31 July 2001
(2001-07-31)

2 Novelty

The subject-matter of claims 1-4 and 6-8 is not regarded as new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses already compound (1) and a liquid pharmaceutical composition for the compounds listed (see page 118, cpd. 1055 and page 28). In an aqueous suspension, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents like Tween 80. If desired, certain sweetening and/or flavoring and/or coloring agents may be added (see page 28, line 12 to page 29, line 3). The addition of a lipid was not mentioned. Since emulsifying and suspending agents as well as sweetening, flavoring or coloring agents comprise generally not lipids, the pharmaceutical composition proposed in D1 must be inherently free of lipids.

Hence, the subject-matter of present claims 1-4 and 6-8 is not new.

3 Inventive Step

The subject-matter of claims 5 and 9-15 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT in view of the present prior art.

The problem to be solved is the provision of an alternative pharmaceutical composition comprising compound (1).

The solution provided is a liquid composition comprising a mixture of solvents.

In order to involve an inventive step, comparative tests should show that a liquid composition comprising the mixture of solvents has superior properties to an aqueous composition as proposed in D1.

53

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2009/064908

- 4 Industrial applicability
The subject matter of claims 1-15 is industrially applicable in the sense of
Article 33(4) PCT.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 09-0484-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/064908	International filing date (day/month/year) 18/11/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/11/2008
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

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

This International search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ 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))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6(b)(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/064908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/08 A61K9/10 A61K47/10 A61K47/14 A61K31/44

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)
A61K

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, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/103996 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LLINA) 2 December 2004 (2004-12-02) page 28, line 12 - page 29, line 3 page 118 claim 40	1-4, 6-8
A	US 2005/267151 A1 (BUSACCA CARL A [US] ET AL BUSACCA CARL ALAN [US] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01) table 1	1-15
A	US 6 268 207 B1 (BAILEY MURRAY D [CA]) 31 July 2001 (2001-07-31) the whole document	1-15

☐ 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

17 February 2010

Date of mailing of the international search report

26/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Sindel, Ulrike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/064908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004103996	A1	02-12-2004	AT 378334 T 15-11-2007
		AU 2004240704 A1	02-12-2004
		BR PI0410456 A	06-06-2006
		CA 2522577 A1	02-12-2004
		CL 11612004 A1	08-04-2005
		CN 1791599 A	21-06-2006
		DE 602004010137 T2	11-09-2008
		DK 1654261 T3	14-01-2008
		EC SP056181 A	19-04-2006
		EP 1654261 A1	10-05-2006
		ES 2297424 T3	01-05-2008
		HR 20080014 T3	29-02-2008
		JP 2006528937 T	28-12-2006
		KR 20060013671 A	13-02-2006
		MX PA05012545 A	08-02-2006
		NZ 544076 A	30-04-2009
		PT 1654261 E	18-01-2008
		US 2005020503 A1	27-01-2005
		UY 28323 A1	31-12-2004
		ZA 200508201 A	28-02-2007
US 2005267151	A1	01-12-2005	US 2009124808 A1 14-05-2009
			US 2009124809 A1 14-05-2009
US 6268207	B1	31-07-2001	US RE40525 E1 30-09-2008
			US 6323180 B1 27-11-2001
			US 6329379 B1 11-12-2001
			US 6329417 B1 11-12-2001
			US 2002016442 A1 07-02-2002
			US 2002037998 A1 28-03-2002



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-063891- -00000-0000

Fecha: 2011-05-24 13:51:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art. 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOHERINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

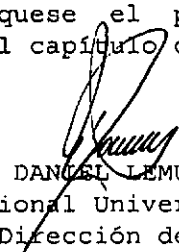
REFERENCIA	Radicación No.	11 63891
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/064908
	Fecha inicio fase nacional	21/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	010952

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. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

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.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 JUL. 2011
adpall

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOHERINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	11 63891
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/064908
	Fecha inicio fase nacional	21/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	010951

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

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

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


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 JUL. 2011
adpall