



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No 04-88288

54 TITULO Composiciones Farmaceuticas para inhibidores
de Proteasa viral de la Hepatitis C

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71 SOLICITANTE Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals

DOMICILIO Ridgebury road, Connecticut, Estados Unidos A

74 APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. #438 D19 de USAGUEN

22 BOGOTA, D C, 30 de Agosto 2004
202099

(FORMA P-10)

SS



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación04000206 00000000

Folios217

Fecha (RUB)2004-09-07 17:13:25

3

Trámite011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 LICITANTE (71)		IDENTIFICACIÓN	
NombreBOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC		CC	☐ NIT ☐
sociedad constituida y existente bajo las leyes del estado de Delaware Estados Unidos de América		CE	☐ Otro ☐
Dirección900 Ridgebury Road P O Box 368 Ridgefield Co necticut 06877-0368 Estados Unidos de América		Cual_____	
DomicilioRidgefield Connecticut Estados Unidos de América		Número_____	
3 REPRESENTANTE APODERADO		IDENTIFICACIÓN	
NombreEMILIO FERRERO		CC	☒ NIT ☐
DirecciónCarrera 4 No 72-35		CE	☐ Otro ☐
Teléfono347 36 11		Cual_____	
Fax211 86 50		Número438 019 T P 31 929	
E-mailclientes@camyp.com			
DomicilioBogotá Colombia			
4 INVENTOR (ES) (72)			
1 Shirlyn CHEN Boehringer Ingelheim Corp 900 Ridgebury Road P O Box 368 Connecticut 06877-0368 Estados Unidos de América		2 Xiaohui MEI Boehringer Ingelheim Corp 900 Ridgebury Road P O Box 368 Connecticut 06877-0368 Estados Unidos de América	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/US03/03380</u> Fecha <u>5 de Febrero de 2003</u> Publicación Internacional No <u>WO 03/066103 A1</u> Fecha <u>14 de Agosto de 2003</u>			
6 Título (54) <u>COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA INHIBIDORES DE PROTEASA VIRAL DE LA HEPATITIS C</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 47/18</u>			
8			
Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>7 de Febrero de 2002</u>	<u>60/355,694</u>
9 Comprobante de pago No <u>04 – 68 244</u> Fecha <u>30 de Agosto de 2004</u>			

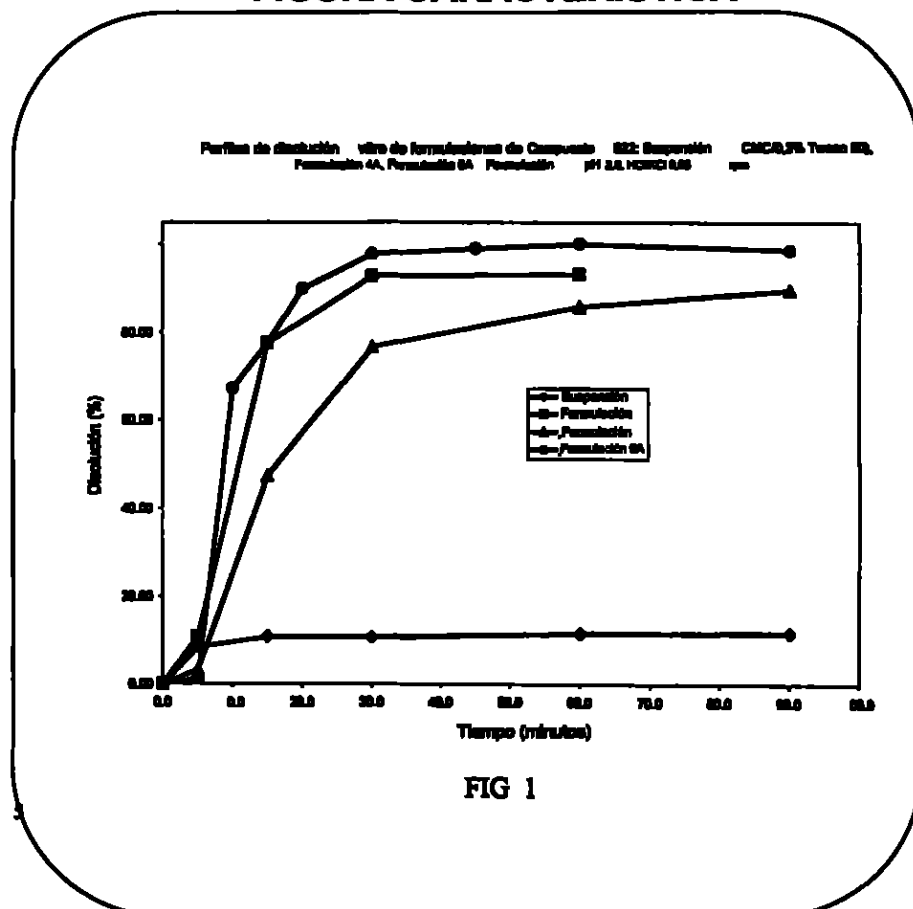
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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 efectuado por la IPEA
- ☒ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

PRP

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEYI (we) the undersigned/Y (nosotros) bajo firmad (s)
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INCf/d mclidad (s) 900 Ridgebury Road
Ridgefield Connecticut 06877 United

States of America

po l prese te mbrn los GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO tpa. 831, EMILIO FERRERO tpa. 31929 y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 domiciliados la Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá Colombia, bed cimiento lo disp esto l parágrafo l d l Articul 543 d l Código d Comerci l primero como principal y los d más como suple tes rd n, como ls (estros) repres ta tes todos los asu tos de prople d industrial co facult d para recibir notificaci nes y mbrar pod rados j diciales extra) diciales. El prime represe tant pl te reemplazará l prin lpal caso d usencia impedim to temporal definitivo d aquél. La misma regla plicará cuand l segund represe t te ple te h y d reemplaza l prim ro l tercero l segundo E tale casos l represe ta te pri cipal l primero segund suple te, caso ambos declarará Intenció l jerce la repres tació medi te declaració te tical po N tari Público C l mbia, po Not ri otro F nclonari Público Cónsul d C l mbia, l tra jero y si se tratare d impedim to co l certificad esp cti Si alguno d los brados faltare d fi lti me te l ig l te tom rá l ga Cuand cesare l seh la impedim to d l represe ta te pri lpal d prim ro segund supl tes en su caso podrán ejerce la repres tación, rd n, no tros segé l caso as mlé d la po l solo he ho d ejerce la, cesad ese m me to l ej rcicio d la repres tació po l prim ro segund t rce suplente su caso

Ad má co fi ro (co ferimos) p d los bogados rr b mbrados para bte l protecció d ml (est a) prople d industrial y co t l competenci deale l, y fecto to lzo (mos) los dichos pod rad para q me (nos) represe te at cualesq lera tid des perso as j rza no jurisdicción, especialm te ante las d l rd admli istrativo co tencioso-admini istrativo y judicial, así como lo tribu les d rbitram to tod lo concierne t los sigul tes asu tos) Obtenció d pate tes d l vención, ad los d tilidad y diseños ind trialas l registro d marcas d fá bica, colecti as d fensi as d servici lemas com rciales mbre comerciales nseñas ried des getale y d nominaci nes d origen, su re ov ción, traspa so cambio d mbre d mclido cancelació vol t ria, y l registro d licencias d uso d esos d rechos b) Las acciones d competencia deale l, protecció d l consumid posiciones bservaci es, ca celació dmi istrativa y judi lal, lid d medidas telares, concasi d lice cias la t tel l protecció d secretos industri les y ge ral los j lioes cl lles, penales admli istrati os co t ncioso-admini istrativos relacionados co estos derechos accio es y procesos q promo m se os prom ev Y para q en todos los asu tos arriba d terminados pued us ltu este ma d to ransigr concili dmiti los hechos d l proceso deasli cancelar recibi ren nciar y ratificar los actos d age te ficiosos

I d compli nce with the te ms f paragrafi lat f rti l 543 f th C mmercial Cod d hereby ppol t GERMAN CAVELIER, pa. 832, GONZALO PERDOMO, tpa. 831 EMILIO FERRERO tpa. 31929 nd LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 d mclied t Carrera 4 N° 72-35 Bogotá, C lombia, the first as principal and th others as lternates, i the orde f h i ppol tm t, as ou represe t ti es for il indus ri l property matters w th f culty to receive notifi tions and t ppol t ttorneys in nd out f Court The first lt mate hall replace tl principal i case f his bsence f t mporal defl itive impedims t lh sam rul will pply whe th second alternate represe tive la t replace th first ne, whe th third is to repl ce the first or second altern tes i th i turn, or both f them second l su h cases th principal represe t tive or the first second alt rnates in th i turn both f them hall t t th lr inte ti not t act as represe t tives throug decla tion give before N t ry Public in C l mbia, before N tary or oti Publ Offi lal Colombia Co sul broad d l ase f impedim t, th ppropi te certificate hall suffice lf any f the ppoi tes w to be d fi lti ly bs t, th foll wing i rnat hall k hl place Whe the bsence impedim t f th prin lal represe t ti or f the first second lternate i the t ceases th repres tati ca b take gal l r th l seq ce by th p lncipal, th first or seco d alternate d pendig w and th m re fact its exercise will suffice Th xercise f l represe t ti by the first second or third lternates i tl i t rn hall end t ch time

I ddition, w gr t Pow f Attorney l favo f he bo e-med att rn ya-at-l w so th t they may btal the protecti f my () ind trial prop rty nd gainst th fal competiti fo which purpose l (w) l rize the said ttorneys t represe t me () before any thortities perso with or without jurisdiction, specially thos administ t administrative co tentionous nd j dicial, as well as bef re Arbitrati Court, i all matters co cerni g the following a) Obtal me t f pate ts, tility mod ls and ind stri l designs, th registrati f trad marks collective, d fensive nd a service m los, slogans, commercial mea, trad mbl ms, veget l ri ties nd d nominations f origin, its renew l, assignm t ha ge f nam d mclie l tary cancell tion, nd tl registratio f licenses f f the bove rights, b) A ti ns f nd l competiti n, protection in the commerca l relations bserva l ns admli istrati os co tencioso-admini istrativo y judicial, así como lo tribu les d rbitram to tod lo concierne t los sigul tes asu tos) Obtenció d pate tes d l vención, ad los d tilidad y diseños ind trialas l registro d marcas d fá bica, colecti as d fensi as d servici lemas com rciales mbre comerciales nseñas ried des getale y d nominaci nes d origen, su re ov ción, traspa so cambio d mbre d mclido cancelació vol t ria, y l registro d licencias d uso d esos d rechos b) Las acciones d competencia deale l, protecció d l consumid posiciones bservaci es, ca celació dmi istrativa y judi lal, lid d medidas telares, concasi d lice cias la t tel l protecció d secretos industri les y ge ral los j lioes cl lles, penales admli istrati os co t ncioso-admini istrativos relacionados co estos derechos accio es y procesos q promo m se os prom ev Y para q en todos los asu tos arriba d terminados pued us ltu este ma d to ransigr concili dmiti los hechos d l proceso deasli cancelar recibi ren nciar y ratificar los actos d age te ficiosos

CARLO MENDEZ RAJAS
NOT R O (E)

Give and signed this/Dado y firmad hoy 29th

d y of A g t, 1996

l / Ridgefield, Connecticut USA

Signat re D R b t P Raymond Firma

Chi f P t nt Cu l

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc

96912
ANA MARIA SALY TI
TRANSDUCTORA E I LINGUETRA GIGUAL
INGL ITALIANO ESPAÑOL
TEL. No 155 M JUSTICIA

CAVELIER ABOGADOS
WIPODERE-3 (MINUTAN 121126 USA)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 29 días del mes de AGOSTO de 19 96
 el Notario Público de Connecticut, EE UU
 compareció (ron) personalmente Dr Robert P Raymond

quien (es) leyó el contenido y me constó que es (es) ()
 persona () física () jurídica () que precede y que (es)
 () capaz para otorgarlo

MARY ELLEN M DEVLIN
 NOTARY PUBLIC
 MY COMMISSION EXPIRES OCT 31 2000

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El día 29 de Agosto de 19 96
 compareció (ron) ante mí
Dr Robert P Raymond

quien (es) como persona () física () firma () este documento
 representando a la Sociedad / Compañía
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC

Certifico

que los siguientes documentos

ESCRITURA DE LA SOCIEDAD ESTATUTOS Y VARIOS
 RESOLUCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA BIL 071
 de fecha 29 de noviembre de 1984

2 Q dichos documentos prueban lo siguiente

2.1 Q BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC
 es una Sociedad / Compañía legalmente constituida y existe
 de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

2.2 Q la dirección de dicha Sociedad / Compañía es
900 Ridgebury Road Ridgefield Connecticut
06877 Estados Unidos de América

2.3 Q el objeto de la Sociedad / Compañía es el que se indica en el
 poder constituido y en el documento de la
 Sociedad / Compañía.

2.4 Q (los) Sr (s) DR ROBERT P RAYMOND

está (n) autorizado (s) para otorgar el presente Poder

Ciudad Ridgefield

Estado Connecticut EE UU

Hoy 29 de Agosto de 19 96

Notario Público / Notary Public

Leído (n) el presente instrumento se firmó y se selló

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 29 day of August 19 96
 before me Notary Public of Connecticut, USA
 personally appeared Dr Robert P Raymond

whom I know and know to be the person (s) who
 executed that foregoing document and who has (has) legal
 capacity to execute it

Mary Ellen M Devlin
 Mary Ellen M Devlin
 My Commission Expires 10/31/2000

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 29 day of August 19 96
 appeared before me
Dr. Robert P. Raymond

whom I know personally and who (whom) signed this document as
 representative(s) of the Corporation / Company
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC

I certify

that I have seen the following documents

Corporate Charter By Laws and valid
dated November 29 1984

2 That the above documents duly prove the following:

2.1 That BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC
 is a Corporation / Company legally constituted and
 exists in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America

2.2 That the address of said Corporation / Company is
900 Ridgebury Road Ridgefield Connecticut
06877 United States of America

2.3 That the purpose (purposes) which the present Power of
 Attorney is granted in connection with the Corporation /
 Company set forth in the Charter of the said
 Corporation / Company

2.4 That M (Messrs.) Dr. Robert P. Raymond

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney

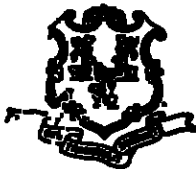
City Ridgefield

State Connecticut USA

This 29th day of Aug 19 96

Mary Ellen M Devlin
 MARY ELLEN M DEVLIN
 NOTARY PUBLIC
 MY COMMISSION EXPIRES OCT 31 2000

Document is filed with the said



STATE OF CONNECTICUT
COUNTY OF FAIRFIELD

RIDGEFIELD

4

I Barbara Serfilippi, Clerk of the Town of Ridgefield

in said County do hereby certify that Mary Ellen M Devlin
by and before whom the foregoing (or annexed) acknowledgment was taken was at the time of taking the same
a duly public (or other officer) residing (or authorized to act) in said County and was authorized by the laws
of said State to take and certify acknowledgments in said State, and, further that I believe that the signature to
the certificate of acknowledgment is genuine

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed the seal of the State and Town this

29th day of August 19 96

76912
ANNA MARIA SALVATI
TRANSDUCTORA E I T T E T E FICIAL
ABOL'Z ITALIANO ESP ROL
REG. No 188 M JUST CA

Barbara Serfilippi
Town Clerk

FOR 222

(0404/07/T/Rev 11 92)

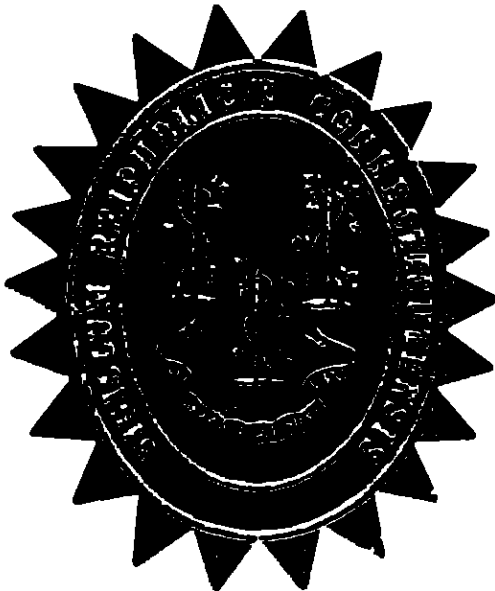
STATE OF CONNECTICUT
OFFICE OF THE SECRETARY OF THE STATE

I MILES S RAPOPORT Secretary of the State of Connecticut
I keeper of the seal thereof

DO HEREBY CERTIFY that BARBARA SERFILIPPI was duly elected or
appointed to the office of TOWN CLERK for the town of RIDGEFIELD in
the County of FAIRFIELD in said State for the term of JANUARY 1,
1996 to JANUARY 5, 1998

and that to his/her acts and
attestations as such full faith and
credit are and ought to be given in and
out of Court

In Testimony Whereof I have hereunto
set my hand and affixed the Great Seal
of the State of Connecticut at
Hartford on August 30, 1996



Miles S Rapoport
Secretary of the State

06 SET 2004

B N EZ B JAS
NO 10(E)

76912

ANNA MARIA A T
TRANSDUCTORA E I T T E T E FICIAL
ABOL'Z ITALIANO ESP ROL
REG. No 188 M JUST CA

No 1156

El suscrito Consul de Colombia en Boston MA Estados Unidos vistos los documentos presentados

CERTIFICA

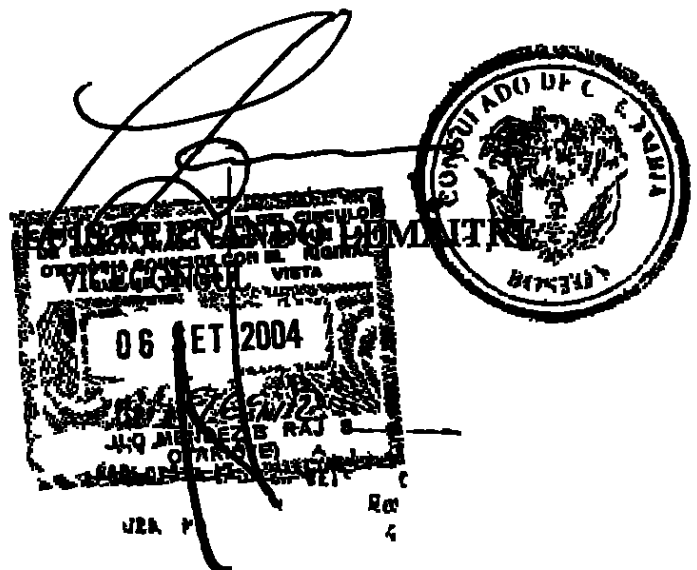
Que el señor(a) **MILES S RAPOPORT** quien autentico la firma de **BARBARA SERFILIPPI** secretario de la ciudad de Ridgefield Connecticut, en el documento adjunto ejercia en la fecha alli indicada las funciones de **SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE CONNECTICUT USA** y su firma y sello son los que acostumbra a usar en sus actos oficiales Que la compania **BOEHRINGER INGELHEIM FARMACEUTICALS INC** con domicilio principal en la ciudad de **RIDGEFIELD CONNECTICUT** es sociedad constituida bajo las leyes del estado de **DELAWARE** Estados Unidos y tienen y ejerce su objeto social conforme a las leyes de ese pais Que el senor **ROBERT P RAYMOND** en su calidad de **CONSEJERO JEFE DE PATENTES** de dicha compania esta debidamente autorizado para otorgar este poder a nombre de estas companias y para los fines y propositos alli expresados

La presente certificacion se expide en cumplimiento del articulo 480 del Código de Comercio

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento

Esta certificacion se expide en Boston a los 13 dias del mes de Septiembre de 1996

Pagado Impuesto de Timbre US\$56 00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2625 K9

1996 SET 25 A H 45

COPIA FIRMADA
DOCUMENTO DE
ASESORACION INTERNA

FE DE LEGITIMACIONES
SIN FE DE BO DIF

06 SET 2004
FAM B

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
1996 SET 24 A H 45
DEFE DE LEGITIMACIONES
SANTAFE DE B. INT. D. J.

IN TERCIO DE RELACIONES
EXTERIORES
1996 SET 24 A H 45
COPIA FIRMADA
DOCUMENTO DE
ASESORACION INTERNA

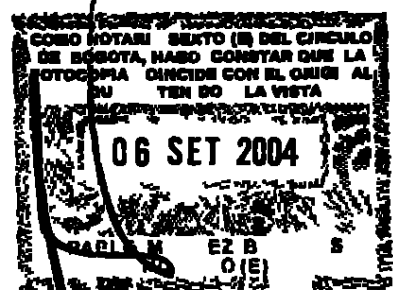
CERTIFICACION NOTARIAL Y AUTENTICACION CONSULAR

- 1 E nece ri l legaliz ación con certificado n tar al El N tar o Publico deb certificar
- 11 Que la compañía está legalmente constituida y ctualmente xi tent
- 12 Su domicilio
- 13 Que el propó to del pode stá incluido en el objeto social de la compañía
- 14 Que el poderdante está utorizado para dar el poder en nombr de l compañía
- 2 Lo documentos qu l y que muestra le al Not Publi co par prob los puntos anteriores d be t expres dos e el Certificado Notar l co fech y o igen
- 21 R pecto l p ntos 11 12 y 13 ugerum fe irse lo artícul s de co istitución n f ch y lugar de torgam nto y
- 22 P a el pu to 14 sugerimos mencion la e olución d l Junt Directiva o lo estatuto segun los cu le l persona que oto g el pode está utorizada para llo
- 3 En egu d el Seño Cón ul de Colomb d b utentic la firm del N t rio Publico

NOTARIAL CERTIFICATION AND CONSULAR AUTENTIFICATION

- 1 Not ri l legalization i necessary Th Notary Publi mu t certify
- 11 That the company is legally constituted and presently eistent
- 12 Its place of business
- 13 That the purpose of the Power-of-Attorne is included in the ctivities of the company
- 14 Th t the grantor s empowered to give the Power of Attorney n the name of the company h represent
- 2 The document which the Not ry Publ ch d before h m to prove the above poi ts m t be li ted by him in th Notarial Certificate w th dated and rigin
- 21 I conn ction with poi ts 11 12 d 13 we ugg st referring to the article f ncorpor tion with d te and place of executi n
- 22 For point 14 we suggest to mention the esolution of the Board of Directo and/o the by-laws whereby the person who gr nts tle Power of Attorney has been authorized to g ve t
- 3 Then the Colomb n Consul must l galiz the s gnature of the Not y Publi c

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO Según l artícul 259 del C de P C el Señor Cón ul debe u enti l última precedente utenticació



7

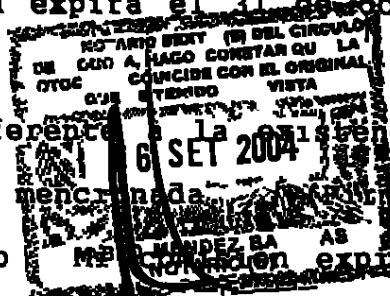
TRADUCCION OFICIAL No 96912 de un documento escrito en ingles el cual para su identificacion se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente Esta Traduccion ha sido preparada por Ana Maria Salvetti Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia colombiano mediante Resolución No 158 de 1991

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuacion de un poder escrito en ingles y espanol otorgado por la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC a favor de Germán CAVELIER Gonzalo PERDOMO Emilio FERRERO y Lu Clemencia de PAEZ)

Dado y firmado el 29 de agosto de 1996 en Ridgefield Connecticut EE UU (Firmado) ilegible Robert P Raymond Principal Asesor de Patentes Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc

(en ingles y espanol) CERTIFICACION NOTARIAL (INDIVIDUO) referente a la firma que antecede (Firmado) Mary-Ellen M Devlin Notario Publico Mi comision expira el 31 de octubre del 2000 Sello seco del Notario

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD) referente a la existencia y representacion de la sociedad mencionada (Firmado) Mary-Ellen M Devlin Notario Publico Mi comision expira el 31 de octubre del 2000 Sello seco del Notario



ESTADO DE CONNECTICUT

CONDADO DE FAIRFIELD ss RIDGEFIELD

Yo Barbara Serfilppi Escribano de la Poblacion de

Ridgefield en dicho Condado por medio del presente certificado que Mary Ellen M Devlin por y ante quien el anterior reconocimiento (o adjunto) fue tomado era al momento de tomarlo un Notario Publico (u otro funcionario) domiciliado (o autorizado para actuar) en dicho Condado y que estaba autorizado por las leyes de dicho Estado para tomar y certificar reconocimientos en dicho Estado y ademas que creo que la firma que aparece en el certificado de reconocimiento es autentica

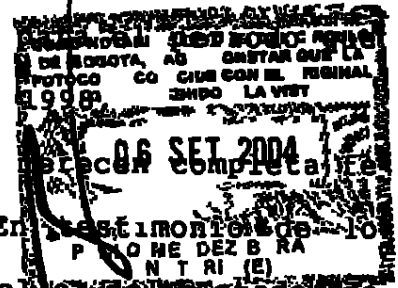
En Testimonio de lo Cual he firmado y estampado del sello del Estado y Poblacion hoy 29 de agosto de 1996 (Firmado)
Barbara Serfilippi Escribano

(0404/07/T/Rev 11 92)

ESTADO DE CONNECTICUT

OFICINA DEL SECRETARIO DEL ESTADO

Yo Miles S Rapoport Secretario del Estado de Connecticut y guardian de su Sello POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO que BARBARA SERFILIPPI fue debidamente elegida o nombrada para el cargo de ESCRIBANO DEL CONDADO para la poblacion de RIDGEFIELD en el Condado de FAIRFIELD en dicho Estado a partir del 1 de enero de 1996 al 5 de enero de 1997 y que sus actos oficiales en calidad de tal Escribano son completos y creditos dentro y fuera de la Corte En Testimonio de lo cual he firmado y estampado el Gran Sello del Estado de Connecticut en Hartford el 30 de agosto de 1996 (Firma facsimilar) Miles S Rapoport Secretario del Estado Adherido se encuentra sello de oblea del Estado de Connecticut Sello seco del Consulado de Colombia en Boston



EE UU

(en español) Certificación No 1156 del 13 de septiembre de 1996 de la firma que antecede por el Consulado de Colombia en Boston Pagados impuesto de timbre y derechos de fondo rotatorio (Firmado) Luis Fernando Lemaitre Consul Sello consular en tinta Certificación No 213241 del 24 de septiembre de 1996 de la firma que antecede por el Ministerio de Relaciones Exteriores (Firmado) Jefe Legal acciones

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me refiero

Santa fe de Bogota 30 de septiembre de 1996

COLO 7612 801 005 5

ams/59 60

Amérame S/ott

1 2 3 4

COMO NOTARIO SEXTO EN AGRADO DE SNTAFR
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QJ 1111 DE

[Signature]

COINCIDE CON LA PEUTST 1 PUN EL (LEA)
EN ESTA NOTARIA

30 SET 1996
SANT F) B

[Signature]

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
26 SET 2004
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
P BLO MENDEZ B
JAS
E DE RC DIA DC
SET 30/12-07
COLOMBIA
LA FUNCION INDI

CAVELIER

OG DO

O

CA

BOGO A 8 COLOMBIA

Senor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

Poderdante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC

Poder conferido el 29 08 96

Yo GERMAN CAVELIER obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929 con todas las facultades que me fueron conferidas

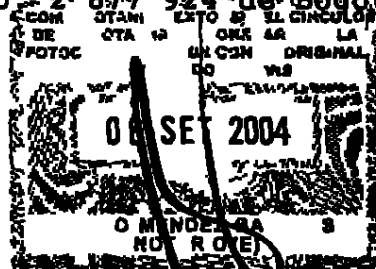
Hago la anterior sustitucion conforme al articulo 66 delCodigo de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Senor Jefe

GERMAN CAVELIER

T P A No 832

C C No 2-87-924 de Bogota



Acepto

EMILIO FERRERO

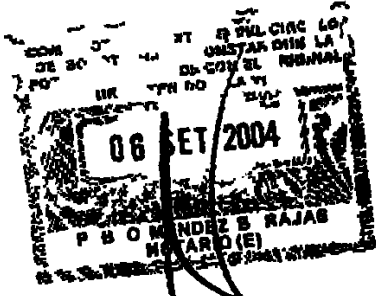
T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquen

NOTA 71 A 75 BOGOTÁ
REC E I TAINF CON
06 SET 1994
A I I I B C 1
P T S S X T D L G B C J

Comparendo 107-1994
[Signature] - *[Signature]*
[Signature] - *[Signature]*
quiter(a) e' u d 278018
2877924
y la) L L I
77802 7777924
d) (S qu
/ () Q
2 cc
1 1

[Signature]



[Signature]



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/066103 A1

(51) International Patent Classification
A61K 47/18, 38/05, 38/06

(74) Agents RAYMOND, Robert, P et al. Boehringer Ingelheim Pharmaceutical Inc. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(21) International Application Number PCT/US03/03380

(22) International Filing Date 5 February 2003 (05.02.2003)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/355,694 7 February 2002 (07.02.2002) US

(71) Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC. [US/US] 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US)

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

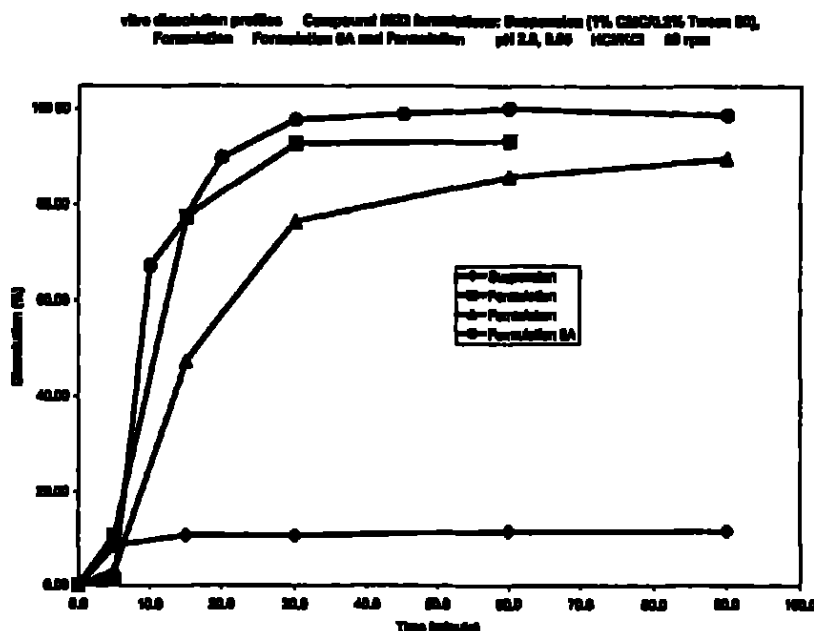
(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,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

(72) Inventors: CHEN, Shiliy, Boehringer Ingelheim Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US); MEI, Xiaohui, Boehringer Ingelheim Corp. 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

Published
with international search report

[Continued on next page]

(54) Title PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR HEPATITIS C VIRAL PROTEASE INHIBITORS



(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutical compositions of hepatitis C viral protease inhibitors having improved bioavailability and methods of using these compositions for inhibiting the replication of the hepatitis C virus (HCV) and for the treatment of an HCV infection. These compositions include co-solvent systems, lipid based systems, solid dispersions and granulations and all comprise the hepatitis C viral protease inhibitor at least one pharmaceutically acceptable carrier and optionally one or more additional ingredients.

WO 03/066103 A1



— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

Pharmaceutical Compositions for Hepatitis C Viral Protease Inhibitors

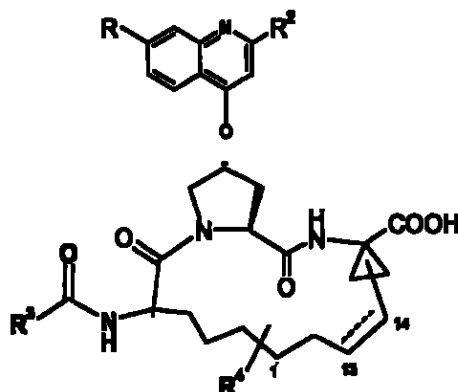
FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates in general to pharmaceutical compositions of hepatitis C viral protease inhibitors having improved bioavailability and methods of using these compositions for inhibiting the replication of the hepatitis C virus (HCV) and for the treatment of an HCV infection.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 It has recently been discovered that certain macrocyclic compounds are potent and specific inhibitors of hepatitis C virus (HCV) protease. In particular, compounds of the following formula I have been found to be an especially potent class of inhibitors against the NS3 serine protease of HCV

15



(I)

wherein.

— designates an optional bond forming a double bond between positions 13 and 14

R¹ is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy C₃₋₆ cycloalkoxy

20 hydroxy or N(R⁵)₂, wherein each R⁵ is independently H, C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl

R² is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ fluoroalkyl C₁₋₆ alkoxy C₃₋₆

cycloalkoxy C₂₋₇ alkoxyalkyl, C_{6 or 10} aryl or Het, where Het is a five-, six-, or seven-membered saturated or unsaturated heterocycle containing from one to four ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur
 said cycloalkyl, aryl or Het being optionally substituted with R⁶
 5 where R⁶ is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy C₃₋₆ cycloalkoxy NO₂,
 N(R⁷)₂, NH-C(O)-R⁷ or NH-C(O)-NH R⁷ where each R⁷ is independently H C₁₋₆ alkyl
 or C₃₋₆ cycloalkyl
 or R⁶ is NH-C(O)-OR⁸ where R⁸ is C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl,

10 R³ is R⁹O- or R⁹NH- where R⁹ is C₁₋₆alkyl or C₃₋₆cycloalkyl,

R⁴ is H or from one to three substituents on any available carbon atom at positions 8 9 10
 11 12, 13 or 14 said substituent independently selected from the group consisting of C₁₋₆
 15 alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy hydroxy halo, amino, oxo, thio or C₁₋₆ thioalkyl,

See Tsantrizos et al. U.S. Application Serial No. 09/760 946 filed on January 16, 2001
 and WO 00/59929 (both Boehringer Ingelheim (Canada), Ltd.) both of which are herein
 incorporated by reference in their entirety and are hereinafter referred to collectively as
 20 "Tsantrizos et al

A structural feature of the compounds of formula I is the presence of the C-terminal
 carboxylic acid functionality which was shown to be responsible not only for the potency
 and reversibility observed for this inhibitor series, but also for the excellent specificity for
 25 HCV protease compared to other serine/cysteine proteases. An HCV serine protease
 inhibitor such as the compounds of formula I would be expected to be an antiviral agent
 acting via a novel mechanism, i.e. blockage of virus-encoded essential function for HCV
 replication. A drug acting through this mechanism should suppress viral replication of all
 HCV genotypes and therefore provide tangible benefits to patients with chronic hepatitis
 30 C

A common problem among protease inhibitors is that these compounds are lipophilic and have low aqueous solubility. Because of the poor aqueous solubility, conventional solid and liquid pharmaceutical preparations containing these inhibitors may not be absorbed by the patient in a satisfactory manner. Of the various factors that can affect the bioavailability of a drug when administered orally (which include aqueous solubility, drug absorption through the gastrointestinal tract, dosage strength and first pass effect), aqueous solubility is often found to be among the most important factors. Poorly water soluble compounds often exhibit either erratic or incomplete absorption in the digestive tract, and thus produce a less than desirable response.

10

The compounds of formula I are zwitterionic and are capable of forming salts with strong acids and bases. Attempts to identify salts of such compounds in solid forms, which would substantially improve aqueous solubility, have not been successful. Various salts of these compounds have been found to be very hygroscopic, reducing the stability of the compounds. In addition, formulations of salts of these compounds generally are prone to precipitation of the parent free-acid in the gastrointestinal tract. Representative compounds of formula I have shown poor bioavailability when administered to animals as an aqueous suspension, suggesting that conventional formulations containing these inhibitors may not be absorbed in a satisfactory manner. Thus, there is a need in the art for pharmaceutical compositions of the formula I compounds having improved bioavailability.

20

Methods of formulating certain lipophilic macrocyclic compounds into pharmaceutical formulations have been previously reported. For example, Cavanak, U.S. Pat. No. 4,388,307 discloses the preparation of emulsified formulations of commercially available cyclosporins, and Hauer et al., U.S. Pat. Nos. 5,342,625 and Meizner et al., WO 93/20833 disclose the preparation of cyclosporin microemulsions and microemulsion pre-concentrates. Komya et al., U.S. Pat. Nos. 5,504,068 further discloses the preparation of an enhanced topical formulations of cyclosporin.

30

Examples of "self-emulsifying" formulations of lipophilic compounds include Lipari et al, WO 96/36316, which discloses a self-emulsifying pre-concentrate comprising a lipophilic compound, d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) and a lipophilic phase. Gao et al. U S Pat. Nos. 6,121,313 discloses a self-emulsifying formulation of a
5 pyranone protease inhibitor comprising the pyranone compound, a mixture of mono- and di- glycerides, one or more solvents and one or more surfactants and Gao et al, U S Pat. No. 6,231,887 B1 discloses a self-emulsifying formulation of a pyranone protease inhibitor comprising the pyranone compound, an amine, one or more solvents and one or more surfactants

10

Yu et. al U S Pat. Nos. 5,360,615 and 5,071,643 disclose the preparation of a solvent system for enhancing the solubility of acidic, basic or amphoteric compounds by partial ionization comprising a mixture of polyethylene glycol, hydroxide or hydrogen ion, and water. Morton et al U S Pat. No. 5,376,688 discloses solutions of acidic, basic or
15 amphoteric pharmaceutical agents comprising the pharmaceutical agent, an ionic species and a solvent system. Bhagwat et. al U S Pat. Nos. 6,056,977 teaches the use of polysaccharide based matrix for sustained release of a sulfonylurea.

Despite these advances, there continues to be a need in the art for oral pharmaceutical compositions of the zwitterionic compounds of formula I having improved bioavailability

20

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

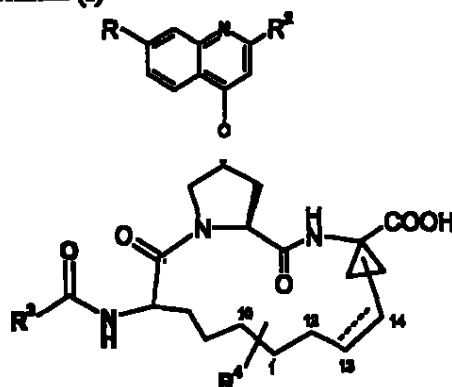
The present invention overcomes the aforementioned problems by providing pharmaceutical compositions of the formula I compounds having improved bioavailability
25 as compared to conventional pharmaceutical formulations. In particular, specific compositions of the present invention have demonstrated excellent in vitro dissolution profiles and have achieved marked increases in bioavailability as compared to conventional pharmaceutical formulations.

30 The pharmaceutical compositions of the present invention cover a wide variety of types of compositions, but all comprise a compound of formula I together with one or more

pharmaceutically acceptable amines. The compositions of the present invention may include one or more additional ingredients depending on the type of composition contemplated, e.g., pharmaceutically acceptable solvents, surfactants, oils, polymers, etc., as will be discussed in more detail below. The present invention is also directed to the methods of manufacturing these compositions, as described hereinafter.

In a general embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention comprises

(a) a compound of formula (I)



(I)

wherein

— designates an optional bond forming a double bond between positions 13 and 14

R¹ is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₆ cycloalkoxy, hydroxy or N(R⁵)₂, wherein each R⁵ is independently H, C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl,

R² is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ thioalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₆ cycloalkoxy, C₂₋₇ alkoxyalkyl, C₆₋₁₀ aryl or Het, wherein Het is a five- six or seven membered saturated or unsaturated heterocycle containing from one to four ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur said cycloalkyl, aryl or Het being optionally substituted with R⁶ wherein R⁶ is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₆ cycloalkoxy, NO₂,

$N(R^7)_2$, $NH-C(O)-R^7$ or $NH-C(O)-NH R^7$ wherein each R^7 is independently H, C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl
or R^6 is $NH-C(O)-OR^8$ wherein R^8 is C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl

5 R^3 is R^9O- or R^9NH- , wherein R^9 is C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl,

R^4 is H or from one to three substituents on any available carbon atom at positions 8, 9 10 11 12, 13 or 14, said substituent independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy hydroxy halo, ammo oxo, thio or C_{1-6} thioalkyl
10 or a tautomer thereof

(b) about 0.1 to 10% by weight of a pharmaceutically acceptable amine or a mixture of pharmaceutically acceptable amines, and

(c) one or more pharmaceutically acceptable oils carriers or hydrophilic solvents

15 and when (c) is one or more pharmaceutically acceptable oils, the pharmaceutical composition further comprises

(d) optionally one or more pharmaceutically acceptable hydrophilic solvents,

(e) optionally one or more pharmaceutically acceptable polymers,

20 and

(f) optionally one or more pharmaceutically acceptable surfactants

and when (c) is one or more pharmaceutically acceptable carriers the pharmaceutical composition further comprises

25 (d) optionally one or more pharmaceutically acceptable surfactants.

Another important aspect of the present invention involves a method of inhibiting the replication of hepatitis C virus by exposing the virus to a hepatitis C viral NS3 protease-inhibiting amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

30

Another important aspect of the present invention involves a method of treating a hepatitis

C viral infection in a mammal by administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

5

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 shows the in-vitro dissolution profiles of three formulations according to the present invention containing tromethamine (SEDDS and solid dispersion) and a comparative formulation without tromethamine (1% CMC/0.2% Tween 80)

10

Figure 2 shows the in vitro dissolution profiles of a wet granulation formulation according to the present invention containing tromethamine and a comparative formulation without tromethamine.

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definition of Terms and Conventions Used

Terms not specifically defined herein should be given the meanings that would be given to them by one of skill in the art in light of the disclosure and the context. As used in the specification, however, unless specified to the contrary, the following terms have the meaning indicated and the following conventions are adhered to.

25

A. Chemical and Pharmaceutical Nomenclature, Terms, and Conventions

In the groups, radicals, or moieties defined below, the number of carbon atoms is often specified preceding the group, for example, C₁₋₆ alkyl means an alkyl group or radical having 1 to 6 carbon atoms. In general, for groups comprising two or more subgroups, the last named group is the radical attachment point, for example, "thioalkyl" means a monovalent radical of the formula HS-Alk. Unless otherwise specified below, conventional definitions of terms control and conventional stable atom valences are presumed and achieved in all formulas and groups.

The term "C₁₋₆ alkyl" as used herein, either alone or in combination with another substituent, means acyclic, straight or branched chain alkyl substituents containing from 1 to six carbon atoms and includes, for example, methyl, ethyl, propyl, butyl, hexyl, 1-methylethyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, and 1,1-dimethylethyl

5

The term "C₃₋₆ cycloalkyl" as used herein, either alone or in combination with another substituent, means a cycloalkyl substituent containing from three to six carbon atoms and includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

10 The term "C₁₋₆ alkoxy" as used herein, either alone or in combination with another substituent, means the substituent C₁₋₆alkyl-O- wherein alkyl is as defined above containing up to six carbon atoms. Alkoxy includes methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, butoxy and 1,1-dimethylethoxy. The latter substituent is known commonly as *tert*-butoxy

15

The term "C₃₋₆ cycloalkoxy" as used herein, either alone or in combination with another substituent, means the substituent C₃₋₆ cycloalkyl-O- containing from 3 to 6 carbon atoms

The term "halo" as used herein means a halogen substituent selected from bromo, chloro,
20 fluoro or iodo

The term "haloalkyl" as used herein means as used herein, either alone or in combination with another substituent, means acyclic, straight or branched chain alkyl substituents having one or more hydrogens substituted for a halogen selected from bromo, chloro,
25 fluoro or iodo.

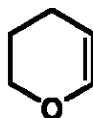
The term "thioalkyl" as used herein means as used herein, either alone or in combination with another substituent, means acyclic, straight or branched chain alkyl substituents containing a thiol (HS) group as a substituent. An example of a thioalkyl group is a thiopropyl, e.g. HS-CH₂CH₂CH₂ is one example of a thiopropyl group
30

The term "C₆ or C₁₀ aryl" as used herein, either alone or in combination with another substituent, means either an aromatic monocyclic system containing 6 carbon atoms or an aromatic bicyclic system containing 10 carbon atoms. For example, aryl includes a phenyl or a naphthyl - ring system.

5

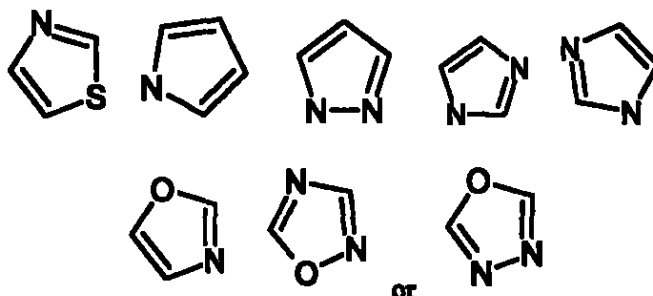
The term "Het" as used herein, either alone or in combination with another substituent, means a monovalent substituent derived by removal of a hydrogen from a five-, six- or seven-membered saturated or unsaturated (including aromatic) heterocycle containing carbon atoms and from one to four ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. Examples of suitable heterocycles include tetrahydrofuran, thiophene, diazepine, isoxazole, piperidine, dioxane, morpholine, pyrimidine or

10



The term "Het" also includes a heterocycle as defined above fused to one or more other cycle be it a heterocycle or any other cycle. One such examples includes thiazolo[4,5-b]-pyridine. Although generally covered under the term "Het" the term "heteroaryl" as used herein precisely defines an unsaturated heterocycle for which the double bonds form an aromatic system. Suitable example of heteroaromatic system include: quinoline, indole, pyridine,

15



20

or

The term "oxo" means the double-bonded group (=O) attached as a substituent.

The term "thio" means the double-bonded group (=S) attached as a substituent.

The term "compounds of the invention" and equivalent expressions, are meant to embrace compounds of Formula (I) as herein described, including the tautomers and isomers

5 thereof, where the context so permits. In general, the compounds of the invention and the formulas designating the compounds of the invention are understood to only include the stable compounds thereof and exclude unstable compounds, even if an unstable compound might be considered to be literally embraced by the compound formula.

10 The term "stable compound" means a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture and formulation into an efficacious pharmaceutical composition. For example, a compound which would have a dangling valency or is a carbocation is not a compound contemplated by the invention.

15 The term "pharmaceutical composition of the invention" and equivalent expressions is meant to embrace all the various types of pharmaceutical compositions as described hereinafter unless it is clear from the context that reference is being made to a particular type of pharmaceutical composition within the scope of the present invention.

20 The term "pharmaceutically acceptable" with respect to a substance as used herein means that substance which is, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and
25 effective for the intended use when the substance is used in a pharmaceutical composition.

The term "semi-solid" means a material that is neither solid (elastic behavior) nor liquid (viscous behavior) and possesses the characteristics of both viscosity and elasticity. Examples of semi-solid materials include gels, ointments, creams, and highly viscous

30 liquids

The term "about" means within 20%, preferably within 10%, and more preferably within 5% of a given value or range. For example, "about 10%" means from 8% to 12%, preferably from 9% to 11% and more preferably from 9.5% to 10.5%. When the term "about" is associated with a range of values, e.g. "about X to Y %" the term "about" is intended to modify both the lower (X) and upper (Y) values of the recited range. For example, 'about 0.1 to 10%' is equivalent to "about 0.1% to about 10%".

All percentages recited for amounts of ingredients in the compositions are percentages by weight with respect to the whole composition.

10

B. Isomer Terms and Conventions

The terms "isomers" or "stereoisomers" mean compounds having the same number and kind of atoms, and hence the same molecular weight, but differing in respect to the arrangement or configuration of the atoms in space. The term includes optical isomers and geometric isomers.

The term "optical isomer" means a stable isomer that has at least one chiral atom or restricted rotation giving rise to perpendicular dissymmetric planes (e.g. certain biphenyls, allenes, and spiro compounds) and can rotate plane-polarized light. Because asymmetric centers and other chemical structure exist in the compounds of formula I which may give rise to optical isomerism, the invention contemplates optical isomers and mixtures thereof. The compounds of formula I include asymmetric carbon atoms and may therefore exist as single stereoisomers, racemates, and as mixtures of enantiomers and diastereomers. Typically such compounds will be prepared as a racemic mixture. If desired, however such compounds can be prepared or isolated as pure optical isomers, i.e., as individual enantiomers or diastereomers, or as stereoisomer-enriched mixtures. Individual stereoisomers of compounds are prepared by synthesis from optically active starting materials containing the desired chiral centers or by preparation of mixtures of enantiomeric products followed by separation, such as conversion to a mixture of diastereomers followed by separation or recrystallization, chromatographic techniques, use of chiral resolving agents, or direct separation of the enantiomers on chiral

30

24

chromatographic columns. Starting compounds of particular stereochemistry are either commercially available or are made by the methods described below and resolved by techniques well known in the art.

- 5 The term "enantiomers" means a pair of optical isomers that are non-superimposable mirror images of each other

The term "diastereoisomers" means optical isomers which are not mirror images of each other

10

The term "racemic mixture" means a mixture containing equal parts of individual enantiomers.

- 15 The term "non-racemic mixture" means a mixture containing unequal parts of individual enantiomers or stereoisomers

- The term 'geometrical isomer' means a stable isomer which results from restricted freedom of rotation about double bonds (e.g. *cis*-2-butene and *trans*-2-butene) or in a cyclic structure (e.g. *cis*-1,3-dichlorocyclobutane and *trans*-1,3-dichlorocyclobutane)
- 20 Because carbon-carbon double (olefinic) bonds, cyclic structures, and the like may be present in the compounds of formula I, the invention contemplates each of the various stable geometric isomers and mixtures thereof resulting from the arrangement of substituents around these double bonds and in these cyclic structures. The substituents and the isomers are designated using the *cis/trans* convention.

25

Some of the compounds of formula I can exist in more than one tautomeric form. As mentioned above, the compounds of formula I include all such tautomers.

- In general, all tautomeric forms and isomeric forms and mixtures thereof, for example,
- 30 individual geometric isomers, stereoisomers, optical isomers or racemic or non racemic mixtures of isomers, of a chemical structure or compound is intended, unless the specific

stereochemistry or isomeric form is specifically indicated in the compound name or structure.

C. Pharmaceutical Administration and Treatment Terms and Conventions

- 5 The term "patient" includes both human and non-human mammals.

The term "therapeutically effective amount" means an amount of a compound according to the invention which, when administered to a patient in need thereof, is sufficient to effect treatment of a hepatitis C viral infection. Such a therapeutically effective amount can be
10 determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to their own knowledge, the prior art, and this disclosure.

The terms "treating" or "treatment" mean the treatment of hepatitis C viral infection in a patient, and include

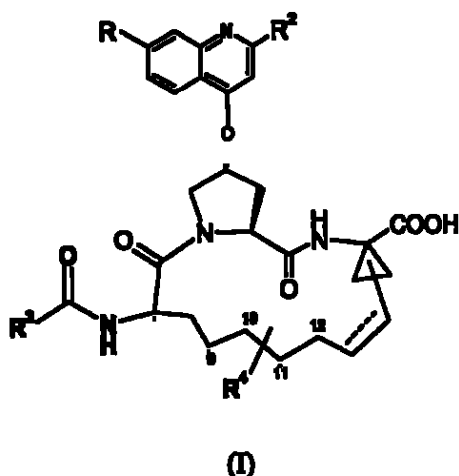
- 15 (i) preventing the hepatitis C viral infection from occurring in a patient, in particular when such patient is predisposed to such disease-state but has not yet been diagnosed as having it;
- (ii) inhibiting or ameliorating the hepatitis C viral infection, i.e. arresting or slowing its development; or
- 20 (iii) relieving the hepatitis C viral infection, i.e. causing regression or cure of the disease-state.

Preferred Embodiments of the Invention

25 I Co-Solvent System

A first embodiment which we refer to herein as the "co-solvent" system is directed to a pharmaceutical composition comprising

- 30 (a) a compound of formula (I)



wherein,

— designates an optional bond forming double bond between positions 13 and 14

- 5 R^1 is H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy C_{3-6} cycloalkoxy hydroxy or $N(R^5)_2$, wherein each R^5 is independently H, C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl
- 10 R^2 is H, halo C_{1-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} thioalkyl C_{1-6} alkoxy C_{3-6} cycloalkoxy C_{2-7} alkoxyalkyl, C_6 or 10 aryl or Het, wherein Het is a five-, six- or seven-membered saturated or unsaturated heterocycle containing from one to four ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur said cycloalkyl, aryl or Het being optionally substituted with R^6
- 15 wherein R^6 is H, halo, C_{1-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy C_{3-6} cycloalkoxy NO_2 , $N(R^7)_2$, $NH-C(O)-R^7$ or $NH-C(O)-NH R^7$ wherein each R^7 is independently H, C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl, or R^6 is $NH-C(O)-OR^8$ wherein R^8 is C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl,
- 20 R^3 is R^9O- or R^9NH wherein R^9 is C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl,

R^4 is H or from one to three substituents on any available carbon atom at positions 8, 9 10 11 12 13 or 14, said substituent independently selected from the group consisting of C_{1-6}

alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy hydroxy halo amino, oxo, thio or C₁₋₆ thioalkyl,

or a tautomer thereof

- 5 (b) about 0.1 to 10% by weight of a pharmaceutically acceptable amine or a mixture of pharmaceutically acceptable amines,
and
(c) one or more pharmaceutically acceptable hydrophilic solvents.

- 10 The amount of the active ingredient (formula (I) compound) that may be present in the co-solvent system composition may vary widely or be adjusted widely depending on the intended route of administration, the potency of the particular active ingredient being used, the severity of the hepatitis C viral infection and the required concentration. In a particular embodiment, the compound of formula (I) is present in the co-solvent system composition
15 in an amount of from about 1% to 50% by weight, preferably from about 5% to 30% by weight, more preferably from about 5% to 15% by weight.

- Pharmaceutically acceptable amines useful in the composition include, for example, C₁₋₆ alkylamine di-(C₁₋₆ alkyl)-amine or tri-(C₁₋₆ alkyl)-amine, wherein one or more alkyl
20 groups thereof may be optionally substituted by one or more hydroxy groups, or C₁₋₆ alkylenediamine, a basic amino acid or choline hydroxide or mixtures thereof. Specific amines include ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane, ethylenediamine or dimethylaminoethanol, or mixtures thereof. A preferred amine is tris(hydroxymethyl)aminomethane (also called "Tris" or
25 "Tromethamine"). The amine is present in an amount of about 0.1 to 10% by weight, more preferably in an amount of from about 0.5% to 7% by weight; even more preferably from about 0.5% to 5% by weight.

- Pharmaceutically acceptable hydrophilic solvents useful in the composition include, for
30 example, propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol (e.g. PEG 400), glycerol, ethanol, dimethyl isosorbide, glycofurol, propylene carbonate, dimethyl

acetamide, water or mixtures thereof; preferably propylene glycol, polyethylene glycol, ethanol, water or mixtures thereof. A preferred solvent is a mixture of propylene glycol, ethanol and water. The amount of solvent(s) in the composition may vary over a wide range and the optimum amount for a particular composition will depend on the type and amount of other ingredients in the composition as can be easily determined by the skilled worker. In general, however, the solvent(s) are present in an amount of from about 40% to 99% by weight, preferably from about 80% to 99% by weight, more preferably from about 80% to 90% by weight.

A particular embodiment of the co-solvent system is directed to a pharmaceutical composition, comprising

- (a) about 5% to 30% by weight of a compound of formula (I)
- (b) about 0.5% to 7% by weight of a pharmaceutically acceptable amine and
- (c) about 40% to 99% by weight of pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent.

A further particular embodiment of the co-solvent system is directed to a pharmaceutical composition, comprising

- (a) about 5% to 15% by weight of a compound of formula (I)
- (b) about 0.5% to 5% by weight of a pharmaceutically acceptable amine and
- (c) about 80% to 99% by weight of pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent.

A further particular embodiment of the co-solvent system is directed to a pharmaceutical composition, comprising

- (a) about 5% to 15% by weight of a compound of formula (I)
- (b) about 0.5% to 5% by weight of tris(hydroxymethyl)aminomethane and
- (c) about 80% to 90% by weight of a mixture of propylene glycol, ethanol and water.

The co-solvent system composition may be prepared in a conventional manner for

example, by dissolving the amine(s) in the pharmaceutically acceptable solvent(s) adding the compound of formula (I) to the resulting solution and then mixing the resulting solution until all or substantially all of the compound of formula I is solubilized in the solution.

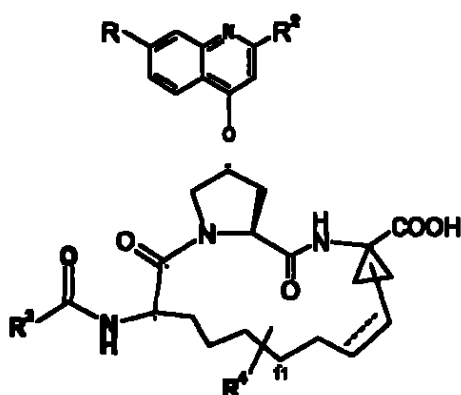
This method of preparing the composition constitutes another aspect of the present

5 invention. The resulting solution is then formulated into the desired dosage form such as topical, parenteral and in particular oral dosage forms

II Lipid-Based System

10 A second embodiment which we refer to herein as the "Lipid-Based System" is directed to a pharmaceutical composition comprising:

(a) a compound of formula (I)



(I)

wherein.

— designates an optional bond forming a double bond between positions 13 and 14

R¹ is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy C₃₋₆

20 cycloalkoxy hydroxy or N(R⁵)₂, wherein each R⁵ is independently H, C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl,

R² is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ thioalkyl, C₁₋₆ alkoxy C₃₋₆

cycloalkoxy C₂₋₇ alkoxyalkyl, C_{6 or 10} aryl or Het, wherein Het is a five-, six- or seven-membered saturated or unsaturated heterocycle containing from one to four ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur

said cycloalkyl, aryl or Het being optionally substituted with R⁶

- 5 wherein R⁶ is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy C₃₋₆ cycloalkoxy NO₂, N(R⁷)₂, NH-C(O)-R⁷ or NH-C(O) NH R⁷ wherein each R⁷ is independently H, C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl,
or R⁶ is NH-C(O)-OR⁸ wherein R⁸ is C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl

10

R³ is R⁹O- or R⁹NH wherein R⁹ is C₁₋₆alkyl or C₃₋₆cycloalkyl

R⁴ is H or from one to three substituents on any available carbon atom at positions 8 9 10 11 12, 13 or 14, said substituent independently selected from the group consisting of C₁₋₆

15

alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy hydroxy halo, amino, oxo, thio or C₁₋₆ thioalkyl

or a tautomer thereof;

- (b) about 0.1 to 10% by weight of a pharmaceutically acceptable amine or a mixture of
20 pharmaceutically acceptable amines,

(c) one or more pharmaceutically acceptable oils

- (d) optionally one or more pharmaceutically acceptable hydrophilic solvents,
25

(e) optionally one or more pharmaceutically acceptable polymers
and

(f) optionally one or more pharmaceutically acceptable surfactants

30

The amount of the active ingredient (formula (I) compound) that may be present in the lipid-based system composition may vary widely or be adjusted widely depending on the

intended route of administration, the potency of the particular active ingredient being used, the severity of the hepatitis C viral infection and the required concentration. In particular embodiment, the compound of formula (I) is present in the lipid based system in an amount of from about 1% to 50% by weight, preferably from about 5% to 30% by weight, more preferably from about 10% to 20% by weight.

Pharmaceutically acceptable amines useful in this composition include the same amines as described above for the "Co-Solvent" system. The amine is present in an amount of about 0.1 to 10% by weight, more preferably in an amount of from about 0.1% to 7% by weight; even more preferably from about 0.1% to 5% by weight.

Pharmaceutically acceptable oils useful in the composition includes a broad spectrum of water immiscible materials such as, for example, medium or long chain mono- di or triglycerides, vegetable oils such as soybean oil, avocado oil, squalene oil, sesame oil, olive oil, canola oil, corn oil, rapeseed oil, safflower oil, and sunflower oil, fish oils, flavored oils, water insoluble vitamins, fatty acids, and mixtures thereof. More preferred oils include mono-, di or triglycerides of caprylic fatty acids mono- di or triglycerides of capric fatty acids, oleic acid, and mixtures thereof. Some preferred oils include those commercially available under the trade names Capmul MCM, Capmul MCM C-8, Capmul MCM C-10, Capmul PG-8, Miglyol 810, Captax 355, Miglyol 812, Captax 200, Myvacet, Myverol 18-92, Maisine, and Arlacel 186. The amount of oil(s) in the composition may vary over a wide range and the optimum amount for a particular composition will depend on the type and amount of other the other ingredients in the composition as can be determined by the skilled pharmaceutical technician. In general, however the pharmaceutically acceptable oil is present in an amount of from about 1% to 99% by weight, more preferably in an amount of from about 20% to 70% by weight.

In certain circumstances, e.g. for the purpose of increasing solubility improving dispersability pharmaceutically acceptable hydrophilic solvents can optionally be used in the composition, which include, for example, propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol (e.g. PEG 400), glycerol, ethanol, dimethyl isosorbide, glycofurol,

propylene carbonate, dimethyl acetamide, water, or mixtures thereof; preferably propylene glycol, polyethylene glycol ethanol, water or mixtures thereof. A preferred solvent is a mixture of propylene glycol, ethanol and water. The amount of solvent in the composition may vary over a wide range and the optimum amount for a particular composition will
5 depend on the type and amount of other the other ingredients in the composition as can be easily determined by the skilled worker. In general, however, the solvent(s) are present in an amount of up to about 70% by weight, preferably from about 10% to 30% by weight.

To adjust the viscosity of the formulations or to improve stability, pharmaceutically
10 acceptable polymers can optionally be used in the composition, which include, for example, polyethylene glycols (e.g. PEG 1000, PEG 1500, PEG 3350, PEG 6000 and PEG 8000), polyvinylpyrrolidones (e.g. Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 25 PF, Kollidon 30 PF, Kollidon 90 PF etc.), polyvinylalcohols, cellulose derivatives (e.g. hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC)), polyacrylates,
15 polymethacrylates, sugars (e.g. lactose), polyols and mixtures thereof. When used in the composition, the pharmaceutically acceptable polymer is preferably present in an amount up to about 50% by weight, preferably about 1 to 20% by weight.

To facilitate self-emulsification, pharmaceutically acceptable surfactants can optionally be
20 used in the composition, which include, for example, vitamin derivatives such as Vitamin E TPGS (d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate), polyoxyl castor oils (e.g. Cremophor EL), polyoxyl hydrogenated castor oils, polysorbates (e.g. Tween 80), peglicol 6-oleate, polyoxyethylene stearates, polyglycolized glycerides (e.g. Gelmac 44/14) or poloxamers (e.g. Pluronic F68), sodium lauryl sulfate and mixtures thereof.
25 Preferred surfactants include Vitamin E TPGS, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil or polyoxyl 35 castor oil, and mixtures thereof.

When used in the composition, the surfactant is preferably present in an amount of up to about 70% by weight, preferably from about 20% to 50% by weight. This type of lipid-
30 based system of the present invention further incorporating a surfactant is generally referred to herein as "self-emulsifying drug delivery system" or SEDDS.

A particular embodiment of the SEDDS composition according to the present invention is directed to a pharmaceutical composition, comprising:

- () about 5% to 30% by weight of a compound of formula (I)
- 5 (b) about 0.1% to 7% by weight of a pharmaceutically acceptable amine;
- (c) about 1% to 99% by weight of a pharmaceutically acceptable oil,
- (d) up to about 70% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent;
- (e) optionally up to about 50% by weight of a pharmaceutically acceptable polymer and
- 10 (f) up to about 70% by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant.

A further particular embodiment of the SEDDS composition according to the present invention is directed to a pharmaceutical composition, comprising:

- 15 () about 10% to 20% by weight of a compound of formula (I);
- (b) about 0.1% to 5% by weight of a pharmaceutically acceptable amine,
- (c) about 20% to 70% by weight of a pharmaceutically acceptable oil,
- (d) about 10% to 30% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent;
- 20 (e) optionally about 1% to 20% by weight of a pharmaceutically acceptable polymer and
- (f) about 20% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant.

A further particular embodiment of the SEDDS composition according to the present invention is directed to a pharmaceutical composition, comprising:

- (a) about 10% to 20% by weight of a compound of formula (I)
- (b) about 0.1% to 5% by weight of *trans*-(hydroxymethyl)ammonomethane
- (c) about 20% to 70% by weight of a mono- or diglyceride of caprylic fatty
- 30 acid or a mono- or diglyceride of capric fatty acid, or mixtures thereof;
- (d) about 10% to 30% by weight of a mixture of propylene glycol, ethanol and

optionally water

- (e) optionally about 1% to 20% by weight of polyethylene glycol or polyvinylpyrrolidone; and
- (f) about 20% to 50% by weight of d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate or polyoxyl 35 castor oil (Cremophor EL)

The Lipid-Based System composition may be prepared in a conventional manner for example, by a method comprising: mixing together the liquid components, e.g., the pharmaceutically acceptable oil(s) and any surfactant(s) and solvent(s) dissolving the pharmaceutically acceptable amine(s) and polymer(s) in the resulting mixture; optionally heating the mixture obtained if necessary to sufficiently melt one or more of the components of the mixture adding the compound of formula (I) to the resulting mixture and further mixing until all or substantially all of the compound of formula I is solubilized. This method of preparing the composition constitutes another aspect of the present invention. The resulting solution is then optionally formulated into the desired dosage form, for example, capsules, including hard shell or softgel capsules (e.g. hard or soft gelatin capsules), by known manufacturing technology. The composition may also be in the form of a liquid solution or semi-solid for oral, parenteral, rectal or topical administration. Examples of soft gelatin capsules that can be used include those disclosed in EP 649651 B1 and US Patent 5,985 321

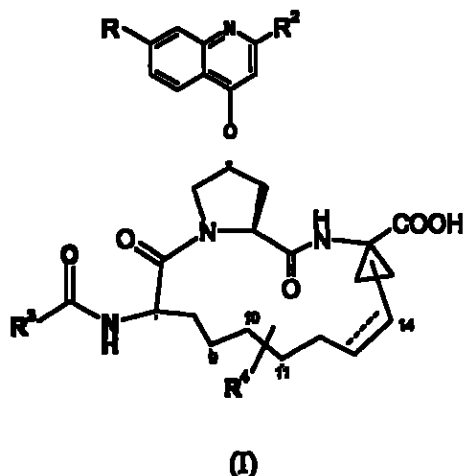
III. Solid Dosage Forms

The present invention also contemplates and includes various solid dosage forms of the composition of the present invention, such as solid dispersions and granulations.

A. Solid Dispersions

The solid dispersion form of the composition of the present invention comprises

- (a) a compound of formula (I)



wherein,

- designates an optional bond forming a double bond between positions 13 and 14
- 5 wherein R^1 is H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy C_{3-6} cycloalkoxy hydroxy or $N(R^5)_2$, wherein each R^5 is independently H, C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl
- R^2 is H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} thioalkyl C_{1-6} alkoxy C_{3-6} cycloalkoxy C_{2-7} alkoxyalkyl, C_6 or 10 aryl or Het, wherein Het is a five-, six-, or seven-membered saturated or unsaturated heterocycle containing from one to four ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur
- 10 said cycloalkyl, aryl or Het being optionally substituted with R^6 wherein R^6 is H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{1-6} alkoxy C_{3-6} cycloalkoxy NO_2 , $N(R^7)_2$, $NH-C(O)-R^7$ or $NH-C(O)-NH R^7$ wherein each R^7 is independently H, C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl,
- 15 or R^6 is $NH-C(O)-OR^8$ wherein R^8 is C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl
- 20 R^3 is R^9O- or R^9NH- , wherein R^9 is C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl,

R^4 is H or from one to three substituents on any available carbon atom at positions 8, 9 10 11 12, 13 or 14, said substituent independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy hydroxy halo, amino, oxo, thio or C_{1-6} thioalkyl

or a tautomer thereof;

- 5 (b) about 0.1 to 10% by weight of a pharmaceutically acceptable amine or a mixture of pharmaceutically acceptable amines
- (c) one or more pharmaceutically acceptable carriers, and
- (d) optionally one or more pharmaceutically acceptable surfactants.

10

The amount of the active ingredient (formula (I) compound) that may be present in the solid dispersion composition may vary widely or be adjusted widely depending on the intended route of administration, the potency of the particular active ingredient being used, the severity of the hepatitis C viral infection and the required concentration. In a particular

15 embodiment, the compound of formula (I) is present in the solid dispersion in an amount of from about 1% to 50% by weight, preferably from about 5% to 30% by weight, more preferably from about 10% to 20% by weight.

Pharmaceutically acceptable amines useful in this composition include, for example, the

20 same amines as described above for the 'Co-Solvent' system. The amine is present in an amount of about 0.1 to 10% by weight, more preferably in an amount of from about 0.1% to 7% by weight; even more preferably from about 0.1% to 5% by weight.

Pharmaceutically acceptable carriers that can be used in the composition include any

25 substance that can effectively retain the active ingredient of formula (I) in dispersed state in a final solid dosage form. Suitable pharmaceutically acceptable carriers include, for example, pharmaceutically acceptable polymers and pharmaceutically acceptable ureas. Preferred carriers include polyethylene glycols (e.g. PEG 1000, PEG 1500, PEG 3350, PEG 4600, PEG 6000 and PEG 8000), polyvinylpyrrolidones (e.g. Kollidon 12 PF,

30 Kollidon 17 PF, Kollidon 25 PF, Kollidon 30 PF, Kollidon 90 PF etc.), polyvinylalcohols, cellulose derivatives (e.g. hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)).

hydroxypropylcellulose (HPC)) polyacrylates, polymethacrylates, polyglycolized glycerides, ureas, sugars (e.g., lactose), polyols, and mixtures thereof. The best carrier to be used for a particular composition will depend on a variety of factors including the other ingredients in the composition and the specific method to be employed in the preparation of the composition, e.g. co-melting or co-precipitation, as discussed below. For example, when preparing the composition using the co-melt process it is desirable to use a carrier that can be melted under suitable laboratory conditions, for example, at less than about 100 °C, preferably less than about 80 °C. When preparing the composition using the co-precipitation process it is desirable to use a carrier that can be dissolved in a suitable hydrophilic solvent along with the other ingredients such that co-precipitation can take place.

The amount of pharmaceutically acceptable carrier may vary over a wide range and the optimum amount for a particular composition will again depend on the other ingredients in the composition and the method of preparation to be employed, and can be easily determined by the skilled pharmaceutical technician. In general, however, the pharmaceutically acceptable carrier may be present in the solid dispersion composition in an amount up from about 1 to 99% by weight, preferably about 60% to 80% by weight.

In order to achieve improved dispersion and dissolution performance, pharmaceutically acceptable surfactants can optionally be used in the composition, which include, for example, vitamin derivatives such as Vitamin E TPGS (d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate), polyoxyl castor oils (e.g. Cremophor EL), polyoxyl hydrogenated castor oils, polysorbates (e.g. Tween 80), peglicol 6-oleate, polyoxyethylene stearates, polyglycolized glycerides such as lauroyl macroglycerides (Gelucire 44/14), poloxamers such as polyoxypropylene-polyoxyethylene block copolymer (Pluronic F68), sodium lauryl sulfate (SLS) and mixtures thereof. Preferred surfactants include Vitamin E TPGS, Pluronic F68 or sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. When used in the composition, the surfactant is preferably present in an amount of up to about 50% by weight, preferably from about 1% to 20% by weight.

A particular embodiment of the solid dispersion composition is directed to a pharmaceutical composition comprising:

- (a) about 5% to 30% by weight of a compound of formula (I)
- (b) about 0.1% to 7% by weight of a pharmaceutically acceptable amine,
- 5 (c) about 1% to 99% by weight of a pharmaceutically acceptable carrier and
- (d) up to about 50% by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant.

A further particular embodiment of the solid dispersion composition is directed to a pharmaceutical composition comprising:

- 10 (a) about 10% to 20% by weight of a compound of formula (I)
- (b) about 0.1% to 5% by weight of a pharmaceutically acceptable amine;
- (c) about 60% to 80% by weight of a pharmaceutically acceptable carrier and
- (d) about 1% to 20% by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant.

15 A further particular embodiment of the solid dispersion composition is directed to a pharmaceutical composition comprising:

- (a) about 10% to 20% by weight of a compound of formula (I)
- (b) about 0.1% to 5% by weight of tris(hydroxymethyl)aminomethane
- (c) about 60% to 80% by weight of polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone
- 20 lactose or a mixture thereof and
- (d) about 1% to 20% by weight of d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, polyoxypropylene-polyoxyethylene block copolymer or sodium lauryl sulfate

25 The solid dispersion composition may be prepared by two alternative methods: the co-melt method or the co-precipitation method, each of which constitutes another aspect of the present invention.

The co-melt method comprises (a) mixing the pharmaceutically acceptable carrier(s) and
30 the optional surfactant(s) and heating the resulting mixture to sufficiently melt the carrier(s) and surfactant(s); (b) adding the pharmaceutically acceptable amine(s) and the

compound of formula (I) to the mixture obtained in step (a) and mixing until all or substantially all of the compound of formula (I) is solubilized. The resulting dispersion is then allowed to cool and form a solid or semi-solid dispersion. The resulting dispersion is then optionally formulated into the desired dosage form such as, for example, capsules, including hard shell or softgel capsules, by known manufacturing technology. Examples of soft gelatin capsules that can be used include those disclosed in EP 649651 B1 and US Patent 5 985 321.

The co-precipitation method comprises (a) dissolving the pharmaceutically acceptable amine(s), the pharmaceutically acceptable carrier(s) and optionally the pharmaceutically acceptable surfactant(s) in a suitable hydrophilic solvent; (b) adding the compound of formula (I) to the solution obtained in step (a) and mixing to dissolve the compound of formula (I); and (c) evaporating the hydrophilic solvent to cause co-precipitation of the compound of formula (I), the amine(s), the carrier(s) and the optional surfactant(s). Preferred hydrophilic solvents for use in this process include ethanol, methanol and chloroform. The resulting co-precipitated solid or semi-solid dispersion, generally a powder, is then optionally formulated into the desired dosage form such as, for example, tablets or capsules, including hard shell or softgel capsules, by known manufacturing technology. Examples of soft gelatin capsules that can be used include those disclosed in EP 649651 B1 and US Patent 5,985 321.

B Granulations

The solid dosage form pharmaceutical compositions of the present invention may also be in the form of granulations which are prepared using conventional granulation techniques. Such granulations may generally comprise the same ingredients in the same amounts as is set forth above with respect to the solid dispersion compositions according to the present invention. The resulting granulation is then optionally formulated into the desired dosage form such as, for example, compressed into tablets or filled into capsules, including hard shell capsules, by known manufacturing technology.

30

The granulations may be prepared by two alternative methods: dry granulation method and wet granulation method, each of which constitutes another aspect of the present invention.

5 The dry granulation method comprises: (a) triturating and mixing the compound of formula (I), the pharmaceutically acceptable amine(s), the pharmaceutically acceptable carrier(s) and optionally the pharmaceutically acceptable surfactant(s) to form a blend, and (b) optionally adding to the blend a lubricant, e.g., <1% by weight of magnesium stearate. The resulting blended powder may be compressed into tablets.

10 The wet granulation method comprises: (a) mixing the compound of formula (I), the pharmaceutically acceptable amine(s), the pharmaceutically acceptable carrier(s) and optionally the pharmaceutically acceptable surfactant(s) while adding water or another hydrophilic solvent(s) to the mixture to obtain a paste; (b) drying the paste of step (a) to sufficient level of dryness, and (c) passing the dried paste through a screen. The resulting
15 granules may be filled into capsules or compressed into tablets.

IV Optional Additional Ingredients

If desired, the compositions according to the present invention may further include
20 conventional pharmaceutical additives as is necessary or desirable to obtain a suitable formulation, such as antioxidants, lubricants, disintegrants, preservatives, buffers, stabilizers, thickening agents, coloring agents, flavoring agents, fragrances, etc. Additional additives that may be useful in the compositions of the invention are disclosed in Tsantirizos et al.

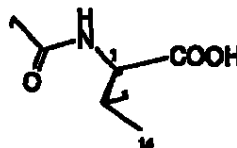
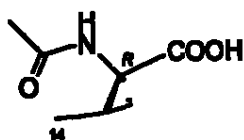
25 In one preferred embodiment, the compositions according to the present invention further contain one or more antioxidants. Preferred antioxidants include, for example, ascorbic acid, sulfatide salts, citric acid, propyl gallate, dl- α -tocopherol, ascorbyl palmitate, BHT or BHA. If present, the antioxidant is generally present in an amount of from about 0.01% to
30 1% by weight.

V Compounds of Formula (I)

Preferred embodiments for the compounds of formula (I) in the compositions are as set forth below

5

Preferred embodiments include compounds of formula I as described above, wherein the cyclopropyl moiety is selected from the 2 different diastereoisomers where the 1-carbon center of the cyclopropyl has the *R* configuration as represented by structures (i) and (ii)



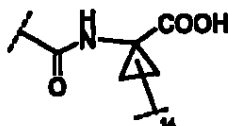
10

14 syn to the amide (i) or 14 syn to the COOH (ii).

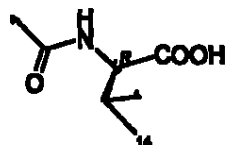
More preferably position 14 is linked to cyclopropyl group in the configuration *syn* to the COOH group as represented by structure (ii)

Thus, in one embodiment, in the compound of formula (I) the following moiety

15



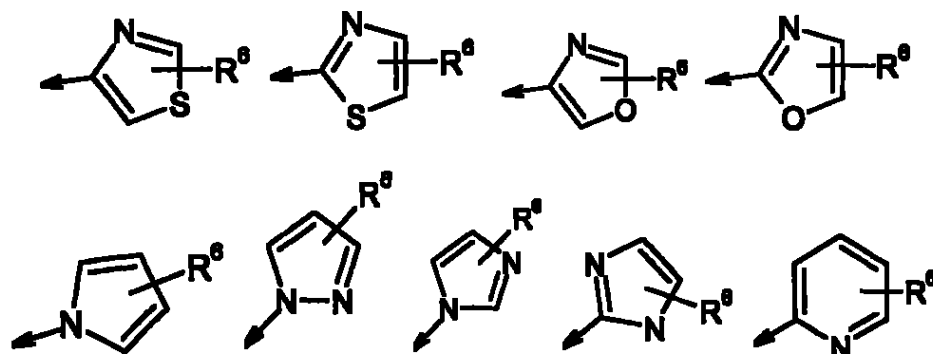
has the configuration represented by the following diastereoisomer



20

in which configuration position 14 is linked *syn* to the COOH group

In another embodiment, in the compound of formula (I)



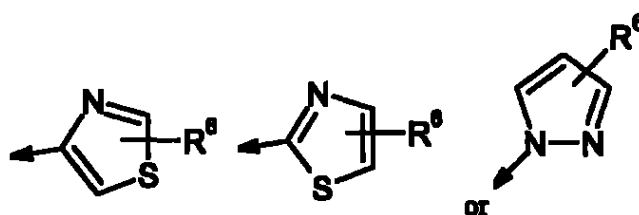
wherein R^6 is H, C_{1-6} alkyl, $NH-R^7$ or $NH-C(O)-R^7$

wherein each R^7 is H, C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl,

5 or $NH-C(O)-OR^8$ wherein R^8 is C_{1-6} alkyl.

In another embodiment, in the compound of formula (I)

R^2 is ethoxy or Het selected from the following groups

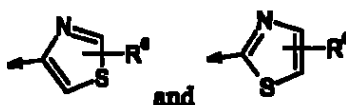


10 wherein R^6 is NHR^7 or $NH-C(O)-R^7$ wherein R^7 is H, C_{1-6} alkyl or C_{3-6} cycloalkyl

or R^6 is $NH-C(O)-OR^8$ wherein R^8 is C_{1-6} alkyl.

In another embodiment, in the compound of formula (I)

15 R^2 is selected from the following groups



R^6 is NHR^7 wherein each R^7 is independently: H, C_{1-6} alkyl, or C_{3-6} cycloalkyl.

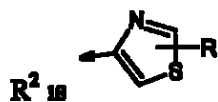
In another embodiment, in the compound of formula (I)
 R^3 is R^9O- , wherein R^9 is butyl, cyclobutyl or cyclopentyl

In another embodiment, in the compound of formula (I)
 5 the bond at position 13-14 is single bond.

In another embodiment, in the compound of formula (I)
 the bond at position 13-14 is a double bond and said double bond is *cis*
 10

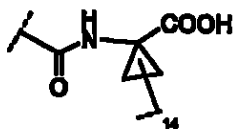
In another embodiment, in the compound of formula (I)
 R^4 is H or C_{1-6} alkyl

In another embodiment, in the compound of formula (I)
 15 R^1 is methoxy



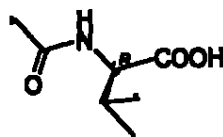
wherein R^6 is $NH-(C_{1-4}alkyl)$ or $NH-(C_{3-6}cycloalkyl)$

R^3 is R^9O- wherein R^9 is butyl, cyclobutyl or cyclopentyl
 20 R is H or C_{1-6} alkyl
 and following moiety



25 has the configuration represented by the following diastereoisomer

45



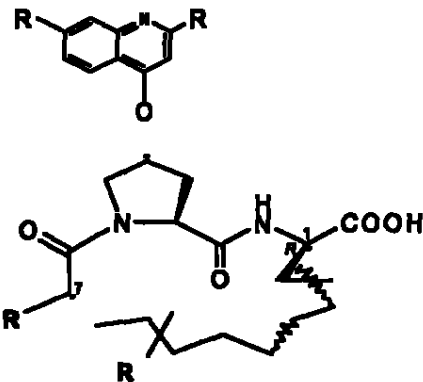
in which configuration position 14 is linked *syn* to the COOH group

Tables of Compounds

5 The following tables list compounds representative of the compounds of formula (I)

Table 1.

10



directed to a single stereoisomer at the cyclopropyl moiety wherein R, R⁴ said double bond position, cyclopropyl group to 14-position bond stereochemistry and R and R² are defined as follows.

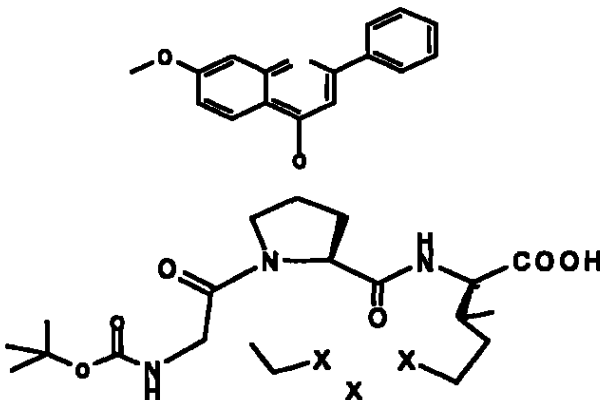
Cpd #	R	R ⁴	double bond	cyclopropyl to 14-position bond stereochemistry	R	R ²
205	NH Boc	11-OH 12-OH cis	none	1R or 1S 14 is syn to acid	H	H,
206	NH Boc	H	13 14- cis	1R, 14 is syn to acid	H	H,

46

Cpd #	R	R ¹	double bond	cyclopropyl to 14- position bond stereochemistry	R	R ¹
207	NH Boc	H	13 14- <i>cis</i>	1R, 14 is syn to acid	OMe	H,
208	NH Boc	H	13 14- <i>cis</i>	1R, 14 is syn to acid	OMe	phenyl
209	NH-C(O)- NH-tBu	H	13 14- <i>cis</i>	1R, 14 is syn to acid	OMe	phenyl
210	NH Boc	H	13 14- <i>cis</i>	1S 14 is syn to acid	OMe	phenyl,
214	NH Boc	10-oxo	13 14- <i>cis</i>	1R, 14 is syn to acid	OMe	phenyl,
215	NH Boc	H	none	1R, 14 is syn to acid	OMe	phenyl,
217	NH Boc	10-OH (mxt dia stereo)	13 14- <i>cis</i>	1R, 14 is syn to acid	OMe	phenyl
218	NH Boc	10-oxo	13 14- <i>cis</i>	1R, 14 is syn to amide	OMe	phenyl,
And 220	NH Boc	H	13 14- <i>cis</i>	1R, 14 is syn to amide	OMe	

Table 2.

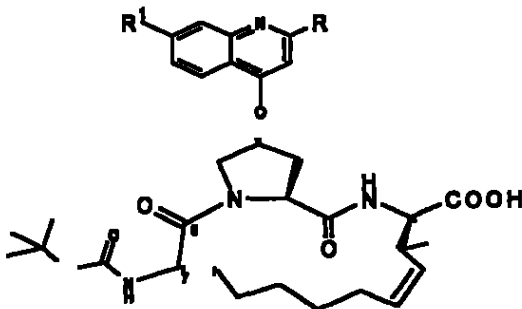
5



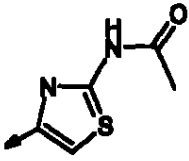
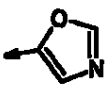
wherein the bond from position 14 to the cyclopropyl group is *syn* to the COOH X₁₀, X₁₁ and X are defined as follows

Cpd #	X ₁₀	X ₁₁	X
502	CH ₂	CH ₂	CH ₂

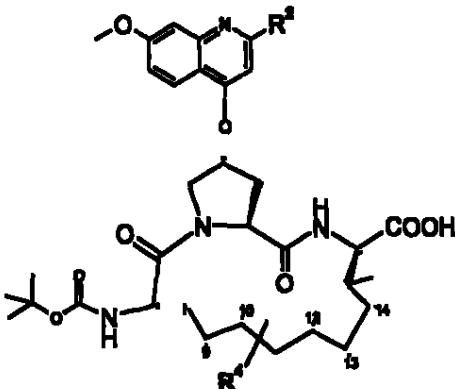
10 Table 3.



15 wherein the bond from position 14 to the cyclopropyl group is *syn* to the COOH, and R and R' are defined as follows

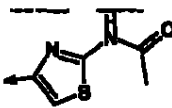
Cpd #	R ¹	R ²
601	N(Me) ₂	
602	OH	(CF ₃)
and 603	OMe	

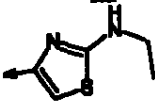
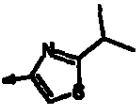
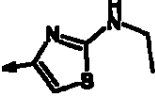
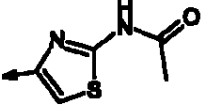
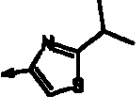
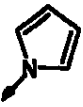
5 Table 4.

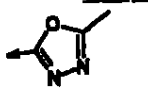
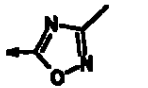
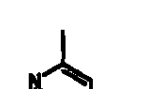
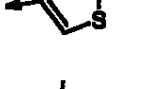
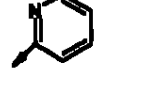
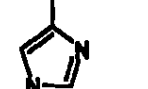


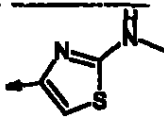
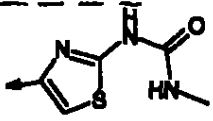
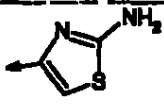
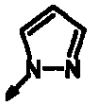
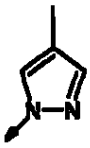
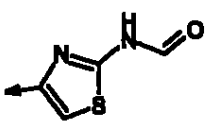
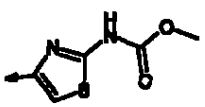
wherein the bond from position 14 to the cyclopropyl group is *syn* to the COOH, and R² the 13 14 double bond and R² are defined as follows

10

Cpd #	R ⁴	13 14 double bond	R ²
702	H	Cis	

Cpd #	R ¹	13 14 double bond	R ²
703	H	None	
704	H	Cis	
705	H	Cis	
707	H	Cis	
708	H	Cis	
709	H	None	
710	H	None	
711	H	None	
712	H	Cis	-OBt;
713	H	None	
714	H	None	-OBt;
715	H	Cis	

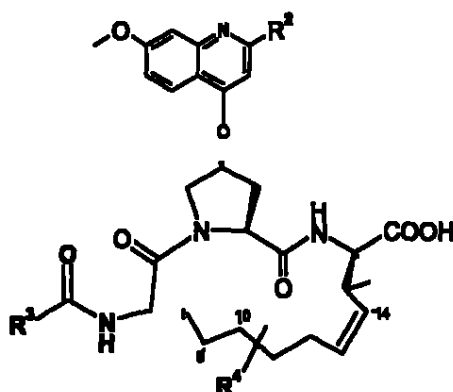
Cpd #	R ⁴	13 14 double bond	R ⁵
716	H	Cis	
717	H	Cis	
718	H	Cis	
719	H	Cis	
720	H	None	
721	H	None	
722	H	Cis	
723	H	None	
724	H	None	
725	H	Cis	

Cpd #	R	13,14 double bond	R ¹
726	H	Cis	
727	H	Cis	-CH ₂ -OMe;
728	H	Cis	Me
729	H	Cis	
730	H	None	
731	H	Cis	
732	H	Cis	
733	H	Cis	
734	H	Cis	
735	H	Cis	
736	H	Cis	

Cpd #	R ³	13,14 double bond	R ²
737	H	Cis	
738	H	Cis	
739	10-(R) Me	none	Ph,
740	10-(S) Me	none	Ph,
and 741	H	Cis	

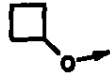
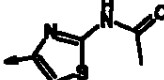
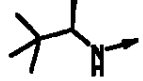
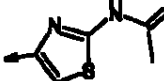
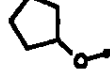
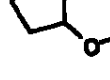
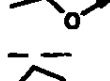
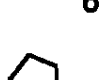
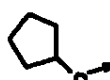
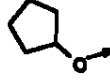
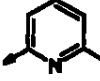
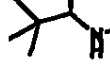
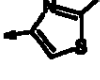
5

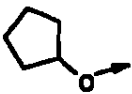
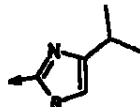
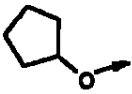
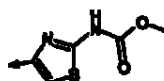
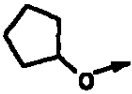
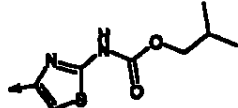
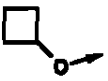
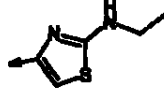
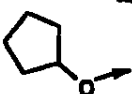
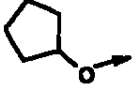
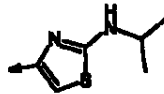
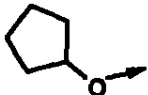
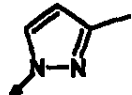
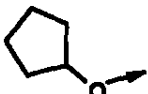
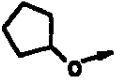
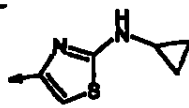
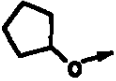
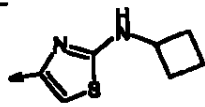
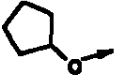
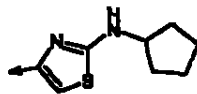
Table 5



wherein the bond from position 14 to the cyclopropyl group is *syn* to the COOH, said 13 14
 10 double bond is *cis*, R³ R⁴ and R² are defined as follows

Cpd #	R ³	R ⁴	R
-------	----------------	----------------	---

Cpd #	R ³	R ⁴	R ⁵
801		H	
804		H	
805		H	
807		H	OBt ₂
808		H	OBt ₂
809		H	
810		H	
811		H	
812		H	
814		H	
815		H	
816		H	

Cpd #	R ³	R ⁴	R ⁵
817		H	
818		H	
819		H	
820		H	
821		H	
822		H	
823		H	
824		10- (R) Me	OBt;
825		H	
826		H	
827		H	

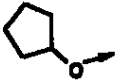
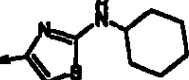
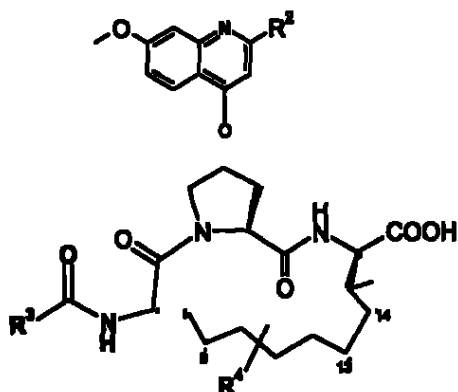
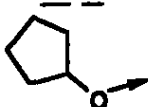
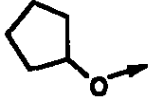
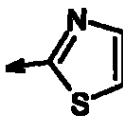
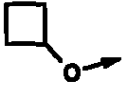
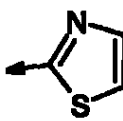
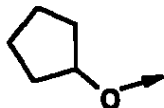
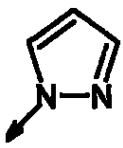
Cpd #	R ³	R ⁴	R
and 828		H	

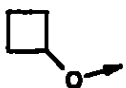
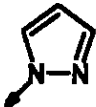
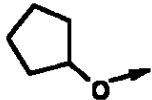
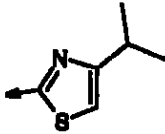
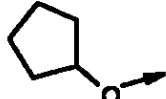
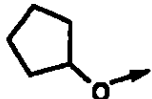
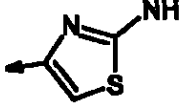
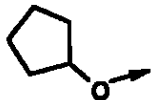
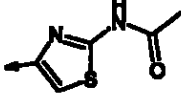
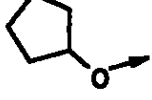
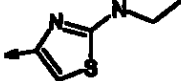
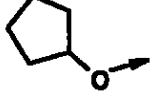
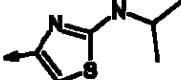
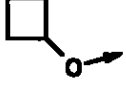
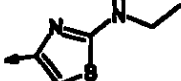
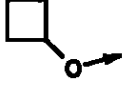
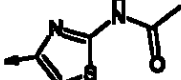
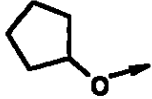
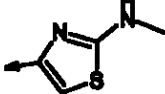
Table 6

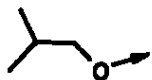
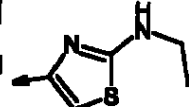
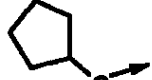


wherein the bond from position 14 to the cyclopropyl group is *syn* to the COOH, and R³

5 R⁴ and R² are defined as follows.

Cpd #	R ³	R ⁴	R
901		H	OE _t
902		H	
903		H	
904		H	

Cpd #	R ³	R ⁴	R ²
905		H	
906		H	
907		H	
908		H	
909		H	
910		H	
911		H	
912		H	
913		H	
914		H	

Cpd #	R ³	R ⁴	R ⁵
915		H	
and 916		10 (R) Me	OBt

Additional specific compounds that are representative of the compounds of the present invention may be found in Tsantrizos et al. and such disclosures are herein incorporated by reference.

The compounds of formula I may be synthesized by the procedures fully set forth in Tsantrizos et al. which disclosures are also herein incorporated by reference.

10

Methods of Therapeutic Use

The compounds of formula I are effective as HCV protease inhibitors and these compounds and pharmaceutical compositions comprising these compounds are therefore useful in inhibiting the replication of HCV and in the treatment of HCV infections as fully set forth in Tsantrizos et al. which disclosures are herein incorporated by reference.

As discussed above, the pharmaceutical compositions of the present invention may be formulated into a variety of dosage forms depending upon the particular composition contemplated. Likewise, a variety of modes of administration are possible depending upon the particular composition and dosage form, although oral administration by tablet, capsule or suspension are the preferred modes of administration.

20

Dosage levels of the compounds of formula (I) and various treatment regimens in the monotherapy for the prevention and treatment of HCV infection are as set forth in Tsantrizos et al. As the skilled artisan will appreciate, however lower dosages may be possible with the compositions of the present invention depending on the level of improvement in bioavailability. Combination therapy is also possible with one or more additional therapeutic or prophylactic agents as fully described by Tsantrizos et al. The additional agent(s) may be combined with the compounds of this invention to create a single dosage form or alternatively these additional agent(s) may be separately administered to a mammal as part of a multiple dosage form.

10

In order that this invention be more fully understood, the following examples of are set forth. These examples are for the purpose of illustrating embodiments of this invention, and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way.

15

Examples

20 Formulation #1 (Co-Solvent System)

Ingredient	Weight (mg/g)	%(w/w)
Compound #822	40	4
Tromethamine	32	3.2
Water	448	44.8
Ethanol	213	21.3
Propylene glycol	267	26.7

Formulation #2 (Co-Solvent System)

Ingredient	Weight (mg/g)	%(w/w)
Compound #822	100	10
Tromethamine	30	3
Water	420	42
Ethanol	200	20

Propylene glycol	250	25
------------------	-----	----

Preparation of Formulations 1 and 2

- 5 First, Tromethamine was dissolved in a mixture of water ethanol and propylene glycol in a tightly capped container and then Compound #822 was added to the solution and stirring was continued until all the drug became soluble.

Formulation #3 (SEDDS)

10

Ingredient	Weight (mg/g)	%(w/w)
Compound #822	40	4
Tromethamine	8	0.8
Ethanol	94.7	9.47
Propylene glycol	111.5	11.15
Water	16	1.6
Propyl gallate	2	0.2
Capmul MCM	334.4	33.44
Cremophor EL	393.4	39.34

Formulation #4 (SEDDS)

Ingredient	Weight (mg/g)	%(w/w)
Compound #822	125	12.5
Tromethamine	20	2
Ethanol	50	5
Propylene glycol	50	5
Water	20	2
Propyl gallate	2	0.2
PEG3350	75	7.5
Capmul MCM	329	32.9
V _B TPGS	329	32.9

15

Formulation #5 (Lipid Based System)

Ingredient	Weight (mg/g)	%(w/w)
Compound #822	100	10
Tromethamine	4	0.4
Ethanol	100	10
Alpha-Tocopherol	2	0.2
Kollidon 12PF	50	5

Capmul MCM	744	74.4
------------	-----	------

Formulation #6 (SEDDS)

Ingredient	Weight (mg/g)	%(w/w)
Compound #822	100	10
Tromethamine	4	0.4
Ethanol	100	10
Propylene glycol	50	5
Alpha-Tocopherol	2	0.2
Kollidon 12PF	50	5
Capmul MCM	347	34.7
V _E TPGS	347	34.7

5

Formulation #6A (SEDDS)

Ingredient	Weight (mg/g)	%(w/w)
Compound #822	100	10
Tromethamine	10	1.0
Water	20	2.0
Ethanol	100	10
Propylene glycol	50	5
Alpha Tocopherol	4	0.4
Capmul MCM	220	22.0
V _E TPGS	516	49.6

Preparation of Formulations 3, 4, 5, 6, and 6A

- 10 First, the liquid components such as Capmul MCM, Cremophor EL, propylene glycol, water and ethanol were mixed together in a tightly capped container and then Tromethamine and antioxidant were dissolved in the mixture. Finally Compound #822 was added to the container and stirring was continued until the drug was completely solubilized. When V_E TPGS was in the formulation, the mixture was
- 15 heated at 40°C in a water bath to melt it before the drug was added. These formulations can be filled into hard shell or soft gelatin capsules.

Formulation #7 (Solid Dispersion Co-Melt)

Ingredient	Weight (mg/g)	%(w/w)
------------	---------------	--------

Compound #822	125	12.5
Tromethamine	20	2
PEG1000	755	75.5
V _E TPGS	100	10

Formulation #8 (Solid Dispersion Co Melt)

Ingredient	Weight (mg/g)	%(w/w)
Compound #822	100	10
Tromethamine	30	3
PEG1450	770	77
V _E TPGS	100	10

5 Preparation of Formulations 7 and 8

PEG and V_E TPGS were placed in a tightly capped container and melted at 60°C in a water bath. Then, Tromethamine and Compound #822 were added to the container and stirring was continued at the same temperature until the drug was completely solubilized. These formulations can be filled into hard shell or soft gelatin capsules

Formulation #9 (Solid Dispersion Co-Precipitate Comparison Formulation)

Ingredient	Weight (mg/g)	% (w/w)
Compound #822	200	20
Kollidon 25	800	80

15

Formulation #10 (Solid Dispersion Co-Precipitate Invention Formulation)

Ingredient	Weight (mg/g)	% (w/w)
Compound #822	300	30
Kollidon 25	670	67
Tween 80	20	2
Tromethamine	10	1

20

Preparation of Formulations 9 and 10

Kollidon 25 and other excipients (e.g. Tween 80 and tromethamine) were dissolved in a sufficient amount of ethanol in a glass container. Then Compound #822 was added to the container and stirred until the compound was completely dissolved. The ethanol was removed by placing the container in a vacuum oven at RT. After the ethanol was completely evaporated, the solid material (co-precipitate) was taken out from the glass container and passed through a 1 mm screen. The powder can be filled into hard shell capsules or further compressed into tablets. The solvent used to dissolve the drug and the excipients can be ethanol, methanol, or chloroform.

10

Formulation #11 (Dry Granulation)

Ingredient	Weight (mg/g)	% (w/w)
Compound #822	225	22.5
Lactose	675	67.5
Tromethamine	67.5	6.75
SLS	22.5	2.25
Mg Stearate	10	1.0

15

Formulation #12 (Dry Granulation)

Ingredient	Weight (mg/g)	% (w/w)
Compound #822	225	22.5
PEG 4600	675	67.5
Tromethamine	67.5	6.75
SLS	22.5	2.25
Mg Stearate	10	1.0

Preparation of Formulations #11 and #12.

In a glass mortar the formulation ingredients were triturated for about 2 minutes with a glass pestle. The mixture was transferred into a glass bottle and blended with a tortola

20

blender for 6 minutes. The magnesium stearate was added to the powder and blending was continued for another 4 minutes. The powder can be compressed into tablets @ 6.6KN using a 11 mm die set.

5 Formulation #13 (Wet Granulation)

Ingredient	Weight (mg/g)	% (w/w)
Compound #822	238	23.8
Lactose	714	71.4
PVP (5%)	48	4.8

Formulation #14 (Wet Granulation)

Ingredient	Weight (mg/g)	% (w/w)
Compound #822	230	23
Lactose	688	68.8
Tromethamine	34	3.4
PVP (5%)	48	4.8

10

Formulation #15 (Wet Granulation)

Ingredient	Weight (mg/g)	% (w/w)
Compound #822	216	21.6
PEG 4600	649	64.9
Tromethamine	65	6.5
SLS	22	2.2
PVP (5%)	48	4.8

15

Preparation of Formulations # 13, 14 and 15

In a glass mortar the formulation ingredients were triturated for about 2 minutes with the glass pestle. Hot water (80°C) was added dropwise to the mixture while stirring with the pestle. Water addition was continued until a paste was obtained. The paste

20

was dried in a petridish in an oven at 45°C. After 2 hours drying, the paste was triturated and passed through a mesh #18. The powder was dried until the weight was constant and equal to the initial weight. The powder can be filled into hard shell capsules or compressed into tablets.

5

In Vitro Dispersion and Dissolution Studies

(1) Dispersion test

10 To assess the dispersability each prepared formulation was diluted with pH 2.0 (0.05M HCl/KCl) and pH 6.8 buffer (0.05M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$). The dispersion was observed as clear solution, colloidal dispersion (emulsion or microemulsion) or suspension with drug precipitation. Formulations with no drug precipitation in the buffers and faster dispersion rate are preferred.

15

(2) Dissolution test

20 USP XXIII apparatus (paddle method, 50 rpm) was used to obtain the release of drug from selected formulations into 900 ml pH 2.0 buffer (0.05M HCl/KCl) dissolution medium at 37 °C. Samples of 10 ml were withdrawn at various time intervals and drug concentration was determined by HPLC. Formulations with faster and higher drug release are preferred.

25 Figure 1 shows the in vitro dissolution profiles of four Compound #822 formulations. A conventional suspension containing 1%CMC/0.2% Tween 80 (without tromethamine) Formulation #4 (SEDDS) according to the present invention, Formulation #6A (SEDDS) according to the present invention, and Formulation #7 (Solid Dispersion) according to the present invention. The dissolution test was conducted under the conditions as described
30 above. It can be seen that the compositions of the present invention exhibit superior in vitro dissolution as compared to the conventional suspension.

It has been found that incorporation of a basic amine in a solid dosage form improves the in vitro dissolution rate significantly. Compound #822 is a poorly water soluble compound.

65

Its oral absorption and bioavailability is limited by its dissolution from a solid dosage form. Figure 2 shows the in vitro dissolution profiles of the wet granulation formulations of Compound #822 with and without tromethamine (Tris) i.e. Formulations #14 and #13 respectively. The dissolution test was conducted under the conditions as described above, except that water containing 0.2% sodium lauryl sulfate (SLS) was used as the dissolution medium.

10

In-Vivo Bioavailability Studies

(1) Bioavailability study in rhesus monkeys

15 The bioavailability of two formulations (Formulation #1 and Formulation #3) was compared to that of an aqueous suspension containing 0.5% CMC and 0.2% Tween 80 in rhesus monkeys. Two female rhesus monkeys were used in a crossover design with a 2 week washout period between formulations. Monkeys were dosed orally at 40 mg/kg. The PK parameters were summarized in Table 1. The bioavailability for the Formulations #1 and #3 were 15 and 20-fold greater respectively than that of the CMC/Tween suspension.

20

Table 1 PK parameters of Compound #822 in female rhesus monkeys after a single 40 mg/kg oral dose

25

Formulation	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng h/ml)	Bioavailability Increase
CMC/Tween suspension	2.0	35 ±1	371 ±6	1
Formulation # 1 (co-solvent)	2.0	1269 ±604	6026 ±2350	15
Form # 3 (SEDDS)	2.0	1595 ±565	8053 ±3531	20

(2) Bioavailability study in beagle dogs

The bioavailability of two SEDDS formulations (Formulation # 4 and Formulation # 6A) and one solid dispersion (Formulation # 7) were compared in beagle dogs. The formulations were prepared according to the procedures mentioned above and filled into hard gelatin capsules

5

Four dogs (1 male and 3 female) weighing between 10.4 and 14.8 kg were used for the cross-over study. Each dog received a single capsule containing 100 mg Compound #822. Blood samples were taken at 0, 30 min, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 24 hours after dosing and plasma concentration was analyzed using a LC/MS/MS system. The PK parameters were shown in Table 2. The solid dispersion provided comparable bioavailability as the SEDDS formulations

10

15 Table 2 PK parameters (mean ± SD) for two oral formulations of Compound #822 in beagle dogs (mg/kg normalized dose)

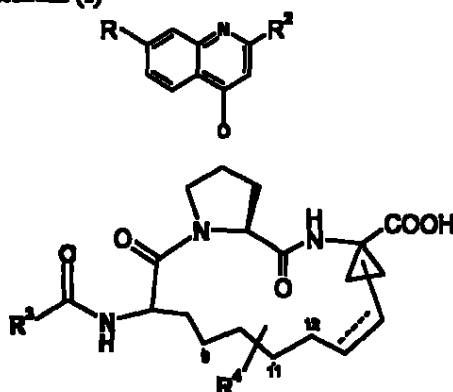
Formulation	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng·h/ml)
Form # 4 (SEDDS)	1.9 ± 1.0	1996 ± 676	10468 ± 4770
Form # 6A (SEDDS)	2.1 ± 1.2	3142 ± 1321	14399 ± 6880
Formulation # 7 (solid dispersion)	2.3 ± 1.3	1847 ± 621	9474 ± 2228

CLAIMS

We Claim.

1 A pharmaceutical composition comprising:

(a) a compound of formula (I)



(I)

wherein

- 10 — designates an optional bond forming a double bond between positions 13 and 14
 R is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₆ cycloalkoxy, hydroxy or N(R⁵)₂, wherein each R⁵ is independently H, C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl,
- 15 R² is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ thioalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₆ cycloalkoxy, C₂₋₇ alkoxyalkyl, C₆ or 10 aryl or Het, wherein Het is a five-, six- or seven-membered saturated or unsaturated heterocycle containing from one to four ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, said cycloalkyl, aryl or Het being optionally substituted with R⁶,
- 20 wherein R⁶ is H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₃₋₆ cycloalkoxy, NO₂, N(R⁷)₂, NH-C(O)-R⁷ or NH-C(O)-NH-R⁷, wherein each R⁷ is independently H, C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl, or R⁶ is NH-C(O)-OR⁸, wherein R⁸ is C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl,
- 25 R³ is R⁹O- or R⁹NH, wherein R⁹ is C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl,

- R^4 is H or from one to three substituents on any available carbon atom at positions 8, 9, 10, 11, 12, 13 or 14; said substituent independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, halo, amino, oxo, thio or C_{1-6} thioalkyl, or a tautomer thereof;
- (b) about 0.1 to 10% by weight of a pharmaceutically acceptable amine or a mixture of pharmaceutically acceptable amines; and
- (c) one or more pharmaceutically acceptable oils, carriers or hydrophilic solvents;
- and when (c) is one or more pharmaceutically acceptable oils, the pharmaceutical composition further comprises
- (d) optionally one or more pharmaceutically acceptable hydrophilic solvents;
- (e) optionally one or more pharmaceutically acceptable polymers,
- and
- (f) optionally one or more pharmaceutically acceptable surfactants;
- and when (c) is one or more pharmaceutically acceptable carriers, the pharmaceutical composition further comprises
- (d) optionally one or more pharmaceutically acceptable surfactants;
- 2 A pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the compound of formula (I) is present in an amount of from about 1% to 50% by weight.
- 25 3 A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 wherein the amine is present in an amount of from about 0.1% to 7% by weight.
- 4 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, wherein the amine is a C_{1-6} alkylamine, di- (C_{1-6}) -alkylamine or tri- (C_{1-6}) -alkylamine, wherein one or more alkyl groups thereof may be optionally substituted by one or more hydroxy groups, or the amine is C_{1-6} alkylenediamine, a basic amino acid or choline hydroxide, or
- 30

mixtures thereof

5 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims wherein
the amine is selected from ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine,
5 tris(hydroxymethyl)aminomethane, ethylenediamine or dimethylaminoethanol, or mixtures
thereof

6 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, wherein
the one or more pharmaceutically acceptable oils, carriers or hydrophilic solvents are
10 present in an amount of from about 1% to 99% by weight.

7 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, wherein
the pharmaceutically acceptable oil is selected from medium or long chain mono- di or
triglycerides water insoluble vitamins fatty acids and mixtures thereof.

15 8 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims wherein
the pharmaceutically acceptable oil is selected from mono- di or triglycerides of caprylic
fatty acids mono- di or triglycerides of capric fatty acids oleic acid, and mixtures
thereof]

20

9 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims wherein
the pharmaceutically acceptable carrier is selected from a pharmaceutically acceptable
polymer and a pharmaceutically acceptable urea.

25

10 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, wherein
the pharmaceutically acceptable carrier is selected from polyethylene glycols
polyvinylpyrrolidones, polyvinylalcohols, cellulose derivatives polyacrylates
30 polymethacrylates, polyglycolized glycerides ureas, sugars, polyols and mixtures thereof.

11 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims wherein
the pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent is selected from propylene glycol,
polypropylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, ethanol, dimethyl isosorbide,
5 glycofurol, propylene carbonate, dimethyl acetamide, water or mixtures thereof

12 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, wherein
the pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent is selected from propylene glycol,
polyethylene glycol, ethanol, water and mixtures thereof.

10

13 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, wherein
the pharmaceutically acceptable polymer is present in an amount of up to about 50% by
weight.

14 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims wherein
the pharmaceutically acceptable polymer is selected from polyethylene glycols
polyvinylpyrrolidones polyvinylalcohols, cellulose derivatives, polyacrylates,
15 polymethacrylates sugars polyols and mixtures thereof

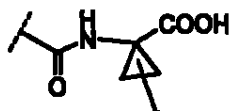
15 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims wherein
the pharmaceutically acceptable surfactant is present in an amount of up to about 70% by
weight.

16 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, wherein
25 the pharmaceutically acceptable surfactant is selected from d-alpha tocopheryl
polyethylene glycol 1000 succinate, polyoxyl castor oils polysorbates, peglicol 6-oleate,
polyoxyethylene stearates polyglycolized glycerides or poloxamers or sodium lauryl
sulfate and mixtures thereof.

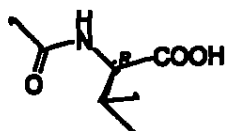
17 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims wherein
30 the pharmaceutically acceptable surfactant is selected from d-alpha tocopheryl

polyethylene glycol 1000 succinate, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyl 35 castor oil, polyoxypropylene-polyoxyethylene block copolymer or sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof

- 5 18 A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims wherein in the compound of formula (I) the following moiety



has the configuration represented by the following diastereoisomer



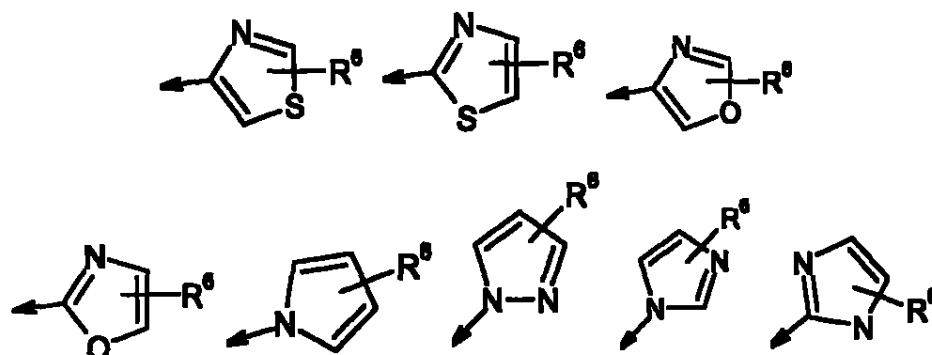
- 10 in which configuration position 14 is linked *syn* to the COOH group

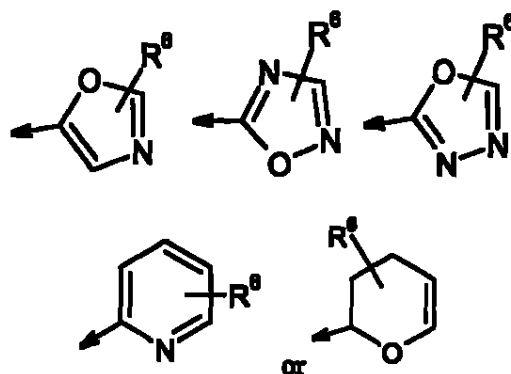
- 19 A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims wherein in the compound of formula (I)

R^1 is H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, hydroxy, chloro, or $N(R^5)_2$ wherein R^5 is H or C_{1-6} alkyl

- 15 and

R is H, C_{1-6} fluoroalkyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl or Het selected from the following



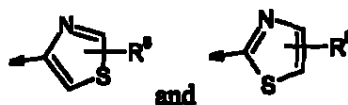


wherein R⁶ is H, C₁₋₄ alkyl, NH R⁷, NH-C(O) R⁷, NH-C(O)-NH R⁷

wherein each R⁷ is independently H, C₁₋₄ alkyl, or C₃₋₆ cycloalkyl,

5 or NH-C(O)-OR⁸ wherein R⁸ is C₁₋₄ alkyl.

20 A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims, wherein R² is selected from the following groups



10

R⁶ is NHR⁷ wherein each R⁷ is independently H, C₁₋₄ alkyl, or C₃₋₆ cycloalkyl.

21 A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims, wherein in the compound of formula (I)

15

R³ is R⁸O- wherein R⁸ is butyl, cyclobutyl or cyclopentyl

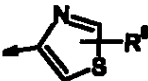
22. A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims, wherein in the compound of formula (I) the bond at position 13 14 is a single bond or a
20 double bond and said double bond is *cis*

23 A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims wherein in the compound of formula (I)

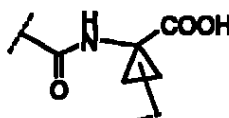
R^4 is H or C₁₋₆ alkyl

24 A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims, wherein in the compound of formula (I)

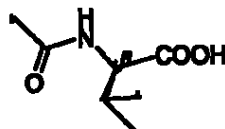
5 R^1 is methoxy

R^2 is  where R^6 is NH-(C₁₋₆alkyl) or NH-(C₃₋₆cycloalkyl)
 R^3 is R³O- where R^3 is butyl, cyclobutyl or cyclopentyl
 R^4 is H or C₁₋₆ alkyl

10 and following moiety



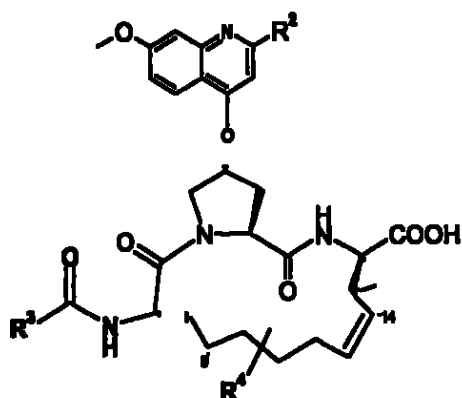
has the configuration represented by the following diastereoisomer



in which configuration position 14 is linked *syn* to the COOH group

15

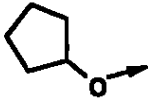
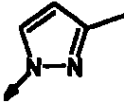
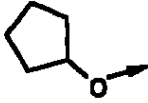
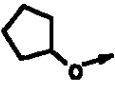
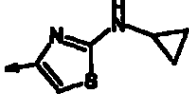
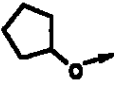
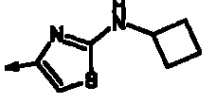
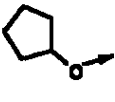
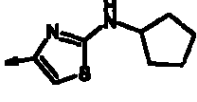
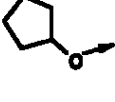
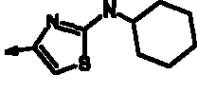
25 A pharmaceutical composition according to any one of the preceding claims wherein the compound of formula (I) is selected from the compounds listed in the following table.



wherein the bond from position 14 to the cyclopropyl group is *syn* to the COOH, and 13 14 double bond is *cis*, R^3 , R^4 and R^2 are defined as follows

Cpd #	R^3	R^4	R^2
801		H	
804		H	
805		H	
807		H	OEt,
808		H	OEt,
809		H	
810		H	

Cpd #	R	R ²	R ¹
811		H	
812		H	
814		H	
815		H	
816		H	
817		H	
818		H	
819		H	
820		H	
821		H	
822		H	

Cpd #	R ³	R ⁴	R ²
823		H	
824		10- (R) Me	OBt;
825		H	
826		H	
827		H	
and 828		H	

26 A pharmaceutical composition according to claim 25 wherein the compound of formula (I) is compound 822

5 27 A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims comprising

(A)

- (a) about 5% to 15% by weight of a compound of formula (I)
- (b) about 0.5% to 5% by weight of tris(hydroxymethyl)aminomethane and
- 10 (c) about 80% to 90% by weight of a mixture of propylene glycol, ethanol and water

or

(B)

- 5 (a) about 10% to 20% by weight of a compound of formula (I)
 (b) about 0.1% to 5% by weight of tris(hydroxymethyl)aminomethane,
 (c) about 20% to 70% by weight of a mono- or diglyceride of caprylic fatty acid or a mono- or diglyceride of capric fatty acid, or mixtures thereof;
 (d) about 10% to 30% by weight of a mixture of propylene glycol, ethanol and optionally water
 (e) optionally about 1% to 20% by weight of polyethylene glycol or polyvinylpyrrolidone; and
 (f) about 20% to 50% by weight of d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate or polyoxyl 35 castor oil.

or
 (C)

- 15 (a) about 10% to 20% by weight of a compound of formula (I)
 (b) about 0.1% to 5% by weight of tris(hydroxymethyl)aminomethane,
 (c) about 60% to 80% by weight of polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, lactose or a mixture thereof; and
 (d) about 1% to 20% by weight of d alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, polyoxypropylene-polyoxyethylene block copolymer or sodium lauryl sulfate

20

28. A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims in the form of a fluid dosage form selected from a hard shell or softgel capsule or in the form of a solid dosage form selected from a powder, a tablet or a capsule

25 29. A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims further comprising one or more antioxidants

30 30. A pharmaceutical composition according to claim 29 wherein the antioxidant is present in an amount of about 0.01 to 1% by weight.

30

31 31. A pharmaceutical composition according to claim 29 wherein the antioxidant is

selected from ascorbic acid, sulfonide salts, citric acid, propyl gallate, dl- α -tocopherol, ascorbyl palmitate, BHT or BHA.

- 32 A method of manufacturing a pharmaceutical composition according to any of the
5 preceding claims, said method comprising:
- (A) (a) dissolving the amine(s) in the one or more pharmaceutically acceptable
solvents (b) adding the compound of formula (I) to the solution obtained in step (a)
and mixing; or
- 10 (B) (a) mixing together the pharmaceutically acceptable oil(s), surfactant(s) and
solvent(s) (b) dissolving the pharmaceutically acceptable amine(s) in the mixture
obtained in step (a); (c) optionally heating the mixture obtained in step (b) if
necessary to sufficiently melt one or more of the components of the mixture (d)
adding the compound of formula (I) to the mixture obtained in steps (b) or () and
mixing; or
- 15 (C) (a) dissolving the pharmaceutically acceptable amine(s) the pharmaceutically
acceptable carrier(s) and optionally the pharmaceutically acceptable surfactant(s) in
a suitable hydrophilic solvent; (b) adding the compound of formula (I) to the
solution obtained in step (a) and mixing to dissolve the compound of formula (I)
(c) evaporating the hydrophilic solvent to cause co-precipitation of the compound
20 of formula (I) the amine(s) the carrier(s) and the optional surfactant(s) or
- (D) (a) mixing the pharmaceutically acceptable carrier(s) and the optional surfactant(s)
and heating the resulting mixture to sufficiently melt the carrier(s) and
surfactant(s) (b) adding the pharmaceutically acceptable amine(s) and the
compound of formula (I) to the mixture obtained in step (a) and mixing; or
- 25 (E) (a) mixing the compound of formula (I) the pharmaceutically acceptable amine(s)
the pharmaceutically acceptable carrier(s) and optionally the pharmaceutically
acceptable surfactant(s) to form a blend, and (b) optionally adding a lubricant to
the blend, or
- (F) (a) mixing the compound of formula (I) the pharmaceutically acceptable amine(s)
30 the pharmaceutically acceptable carrier(s) and optionally the pharmaceutically
acceptable surfactant(s) while adding water or another hydrophilic solvent(s) to the

mixture to obtain a paste (b) drying the paste of step (a) to a sufficient level of dryness and (c) passing the dried paste through a screen.

33 A method of inhibiting the replication of hepatitis C virus by exposing the virus to
5 a hepatitis C viral NS3 protease inhibiting amount of the composition according to any of the claims 1 to 31

34 A method of treating a hepatitis C viral infection in a mammal comprising
administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of the
10 composition according to any of the claims 1 to 31

35 Use of a composition according to any of the claims 1 to 31 for the preparation of a
medicamentation for the treatment or prevention of hepatitis C viral infection.

1/2

in vitro dissolution profile of Compound 8022 formulations: Suspension (1 CMCN.2% Tween 80),
Formulation 4, Formulation 6A and Formulation pH 2.5, 9.56 HCMG 80 rpm

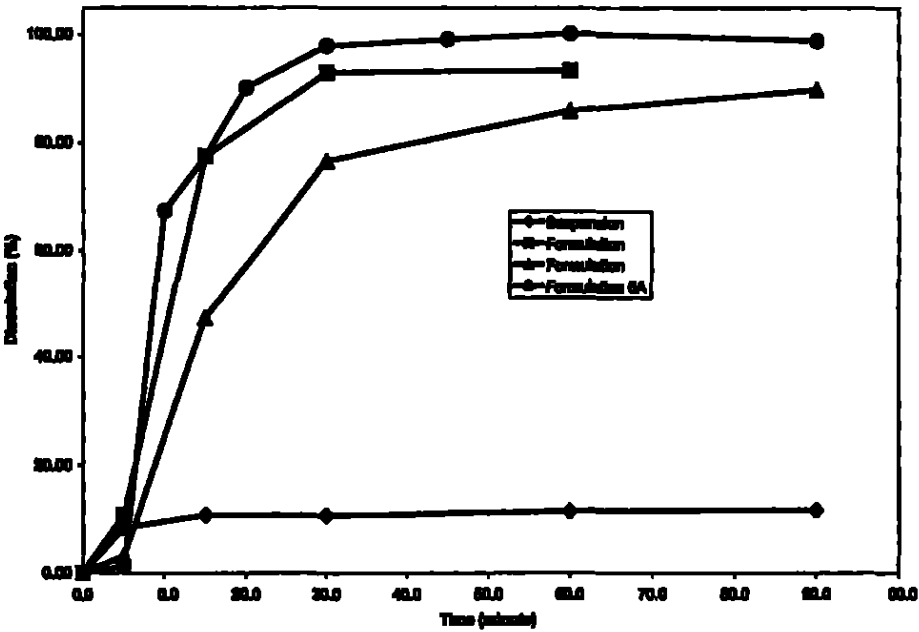


FIG 1

2/2

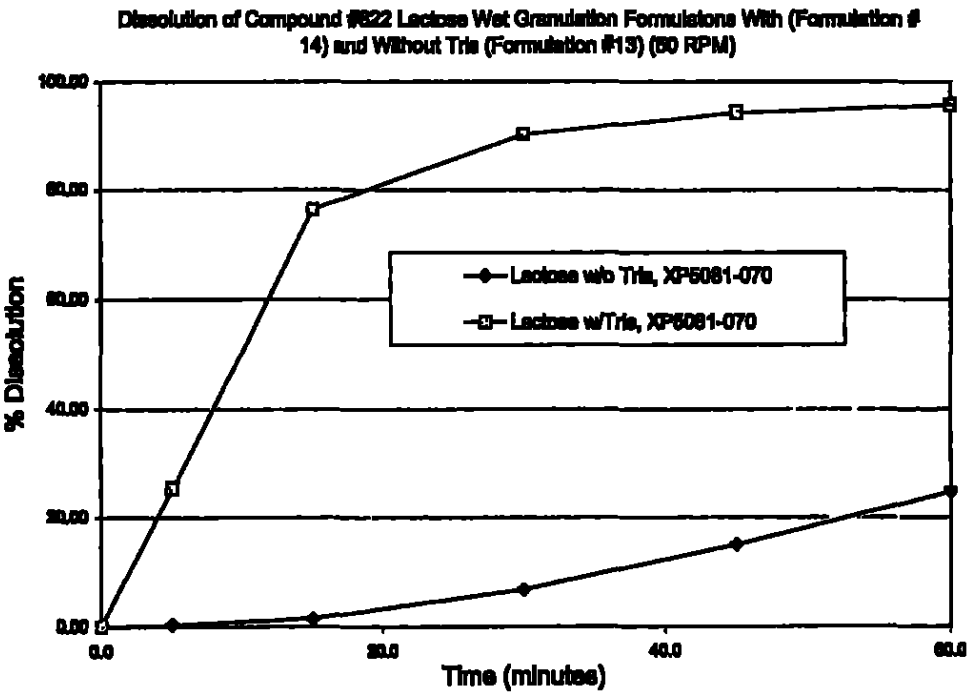
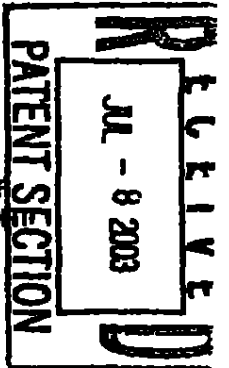


FIG 2

PCT

FL
82

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICAL
S INC
Attn Raymond Robert P
900 Ridgebury Road
P O Box 368
Ridgefield Connecticut 06877-0368
UNITED STATES OF AMERICA

ENTERED MAIL - 8/7/2004

Date of mailing
(day/month/year) 03/07/2003

Applicant or agent's file reference
9/233PCT

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 03/03380

International filing date
(day/month/year) 05/02/2003

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.
Filing of amendments and statement under Article 18:
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 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland
Facsimile No (41-22) 740.14.35

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 is transmitted herewith.

- 3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee() 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. Further action(): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 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, 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.

With 18 months from the priority date, demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase. If 30 months from the priority date (in some Offices even later).

With 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election with 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

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
Fac. (+31 70) 340-3016

Authorized officer

Jaap Hurenkamp

received
7/9/03

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 these requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, publication of WIPO.

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, 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 letter 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.

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 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 must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. 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 (Administrative Instructions, Section 206(b)).

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 206(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.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped) whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers, claims 30, 33 and 36 unchanged, new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1, 10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. References to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably at the same time of filing the amendments with the International Bureau also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant or agent's file reference 9/233PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/US 03/ 03380	International filing date (day/month/year) 05/02/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/02/2002
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC		

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.

The International Search Report consists of total of 3 sheets.

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

Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form

☐ filed together with the international application in computer readable form

☐ furnished subsequently to this Authority in written form

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form

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

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

2 ☐ Certain claim were found unsearchable (See Box I).

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

4 With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

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

☒ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest figure

☐ because this figure better characterizes the invention

1

☐ None of the figures.

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/18 A61K38/05 A61K38/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included 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 WPI Data PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 59929 A (BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD GOUDREAU NATHALIE (CA) GHIRO ELISE ()) 12 October 2000 (2000-10-12) cited in the application page 5 line 6 -page 7 line 13 claims 54-62	1 4 6-35
Y	WO 99 06044 A (MOROZOWICH WALTER UPJOHN CO (US) GAO PING (US)) 11 February 1999 (1999-02-11) page 1 line 25 -page 2 line 13 page 3 line 1 - line 25	1-4 6-35

☐ Further documents are listed the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed annex.

Special categories of cited documents

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

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

*L document which may throw doubt 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 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

23 June 2003

Date of mailing of the international search report

03/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, B. 5818 Patentkan
NL 2280 HV Rijswijk
Tel (+31 70) 340-2040, Tx. 3 85 epo nl,
Fax: (+31 70) 340-3016

Authorized officer

VON EGGELKRAUT S

87

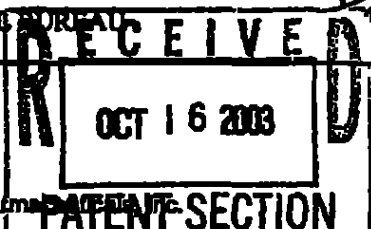
Patent document cited I search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0059929	A	12 10 2000	AU 3548000 A	23 10 2000
			BG 105970 A	31 05-2002
			BR 0009599 A	15 01-2002
			WO 0059929 A1	12 10-2000
			CA 2367127 A1	12 10-2000
			CN 1346365 T	24 04-2002
			CZ 20013467 A3	12 06 2002
			EE 200100516 A	16 12-2002
			EP 1169339 A1	09 01-2002
			HR 20010720 A1	31 12-2002
			JP 2002542160 T	10 12-2002
			NO 20014857 A	31 10-2001
			PL 350855 A1	10 02-2003
			SK 14072001 A3	05-03-2002
			TR 200102878 T2	21-01-2002
WO 9906044	A	11-02 1999	AT 225174 T	15-10-2002
			AU 728626 B2	11-01-2001
			AU 8573898 A	22-02-1999
			AU 728698 B2	18-01-2001
			AU 8573998 A	22-02-1999
			BR 9810729 A	08-08-2000
			BR 9811058 A	05 09-2000
			CN 1261790 T	02-08 2000
			CN 1261796 T	02-08-2000
			DE 69808463 D1	07-11-2002
			DK 989851 T3	27-01 2003
			EP 0989851 A1	05-04 2000
			EP 0999826 A1	17-05 2000
			ES 2184310 T3	01-04-2003
			FI 20000170 A	28-01 2000
			FI 20000172 A	28-01 2000
			HU 0002440 A2	28-09-2001
			JP 2002510330 T	02 04-2002
			JP 2002511099 T	09-04-2002
			NO 20000466 A	28-03 2000
			NO 20000467 A	29-03 2000
			NZ 502566 A	28-03 2002
			NZ 502569 A	31-05-2002
			PL 338335 A1	23 10-2000
			PL 338509 A1	06 11-2000
			PT 989851 T	31-12-2002
			SI 989851 T1	30-04-2003
			SK 162000 A3	11-12 2000
			SK 172000 A3	11-07 2000
			WO 9906044 A1	11-02 1999
			WO 9906024 A1	11-02 1999
			US 6231887 B1	15 05 2001
			US 2003044434 A1	06 03 2003

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To

RAYMOND Robert, P
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.
900 Ridgebury Road
P.O. Box 368
Ridgefield, CT 06877-0368
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

ELECTRONIC MAIL - 8/7/2004

Date of mailing (day/month/year)

14 August 2003 (14.08.03)

Applicant's or agent file reference
9/233PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/US03/03380International filing date (day/month/year)
05 February 2003 (05.02.03)Priority date (day/month/year)
07 February 2002 (07.02.02)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC.

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

The following designated Offices have waived the requirement for such communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 14 August 2003 (14.08.03) under No. 03/066103.

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 2(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19936, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter* October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 30 or 31 months, or other time limits) Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant Guide* Volume II, National Chapters, all available from WIPO Internet site at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination see the *PCT Applicant Guide* Volume IA, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The applicant is hereby notified that, the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.

received
10/21/03 R~

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
CH-11 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Form No. 271 A/I

Telephone No. 1 221 338 9

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:
IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty
The undersigned request that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. 1 IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant' or agent file reference 9/233PCT
International application No. PCT/US03/03380	International filing date (day/month/year) 05/02/2003	(Earliest) Priority date (day/month/year) 07/02/2002
Title of invention Pharmaceutical Compositions for Hepatitis C Viral Protease Inhibitors		
Box N II APPLICANT(S)		
Name and address (Family name followed by given name; for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC 900 Ridgebury Road P O Box 368 Ridgefield Connecticut USA 06877-0368		Telephone No. 203-798-8888
		Facsimile N 203-798-4408
		Teleprinter No.
		Applicant registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality US		State (that is, country) of residence: US
Name and address (Family name followed by given name; for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)		
State (that is, country) of nationality		State (that is, country) of residence: US
Name and address (Family name followed by given name; for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)		
State (that is, country) of nationality		State (that is, country) of residence:
☐ Further applicants are indicated on continuation sheet.		

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant() also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority in addition to the agent()/common representative appointed earlier

Name and address. (Family name followed by given name; for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

RAYMOND Robert P STEMPEL, Alan R. DEVLIN Mary-Ellen M.
 BOTTINO Anthony P POCCHIARI Susan K. DATLOW Philip I
 WITKOWSKI Timothy X DOW David A.
 c/o BOEHRINGER INGELHEIM CORPORATION
 800 Ridgebury Road P O Box 368
 Ridgefield Connecticut 06877-0368 USA

Telephone No.

203-798-9988

Facsimile No.

203/798-4408

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above used instead to indicate special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments

1 The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of

☒ the international application as originally filed

the description



as originally filed



as amended under Article 34

the claims



as originally filed



as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)



as amended under Article 34

the drawings



as originally filed



as amended under Article 34

2 ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3 ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives copy of any amendments made under Article 19 or notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69 1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

Where no check-box marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or where copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before has begun to draw up written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English



which the language in which the international application was filed.



which is the language of translation furnished for the purposes of international search.



which is the language of publication of the international application.



which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV for the purposes of international preliminary examination.

- | | |
|--|----------|
| 1 translation of international application | sheets |
| 2 amendments under Article 34 | sheets |
| 3 copy (or where required, translation) of amendments under Article 19 | sheets |
| 4 copy (or where required, translation) of statement under Article 19 | sheets |
| 5 letter | sheets |
| 6 other (specify) Request For Detailed Exam | 1 sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

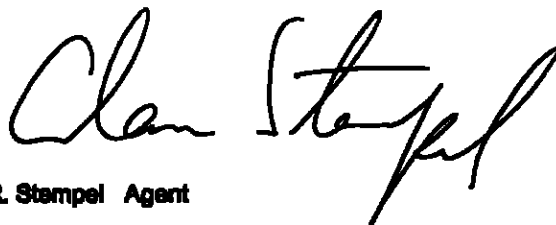
- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item() marked below:

- | | |
|---|---|
| 1 ☒ fee calculation sheet | 5 ☐ statement explaining lack of signature |
| 2 ☐ original separate power of attorney | 6 ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3 ☐ original general power of attorney | 7 ☐ other (specify) |
| 4 ☐ copy of general power of attorney
reference number if any | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next each signature, indicate the name of the person signing and the capacity which the person signs (if such capacity not obvious from reading the demand).



Alan R. Stempel Agent

For International Preliminary Examining Authority use only

1 Date of actual receipt of DEMAND

2 Adjusted date of receipt of demand due
to CORRECTIONS under Rule 60.1(b)

3 ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months
from the priority date and item 4 or 5 below does not apply

☐ The applicant has been
informed accordingly

4 ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of
Rule 80.5

5 ☐ Although the date of receipt of the demand after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival
EXCUSED pursuant to Rule 82

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Raymond Robert P
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICAL
S INC
900 Ridgebury Road
P O Box 368
Ridgefield Connecticut 06877-0368
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

EXTENS NAT'L PH - 8/7/2004

Date of mailing
(day/month/year)

25 08.2003

Applicant's or agent's file reference
9/233PCT

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailingInternational application No
PCT/US03/03380International filing date (day/month/year)
05 02.2003Priority date (day/month/year)
07 02 2002International Patent Classification (IPC) both national classification and IPC
A61K47/18

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC

- 1 This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority
- 2 This opinion contains indications relating to the following items
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of novelty of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty inventive step industrial applicability citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
- 3 The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d)

How? By submitting written reply accompanied where appropriate by amendments according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9

Also For an additional opportunity to submit amendments see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner see Rule 66.5

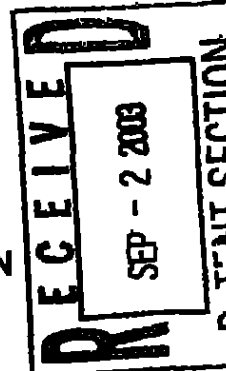
If no reply is filed the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion
- 4 The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 07.06.2004

received
9/3/04Name and mailing address of the international
preliminary examining authority

European Patent Office P B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk Paysa Bas
Tel +31 70 340 2040 Tlx 31 651 epo nl

Authorized Officer

von Eggelkraut-Gotta

Formalities office (incl extension of time limits)
Janzing M

WRITTEN OPINIONInternational application No **PCT/US03/03380****I Basis of the opinion**

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*)

Description Pages

1 54 as originally filed

Claims Numbers

1-35 as originally filed

Drawings Sheets

1/2 2/2 as originally filed

- 2 With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished to the purposes of the international search (under Rule 23.1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets

5

☐

This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this opinion)

6.

Additional observations If necessary

III

Non-establishment of opinion with regard to novelty Inventive step and Industrial applicability

- 1

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

☐

the entire international applicato

☒

claims Nos Claims 33 and 34 with respect to Industrial appl cab lity

because

☒

the said international application or the said claims Nos Claims 33 and 34 with respect to Industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)

see separate sheet

☐

the description claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinio could be formed (specify)

☐

the claims or said claims Nos are so nadequately supported by the description that no mean ngf l opinio could be formed

☐

no international search report has been established for the said claims Nos

2

A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/b am o acid sequence listing to comply with the Standard provided for i Annex C of the Administrative Instructions

☐

the written form has not been furnished or does not comply with the Standard

☐

the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard
- V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to ovelty Inventive step or Industrial applicability citations and explanations supporting such statement
- 1

Statement

Novelty (N)	Claims	
Inventive step (IS)	Claims	1-4 6 35
Industrial applicability (IA)	Claims	1-32,35
- 2

Citat ons and expla ations

see separate sheet

95

III Re Item III

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

1

1 1 Claims 33 34 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

For the assessment of the present claims 22 25 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2 Reference is made to the following documents:

D1 WO 0059929

D2 WO 9906044

3 **NOVELTY (Art 33(2) PCT)**

3 1 In view of the prior cited claims 1-35 appear to be novel and meet therefore the requirements of Art 33(2) PCT

4 INVENTIVE STEP (Art 33(3) PCT)

4 1 Document D1 is considered to represent the most relevant state of the art and discloses the active compound of formula I in compositions without an amine. The subject matter of claim 1 differs in that an amine is present.

4 2 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing a composition of the compound of formula I having improved bioavailability and overcoming for example the problem of precipitation of the acid in the gastrointestinal tract. The proposed solution is to include an amine into the composition.

4 3 This solution cannot however be considered as involving an inventive step for the following reasons:

4 3 1 The inventor underlines in the description the difficulty of finding the right salts for improving the bioavailability of compounds of formula I. The invention lies therefore in the finding of specific salts solving that problem. The very broad term "amine" comprises all compounds having this functional group and it is unlikely that all compounds will solve the problem. If this would be the case, the solution as such would be obvious.

4 3 2 D2 discloses the improvement of the bioavailability of a protease inhibitor by using amines. No precipitation of the free acid in the gastrointestinal tract occurs.

4 3 3 Therefore the problem is known for zwitterionic drugs and a solution is provided by D2.

4 4 Claims 2-4 6-35 do not appear to contain any additional features which in combination with the features of any claim to which they refer involve an inventive step for the following reasons:

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No PCT/US03/03380

4 4 1 The features are merely straightforward possibilities which the skilled person would select in accordance with circumstances without the exercise of inventive skill in order to solve the problem posed

4 5 In view of the above the present application seems not meet the requirements of Article 33(3) PCT because the subject matter of claims 1-4 6-35 seems not to involve an inventive step

(

5 Certain defects

5 1 Contrary to the requirements of Rule 5 1(a)(ii) PCT the relevant background art disclosed in documents D2 is not mentioned in the description nor are these documents identified therein

5 2 If amendments are filed it should be by way of replacement pages in the manner stipulated by Rule 66 8(a) PCT In particular fair copies of the amendments should be filed preferably in triplicate Moreover the applicant's attention is drawn to the fact that as a consequence of Rule 66 8(a) PCT the examiner is not permitted to carry out any amendments under the PCT procedure however minor these may be

5 3 In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 34(2)(b) PCT the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out no matter whether they concern amendments by addition replacement or deletion and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based (see also Rule 66 8(a) PCT)

98

PCT REQUEST

9/233PCT

Original (for SUBMISSION) printed on 05.02.2003 01:53:32 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT EASY Version 2 92 (updated 01 01 2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	9/233PCT
I	Title of Invention	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR HEPATITIS C VIRAL PROTEASE INHIBITORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC
II-5	Address:	900 Ridgebury Road P O Box 368 Ridgefield CT 06877 0368 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	203 798 4868
II-9	Facsimile No.	203 798 4408
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1 1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST First)	CHEN Shirlynn
III-1-5	Address	Boehringer Ingelheim Corp 900 Ridgebury Road P O Box 368 Ridgefield CT 06877 0368 United States of America

PCT REQUEST

9/233PCT

Original (for SUBMISSION) printed on 05.02.2003 01:53.32 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is.	inventor only
III-2-4	Name (LAST First)	MEI Xiaohui
III-2-5	Address	Boehringer Ingelheim Corp 900 Ridgebury Road P O Box 368 Ridgefield CT 06877 0368 United States of America
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as	agent
IV 1-1	Name (LAST First)	RAYMOND Robert P
IV 1-2	Address.	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc 900 Ridgebury Road P O Box 368 Ridgefield CT 06877 0368 United States of America
IV 1-3	Telephone No.	203 798 9988
IV 1-4	Facsimile No.	203 798 4408
IV 1-5	Agent's registration No.	25 089
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	DEVLIN Mary Ellen M (27 928); STEMPEL Alan R (28 991); BOTTINO Anthony P (41 629); POCCHIARI Susan K (45 016); DATLOW Philip I (41 482); WITKOWSKI Timothy X (40 232); DOW David A (46 124)

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP GE GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1 V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-4 below The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1 1	Filing date	07 February 2002 (07 02 2002)
VI-1-2	Number	60/355 694
VI-1-3	Country	US

101

PCT REQUEST

9/233PCT

Original (for SUBMISSION) printed on 05.02.2003 01:53:32 PM

VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI 1	
VB-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor		
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted patent		
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application		
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)		
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty		
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	
IX-2	Description	54	
IX-3	Claims	13	
IX-4	Abstract	1	EZABST00 TXT
IX-5	Drawings	2	
IX-7	TOTAL	75	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	
IX-11	Copy of general power of attorney	✓	
IX-17	PCT-EASY diskette		Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract	I	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1.1	Name (LAST First)	DATLOW Philip I	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	

102

PCT REQUEST

9/233PCT

Original (for SUBMISSION) printed on 05.02.2003 01:53:32 PM

10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions Section 411)

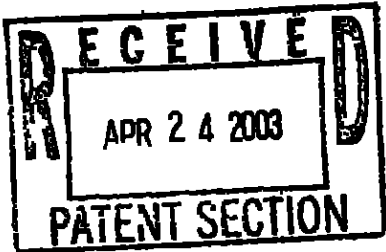
FILE DEMAND - LD 9/7/2003

T
RAYMOND Robert, P Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. 900 Ridgebury Road P O Box 368 Ridgefield CT 06877-0368 United States of America
ENTERS PAT CPU = 9/7/2004

Date of mailing (d y/month/year) 10 April 2003 (10.04 03)	
Applicant's agent file reference 9/233PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US03/03380	International filing date (d y/month/year) 05 February 2003 (05 02 03)
International publication date (d y/month/year) Not yet published	Priority date (d y/month/year) 07 February 2002 (07 02 02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by asterisk appearing next to date of receipt, or by the letters "NR" in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) (b).
2. This replaces any previously issued notification concerning submission or transmission of priority documents.
3. An asterisk (*) appears next to date of receipt, in the right-hand column, denotes priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(c) or (b). In such case the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau provided by Rule 17.1(a) or (b) respectively. In such case the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(d) which provides that designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 February 2002 (07 02 02)	60/355,694	US	03 April 2003 (03 04 03)



The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized office Patrick VILLECHAISE (Fax 338 8970)
---	---

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To

RAYMOND Robert, P
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc,
900 Ridgebury Road
P.O. Box 388
Ridgefield, CT 06877-0388
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PATENT SECTION

AUG 27 2003

ENTREES NAT L PH - 8/7/20 4

Date of mailing(day/month/year) 14 August 2003 (14.08.03)		
Applicant's or agent's file reference 9/233PCT		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/US03/03380	International filing date(day/month/year) 05 February 2003 (05.02.03)	Priority date(day/month/year) 07 February 2002 (07.02.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.		

- 1 The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election.

EP- AT BR, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR
National: AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK.

- 2 The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP- GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA- AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA- BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,
MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

- 3 The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, translation of the international application (Article 39(1) (a)), as well as, where applicable, by furnishing translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3) (b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and acts to be performed upon entry into the national phase before particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining European patent.

received
9/3/03 YL

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740 14.35

Telephone No.(41-22) 338.91 11

PATENT COOPERATION TREATY

PD 105

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Raymond Robert P
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICAL
S INC
900 Ridg bury Road
P O Box 368
Ridgefield Conn ticut 06877 0368
ETATS UNIS D AMERIQUE

NOTIFICATION OF RECEIPT OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3() and 61 1(b), first sentence
and Administrative Instructions Section 601(a))

ENTREUS DMTL PH - 8/7/2004

Date of mailing
(day/month/year) 26-06-2003

Applicant's or agent' file reference
9/233PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/ 03380

International filing date (day/month/year)
05/02/2003

Priority date (day/month/year)
07/02/2002

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

13/06/2003

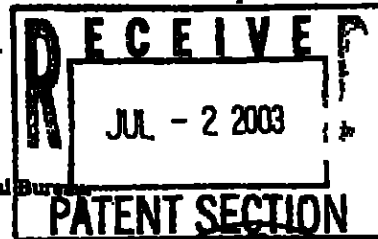
- 2 This date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61 1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3()).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

- 3 ☐ **ATTENTION** That date of receipt is **AFTER** the expiration of 19 months from the priority date. Consequently the election() made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details see the *PCT Applicant' Guide, Volume II*

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone facsimile transmission or in person

- 4 Only where paragraph 3 applies, copy of this notification has been sent to the International Bureau



Name and mailing address of the IPEA/



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

Authorized officer

CHERQUI E

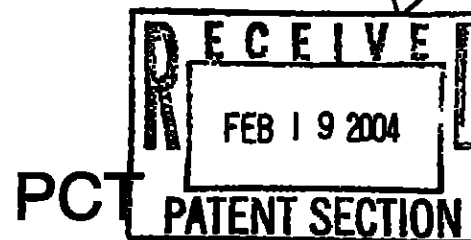


From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Raymond Robert P
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICAL
S INC
900 Ridgebury Road
P O Box 368
Ridgefield Connecticut 06877-0368
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

ENTRS NAT L PH - 8/7/2004



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 16 02 2004

Applicant's or agent's file reference
9/233PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/US03/03380

International filing date (day/month/year)
05/02/2003

Priority date (day/month/year)
07/02/2002

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes if any established on the International application
- 2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- 3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the International application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5) 33(5)) Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims

received
2/20/04

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office P.B. 5618 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk Pays Bas
Tel. +31 70 340 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 3016

Authorized officer

Cherqui E

Tel. +31 70 340-2843



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

107

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9/233PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US03/03380	International filing date (day/month/year) 05/02/2003	Priority date (day/month/year) 07/02/2002
International Patent Classification (IPC) national classification and IPC A61K47/18		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC		

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

2 This REPORT consists of total of 7 sheets, including this cover sheet.

- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES 1 sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT)

These annexes consist of total of sheets

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

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of utility of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13/06/2003	Date of completion of this report 16.02.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Pays Bas Tel. +31 70 340 2040 Tlx 31 851 epo nl Fax +31 70 340 3016	Authorized officer von Eggelkraut-Gotta  Telephone No. 31 70 340 700

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*)

Description, pages

1-54 as originally filed

Claims No

1-35 as originally filed

Drawings sheets

1/2-2/2 as originally filed

- 2 With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

4. The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US03/03380

☐ the drawings, sheets.

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations if necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty Inventive step and Industrial applicability

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. Claims 33 and 34 with respect to industrial applicability

because

☒ the said international application or the said claims Nos. Claims 33 and 34 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)
see separate sheet

☐ the description claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ the claims or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

- 2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty Inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

- 1 Statement

10

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International appl cation No PCT/US03/03380

Novelty (N)	Yes	Claims	1-35
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes.	Claims	5
	No	Claims	1-4 6-35
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-32,35
	No	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

(

III Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and Industrial applicability

1

1 1 Claims 33 34 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V Re Item V

Reasoned statement under Rule 66 2(a)(ii) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

For the assessment of the present claims 22 25 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2 Reference is made to the following documents

D1 WO 0059929

D2 WO 9906044

112

3 NOVELTY (Art 33(2) PCT)

3 1 In view of the prior cited claims 1-35 appear to be novel and meet therefore the requirements of Art 33(2) PCT

4 INVENTIVE STEP (Art 33(3) PCT)

4 1 Document D1 is considered to represent the most relevant state of the art and discloses the active compound of formula I in compositions without an amine. The subject matter of claim 1 differs in that an amine is present

4 2 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing a composition of the compound of formula I having improved bioavailability and overcoming for example the problem of precipitation of the acid in the gastrointestinal tract. The proposed solution is to include an amine into the composition

4 3 This solution cannot however be considered as involving an inventive step for the following reasons

4 3 1 The inventor underlines in the description the difficulty of finding the right salts for improving the bioavailability of compounds of formula I. The invention lies therefore in the finding of specific salts solving that problem. The very broad term amine comprises all compounds having this functional group and it is unlikely that all compounds will solve the problem. If this would be the case the solution as such would be obvious

4 3 2 D2 discloses the improvement of the bioavailability of a protease inhibitors by using amines. No precipitation of the free acid in the gastrointestinal tract occurs

4 3 3 Therefore the problem is known for zwitterionic drugs and a solution is provided by D2

4 4 Claims 2 4 6-35 do not appear to contain any additional features which in combination with the features of any claim to which they refer involve an inventive

step for the following reasons

- 4 4 1 The features are merely straightforward possibilities which the skilled person would select in accordance with circumstances without the exercise of inventive skill in order to solve the problem posed
- 4 5 In view of the above the present application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT because the subject matter of claims 1-4 6-35 does not involve an inventive step

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9/233PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA416)	
International application No. PCT/US03/03380	International filing date (day/month/year) 05/02/2003	Priority date (day/month/year) 07/02/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47/18		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC		
1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 The REPORT consists of total of 7 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES 1 sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of total of sheets		
3. This report contains indications relating to the following items. I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of utility of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observation on the international application		
Date of submission of the demand 13/06/2003	Date of completion of this report 18.02.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office P.B. 5816 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Pays Bas Tel. +31 70 340 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 3016	Authorized officer von Eggelkraut-Gotta  Telephone No. 70 340 4792	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US03/03380

I. Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*):

Description pages

1-54 as originally filed

Claims, No

1-35 as originally filed

Drawings sheets

1/2-2/2 as originally filed

- 2 With regard to the language all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55 3)

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
☐ filed together with the international application in computer readable form
☐ furnished subsequently to this Authority in written form
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

4. The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
☐ the claims Nos

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US03/03380

☐ the drawings sheets.

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

- 6 Additional observations, if necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty Inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. Claims 33 and 34 with respect to industrial applicability

because

☒ the said international application or the said claims Nos. Claims 33 and 34 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)
see separate sheet

☐ the description claims or drawing (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

- 2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty Inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

- 1 Statement

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/US03/03380**

117

Novelty (N)	Yes	Claims	1-35
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	5
	No	Claims	1-4 6-35
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-32 35
	No	Claims	

**2 Citations and explanations
see separate sheet**

(

118

III Re Item III

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

1

1 1 Claims 33 34 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

For the assessment of the present claims 22 25 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2 Reference is made to the following documents:

D1 WO 0059929

D2 WO 9906044

119

3 NOVELTY (Art 33(2) PCT)

3 1 In view of the prior cited claims 1-35 appear to be novel and meet therefore the requirements of Art 33(2) PCT

4 INVENTIVE STEP (Art 33(3) PCT)

4 1 Document D1 is considered to represent the most relevant state of the art and discloses the active compound of formula I in compositions without an amine. The subject matter of claim 1 differs in that an amine is present.

4 2 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing a composition of the compound of formula I having improved bioavailability and overcoming for example the problem of precipitation of the acid in the gastrointestinal tract. The proposed solution is to include an amine into the composition.

4 3 This solution cannot however be considered as involving an inventive step for the following reasons:

4 3 1 The inventor underlines in the description the difficulty of finding the right salts for improving the bioavailability of compounds of formula I. The invention lies therefore in the finding of specific salts solving that problem. The very broad term amine comprises all compounds having this functional group and it is unlikely that all compounds will solve the problem. If this would be the case the solution as such would be obvious.

4 3 2 D2 discloses the improvement of the bioavailability of a protease inhibitor by using amines. No precipitation of the free acid in the gastrointestinal tract occurs.

4 3 3 Therefore the problem is known for zwitterionic drugs and a solution is provided by D2.

4 4 Claims 2-4, 6-35 do not appear to contain any additional features which in combination with the features of any claim to which they refer involve an inventive

120

step for the following reasons

4 4 1 The features are merely straightforward possibilities which the skilled person would select in accordance with circumstances without the exercise of inventive skill in order to solve the problem posed

4 5 In view of the above the present application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT because the subject matter of claims 1-4 6-35 does not involve an inventive step

(

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

121

Referencia del expediente del agente solicitante 9/233 PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No PCT/US03/03380	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 05/02/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07/02/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) clasificación nacional IPC A61K 47/18		
Solicitante BOHERINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC		

1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración a cargo del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36

2 Este INFORME consta de una total de 7 hojas incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS esto es documentos de la descripción reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de ____ hojas

3 Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad nivel inventivo y aplicación industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2) en relación con la novedad nivel inventivo o aplicación industrial conclusiones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación del documento 13/06/2003	Fecha de terminación de este reporte 16/02/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina Europea de Patentes D-80298 München Tel: +49 89 2399 0 Fax: +49 89 2399 4465	Funcionario Autorizado Von Eggelkraut Gotta Teléfono No.

122

I Base del Informe

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y o se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70 16 y 70 17))

La descripción páginas

1-54 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones No

1-35 como se presentaron originalmente

Los dibujos páginas

1/2-2/2 como se presentaron originalmente

- 2 Respecto al lenguaje todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional a menos que se indique otra cosa en este punto

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23 1 (b))
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48 3(b))
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55 2 y/o 55 3)

- 3 Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada ha sido entregada
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado

- 4 ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de

- ☐ la descripción páginas _____
☐ las reivindicaciones No _____
☐ los dibujos página _____

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70 2(c)) **

** Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe

III No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad nivel inventivo (que o sea obvia) o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos 33 y 34 con respecto a la aplicabilidad industrial

Porque

- ☒ la solicitud internacional o las mencionadas reivindicaciones Nos 33 y 34 con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con los siguientes objetos los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*)

Ver hoja separada

- ☐ la descripción las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*)
- ☐ la descripción o las mencionadas reivindicaciones Nos _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos _____

2 No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el formato de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ El formato escrito no ha sido sumariado o no cumple con los estándares
- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido sumariado o no cumple con los estándares

V Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad del inventivo y la aplicación industrial citas y explicaciones que apoyan esta declaración

1 Declaración

Novedad (N)	Reivnd caciones	1-35	SI
	Reivindicacio es		NO
Nvel nventivo (NI)	Reivindicaciones	5	SI
	Reivindicaciones	1-4 6-35	NO
Apl cación Industrial (AI)	Reivindicacio es	1-32 35	SI
	Reivnd caciones		NO

2 Citas y explicac ones (Regla 70.7)

Ver hoja separada

✓ 25

III Continuación Ítem III

No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad nivel Inventivo y aplicabilidad Industrial

1

1.1 El objeto de las reivindicaciones 33 y 34 es considerado por esta autoridad que se encuentra cubierto por lo provisto de la Regla 67.1 (iv) PCT. Consecuentemente no se formulará una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT)

V Continuación Ítem

Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad el nivel Inventivo y la aplicación industrial citas y explicaciones que apoyan esta declaración

Para determinar si las presentes reivindicaciones 22-25 son o no industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado entre los Estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de reivindicaciones del uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para el primer uso en tratamientos médicos y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

2 Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 0059929

D2 WO 9906044

3 NOVEDAD

A la luz del arte previo citado, las reivindicaciones 1-35 parecen ser novedosas y cumplir así los requerimientos del Art. 33(2) PCT.



4 NIVEL INVENTIVO

- 4.1 El documento D1 es considerado como el que representa el estado del arte mas relevante y revela el compuesto activo de fórmula I en composiciones sin una amina. El objeto de la reivindicación 1 difiere en que la amina está presente**
- 4.2 El problema resolver por la presente invención puede entonces considerado como el de proveer una composición del compuesto de fórmula I con una mejor biodisponibilidad y superando por ejemplo el problema de la precipitación del ácido en el tracto gastrointestinal. La solución propuesta es incluir una amina dentro de la composición**
- 4.3 Esta solución no puede sin embargo considerarse que alcance el nivel inventivo por las siguientes razones**
- 4.3.1 El inventor subraya en la descripción la dificultad de encontrar las sales adecuadas para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos de fórmula I. La invención recae entonces en encontrar las sales específicas que resuelven tal problema. El término general amina comprende todos los compuestos que poseen este grupo funcional y es poco probable que todos esos compuestos resuelven el problema. Si este fuera el caso la solución como tal sería obvia**
- 4.3.2 D2 divulga que el mejoramiento de la biodisponibilidad de inhibidores de proteasa por medio del uso de aminas. No se presenta precipitación del ácido libre en el tracto gastrointestinal**
- 4.3.3 De esta forma el problema es conocido para fármacos zwitteriónicos y una solución es conocida a partir de D2**
- 4.4 Las reivindicaciones 2.1 - 6.35 no parecen contener características adicionales que en combinación con las características de las reivindicaciones de las que dependen alcancen el nivel inventivo por las siguientes razones**

- 4.4.1 Las características son meramente directas posibilidad que una persona versada en la materia podría seleccionar de acuerdo con las circunstancias sin hacer ejercicio de alguna habilidad inventiva para resolver el problema en cuestión
- 4.5 En vista de lo anterior la presente solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT porque el objeto de las reivindicaciones 1-4 6-35 no alcanzan el nivel inventivo

Traducción

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

128

Referencia del expediente del agente solicitante 9/233 PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud internacional N PCT/US03/03380	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05/02/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07/02/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) clasificación nacional IPC A61K 47/18		
Solicitante BOHERINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC		

1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36

2 Este INFORME consta de una total de 7 hojas incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS esto es documentos de la descripción reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de ____ hojas

3 Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad nivel inventivo y aplicación Industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2) en relación con la novedad nivel inventivo o aplicación industrial citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación del informe 13/06/2003	Fecha de terminación de este reporte 16/02/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina Europea de Patentes D-80298 München T: +49 89 2399 0 Tlx 523656 apm d Fax +49 89 2399 4485	Funcionario Autorizado Von Eggelkraut-Gotta Teléfono No

Formato PCT/IPEA/400 (portada) (julio 1998)

124

I Base del informe

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud ntemacional (Las hojas de reemplazo que ha sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refiere a este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70 16 y 70 17))

La descripción páginas

1-54 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones No

1-35 como se presentaron originalmente

Los dibujos páginas

1/2 2/2 como se presentaron originalmente

- 2 Respecto al lenguaje todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional a menos que se indique otra cosa en este punto

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es

- ☐ el lenguaje de la traducción en idioma para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23 1 (b))
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48 3(b))
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55 2 y/o 55 3)

- 3 Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud ntemacional el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada ha sido entregada
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado

- 4 ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de

- ☐ la descripción páginas _____
☐ las reivindicaciones Nos _____
☐ los dibujos página _____

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo originalmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70 2(c)) **

Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y agregada a este informe

130

III No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad nivel inventivo y aplicabilidad Industrial

1 La pregunta de si la reivención reivindicada parece tener novedad nivel inventivo (que no sea obvia) o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivndicaciones Nos 33 y 34 con respecto a la aplicabilidad Industrial

Porque

- ☒ la solicitud internacional o las mencionadas reivindicaciones Nos 33 y 34 con respecto a la aplicabilidad Industrial se relacionan con los siguientes objetos los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*)

Ver hoja separada

- ☐ la descripción las reivndicaciones o los dibujos (*ndique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivndicaciones Nos _____ son demasiado confusas que o se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*)
- ☐ la descripción o las mencionadas reivindicaciones Nos _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que o se puede formar ninguna opinión significativa
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos _____

2 No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el Estado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares
- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares

V Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-35	SI
	Relivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	5	SI
	Relivindicaciones	1-4 6-35	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1-32 35	SI
	Relivindicaciones		NO

2 Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver hoja separada

132

III Continuación Ítem III

No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1

- 1.1 El objeto de las reivindicaciones 33 y 34 es considerado por esta autoridad que se encuentra cubierto por lo provisto de la Regla 67.1 (iv) PCT. Consecuentemente no se formulará una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT)

V Continuación Ítem

Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad el nivel inventivo y la aplicación industrial citas y explicaciones que apoyan esta declaración

Para determinar si las presentes reivindicaciones 22-25 son o no industrialmente aplicables no existe un criterio unificado entre los Estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de reivindicaciones del uso de un compuesto en un tratamiento médico pero puede permitir sin embargo reivindicaciones de un compuesto conocido para el primer uso en tratamientos médicos y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

- 2 Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 0059929

D2 WO 9906044

3 NOVEDAD

A la luz del arte previo citado las reivindicaciones 1-35 parecen ser novedosas y cumplir así los requerimientos del Art. 33(2) PCT.

4 NIVEL INVENTIV

- 4 1** El documento D1 es considerado como el que representa el estado del arte mas relevante y revela el compuesto activo de fórmula I en composiciones sin una amina El objeto de la reivindicación 1 difiere en que la amina está presente
- 4 2** El problema resolver por la presente invención puede entonces considerado como el de proveer una composición del compuesto de fórmula I con una mejor biodisponibilidad y superando por ejemplo el problema de la precipitación del ácido en el tracto gastrointestinal La solución propuesta es incluir una amina dentro de la composición
- 4 3** Esta solución no puede sin embargo considerarse que alcance el nivel inventivo por las siguientes razones
- 4 3 1** El Inventor subraya en la descripción la dificultad de encontrar las sales adecuadas para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos de fórmula I La invención recae entonces en encontrar las sales específicas que resuelven tal problema El término general amina comprende todos los compuestos que poseen este grupo funcional y es poco probable que todos esos compuestos resuelven el problema Si este fuera el caso la solución como tal sería obvia
- 4 3 2** D2 divulga que el mejoramiento de la biodisponibilidad de inhibidores de proteasa por medio del uso de aminas No se presenta precipitación del ácido libre en el tracto gastrointestinal
- 4 3 3** De esta forma el problema es conocido para fármacos zwitteriónicos y una solución es conocida a partir de D2
- 4 4** Las reivindicaciones 2 1 6 35 no parecen contener características adicionales que en combinación con las características de las reivindicaciones de las que dependen alcancen el nivel inventivo por las siguientes razones

- 4 4 1 Las características son meramente directas posibilidad que una persona versada en la materia podría seleccionar de acuerdo con las circunstancias sin hacer ejercicio de alguna habilidad inventiva para resolver el problema en cuestión
- 4 5 En vista de lo anterior la presente solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT porque el objeto de las reivindicaciones 1-4 6-35 no alcanzan el nivel inventivo

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente solicitante 8/233 PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional N PCT/US03/03380	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 05/02/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07/02/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) clasificación nacional IPC A61K 47/18		
Solicitante BOHERINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC		

1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36

2 Este INFORME consta de una total de 7 hojas incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS esto es documentos de la descripción reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos consisten de un total de _____ hojas

3 Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad nivel inventivo y aplicación industrial

IV ☐ Carencia de unidad de la invención

V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2) en relación con la novedad nivel inventivo o aplicación industrial citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración

VI ☐ Ciertos documentos citados

VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional

VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 13/06/2003	Fecha de terminación de este reporte 16/02/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar  Oficina Eropes de Patentes D-80288 München Tel +49 89 2369 0 Tx 523656 pm d Fax +49 89 2369 4465	Funcionario Autorizado Von Eggelkraut-Gotta Teléfono N

I Base del informe

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70 16 y 70 17))

La descripción páginas

1-54 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones No

1-35 como se presentaron originalmente

Los dibujos páginas

1/2 2/2 como se presentaron originalmente

- 2 Respecto al lenguaje todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional a menos que se indique otra cosa en este punto

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23 1 (b))
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48 3(b))
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55 2 y/o 55 3)

- 3 Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado o va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada ha sido entregada
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado

- 4 ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de

- ☐ la descripción páginas _____
☐ las reivindicaciones Nos _____
☐ los dibujos página _____

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70 2(c)) **

** Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe

137

III No-establecimiento de oposición con respecto a la novedad ni el inventivo y aplicabilidad industrial

1 La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad inventivo (que no sea obvia) o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos 33 y 34 con respecto a la aplicabilidad industrial

Porque

- ☒ la solicitud internacional o las mencionadas reivindicaciones Nos 33 y 34 con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con los siguientes objetos los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*)

Ver hoja separada

- ☐ la descripción las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*)
- ☐ la descripción o las mencionadas reivindicaciones Nos _____ no está adecuadamente soportada por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos _____

2 No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el estado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares
- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares

V Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial: citas y explicaciones que apoyan esta declaración

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-35	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	5	SI
	Reivindicaciones	1-4, 6-35	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1-32, 35	SI
	Reivindicaciones		NO

2 Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver hoja separada

139

III Continuación ítem III

No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad nivel inventivo y aplicabilidad Industrial

1

1 1 El objeto de las reivindicaciones 33 y 34 es considerado por esta autoridad que se encuentra cubierto por lo provisto de la Regla 67 1 (iv) PCT. Consecuentemente no se formulará una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT)

V Continuación ítem

Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad el nivel inventivo y la aplicación industrial citas y explicaciones que apoyan esta declaración

Para determinar si las presentes reivindicaciones 22-25 son o no industrialmente aplicables no existe un criterio unificado entre los Estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de reivindicaciones del uso de un compuesto en un tratamiento médico pero puede permitir sin embargo reivindicaciones de un compuesto conocido para el primer uso en tratamientos médicos y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

2 Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 0059929

D2 WO 9906044

3 **NOVEDAD**

A la luz del arte previo citado las reivindicaciones 1-35 parecen ser novedosas y cumplir así los requerimientos del Art. 33(2) PCT.

4 NIVEL INVENTIVO

- 4 1** El documento D1 es considerado como el que representa el estado del arte mas relevante y revela el compuesto activo de fórmula I en composiciones sin una amina. El objeto de la reivindicación 1 difiere en que la amina está presente.
- 4 2** El problema a resolver por la presente invención puede entonces ser considerado como el de proveer una composición del compuesto de fórmula I con una mejor biodisponibilidad y superando por ejemplo el problema de la precipitación del ácido en el tracto gastrointestinal. La solución propuesta es incluir una amina dentro de la composición.
- 4 3** Esta solución no puede sin embargo considerarse que alcance el nivel inventivo por las siguientes razones:
- 4 3 1** El inventor subraya en la descripción la dificultad de encontrar las sales adecuadas para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos de fórmula I. La invención recae entonces en encontrar las sales específicas que resuelven tal problema. El término general amina comprende todos los compuestos que poseen este grupo funcional y es poco probable que todos esos compuestos resuelven el problema. Si este fuera el caso, la solución como tal sería obvia.
- 4 3 2** D2 divulga que el mejoramiento de la biodisponibilidad de inhibidores de proteasa por medio del uso de aminas. No se presenta precipitación del ácido libre en el tracto gastrointestinal.
- 4 3 3** De esta forma el problema es conocido para fármacos zwitterónicos y una solución es conocida a partir de D2.
- 4 4** Las reivindicaciones 2, 1, 6, 35 no parecen contener características adicionales que en combinación con las características de las reivindicaciones de las que dependen alcancen el nivel inventivo por las siguientes razones:

- 4 4 1 Las características son meramente directas posibilidad que una persona versada en la materia podría seleccionar de acuerdo con las circunstancias sin hacer ejercicio de alguna habilidad inventiva para resolver el problema en cuestión
- 4 5 En vista de lo anterior la presente solicitud no cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT porque el objeto de las reivindicaciones 1-4 6-35 no alcanzan el nivel inventivo

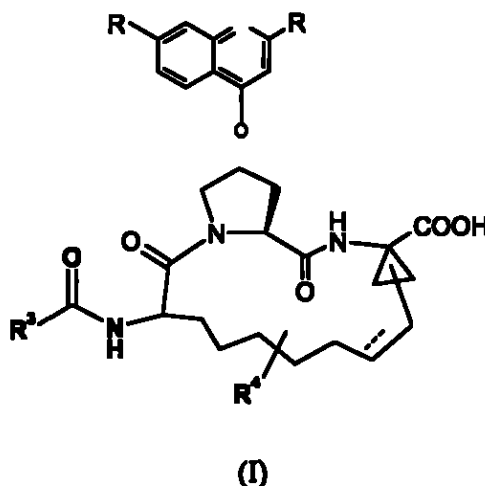
Composiciones farmacéuticas para inhibidores
de proteasa viral de la hepatitis C

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a composiciones farmacéuticas de inhibidores de proteasa viral de hepatitis C que tienen una disponibilidad mejorada y a métodos que usan estas composiciones para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (HCV) y para el tratamiento de una infección por HCV

Antecedente de la invención

Recientemente se ha descubierto que ciertos compuestos macrocíclicos son inhibidores potentes y específicos de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV). En particular, los compuestos de la siguiente fórmula I se han encontrado que son una clase especialmente potente de inhibidores frente a la NS3 serina proteasa del HCV.



en la cual

Indica un enlace opcional que forma un enlace doble entre las posiciones 13 y 14.

R es H, halo, alquilo, C, cicloalquilo, C, haloalquilo, C, aloxi, C, cicloalcox, C, hidroxilo, o N(R), en donde cada R es independientemente H, alquilo, C, o cicloalquilo, C.

R es H halo alquilo C c cloalquilo C haloal
quilo C t oalquilo C alcox C cicloalcoxí C al
coxialquilo C arilo C ó Het en donde Het e un
hetero i lo aturado o in aturado de in o e s o iete
5 m embro que ont ene de uno a cuatro heteroátomo en el
an llo seleccionado entre nitrógeno oxígeno y a ufre

n que d cho cicloalquilo arilo o Het está opcional
mente sust tuido on R

en donde R es H halo alquilo C c loalquilo C
10 alcox C icloalcoxí C NO N(R) NH C(O) R o
NH C(O) NH R en donde cada R e independ entemente H al
quilo C o c cloalquilo C

o R NH C(O) OR en donde R e alquilo C o c
loalquilo C

15 R es RO o RNH en donde R es alquilo C o c
cloalquilo C

R H o de uno a tre sustituyente en cualquier
átomo de carbono di pon ble en la po ones 8 9 10 11
12 13 ó 14 estando elecc onado d ho sustituyente nde
20 pendient mente entre el grupo que con i te en alquilo C
haloalquilo C alcox C hidrox halo am no oxo t o
o tioalquilo C

Véase el documento d T antr os et al ol c tud de
EE UU n d Ser e 09/760 943 presentada el 16 de Enero de
25 2001 (Ces ona io Bo hr nger Ingelhe n (Canada) Ltd)
apl ca ión que se n orpora como referen ia a la pres nte
memoria de cr pt va en su total dad y se denomina en lo su
cesivo Tsantr zos et al Véase también el correspondien
te do umento WO 00/ 9929 (Boehring r Ingelhein (Canada)
30 Ltd)

Una caracterí tí a e tru tural de los compue to de
fórmula I la presencia de la fun onalidad de á c do car
boxí l o C terminal que mo tró qu era re ponsable no
solamente de la potenc a y revers b l dad observadas para
35 e ta erie de inhibidore no tamb én de la excelente es

p c f dad por la proteasa de HCV en comparación con otra
 erina/c steína proteasas. Un inhibidor de serina proteasa
 de HCV como los compuestos de fórmula I sería de esperar
 que fuera un agente antiviral que actúa a través de un me-
 5 canismo nuevo e impedir el bloqueo de la función esencial
 codificada por virus para la replicación de HCV. Un fármaco
 que actúe a través de este mecanismo mejoraría la repli-
 cación viral de todos los genotipos de HCV y por lo tanto
 proporcionaría ventaja apreciable para paciente con
 10 hepatitis crónica.

Un problema común entre los inhibidores de proteasa
 es que estos compuestos son lipófilos y tienen una baja so-
 lubilidad acuosa. Debido a la baja solubilidad acuosa
 las preparaciones farmacéuticas convencionales sólidas y
 15 líquidas que contienen estos inhibidores pueden no ser ab-
 sorbidas por el paciente de una manera satisfactoria. De
 los diversos factores que pueden afectar a la biodisponi-
 bilidad de un fármaco cuando se administra por vía oral
 (que incluyen la solubilidad acuosa, absorción del fármaco
 20 a través del tracto gastrointestinal y estencia de la do-
 sificación y efecto del primer paso) la solubilidad acuosa
 se encuentra a menudo que está entre los factores más im-
 portantes. Los compuestos escasamente solubles en agua ex-
 hibiendo a menudo una absorción errática o incompleta en el
 25 tracto digestivo y por tanto producen una respuesta meno-
 queable.

Los compuestos de fórmula I son deiones híbridos y
 son capaces de formar sales con ácidos y bases fuertes. Los
 intentos de identificar las sales de estos compuestos en
 30 forma sólida que mejorarían sustancialmente la solubili-
 dad acuosa no han sido satisfactorios. Diversas sales de
 estos compuestos se han encontrado que son muy higroscópi-
 cas reduciendo la estabilidad del compuesto. Además
 la formulación de sales de estos compuestos generalmente
 35 son propensas a la precipitación del ácido libre parental.

/45

en el tracto gastrointestinal. Los compuestos representativos de fórmula I han mostrado una elevada biodisponibilidad cuando administran a animales en forma de una suspensión acuosa sugiriendo que las formulaciones convencionales que
 5 contienen estos inhibidores pueden no ser absorbidas de una manera satisfactoria. Por tanto, hay una necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula I que tengan una biodisponibilidad mejorada.

Se han descrito previamente métodos para formular
 10 ciertos compuestos macrocíclicos lipófilos en forma de formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, Cavanak en la patente de EE UU n.º 4 388 307 describe la preparación de formulaciones emulsionadas de cicloporinas disponibles en el comercio y Hauer et al. en la patente de EE UU n.
 15 5 342 625 y Meiner et al. en el documento WO 93/20833 describen la preparación de microemulsiones de cicloporina y precondensados de microemulsiones. Komya et al. patent de EE UU n.º 5 504 068 describe adecuadamente la preparación de formulaciones tópicas mejoradas de cicloporina.

20 Ejemplos de formulaciones autoemulsionantes de compuestos lipófilos incluyen los de Lipari et al. documento WO 96/36316 que describe un pre concentrado autoemulsionable que comprende un compuesto lipófilo unido a un derivado de alfa tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS) y una fase lipófila. Gao et al. en la patente de EE UU n.º 6 121 313 describe una formulación autoemulsionable de un inhibidor de piranona proteasa que comprende el compuesto de piranona una mezcla de mono y diglúcidos uno o más disolventes y uno o más tensioactivos y Gao et al. en la pa
 25 tente de EE UU n.º 6 231 887 B1 describen una formulación autoemulsionable de un inhibidor de piranona proteasa que comprende el compuesto de piranona una amina uno o más disolventes y uno o más tensioactivos.

30 Yu et al. en las patentes de EE UU n.º 5 360 615 y 5 071 643 describen la preparación de un sistema de olven

te para aumentar la solubilidad de compuestos ácidos bá i
o o anfótero por ionización parcial que comprende una
mezcla de polietilenglicol hidroxido o ion de hidrógeno y
agua Morton et al en la patente de EE UU n 5 376 688
5 describen formulaciones de agente farmacéuticos ácidos bá i
co o anfóteros que comprenden el agente farmacéutico una
especie iónica y un sistema de solvente Bhagwat et al en
la patent de EE UU n 6 056 977 explica el uso de una ma
trícula basada en polímeros para la liberación sostenida
10 de una sulfonamida. A pesar de estos avances continúa
habiendo una necesidad en la técnica de formulaciones ora
les de los compuestos de iones híbridos de fórmula I que
tengan una biodisponibilidad mejorada

Breve sumario de la invención

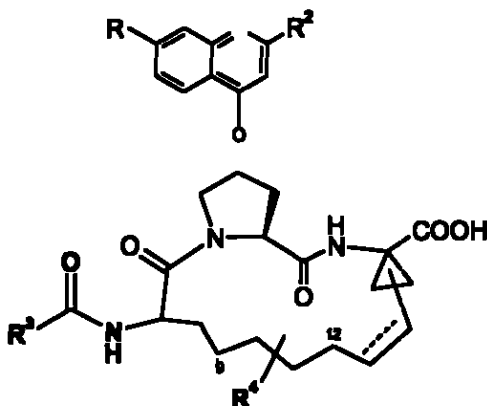
15 La presente invención supera el problema anterior
mente mencionados proporcionando composiciones farmacéuti
cas de los compuestos de fórmula I que tienen una biodispo
nibilidad mejorada en comparación con las formulaciones
farmacéuticas convencionales. En particular las composi
20 ciones específicas de la presente invención han demostrado
excelentes perfiles de disolución in vitro y tienen aumen
tos considerables conseguidos en la biodisponibilidad en
comparación con las formulaciones farmacéuticas convencio
nales

25 La composición farmacéuticas de la presente inven
ción abarcan una amplia diversidad de tipos de composicio
nes pero todas comprenden un compuesto de fórmula I junto
con una o más adyuvantes farmacéuticamente aceptable. La com
posiciónes de la presente invención pueden incluir uno o
30 más ingredientes adyuvantes dependiendo del tipo de compo
sición contemplada por ejemplo de solventes farmacéuti
camente aceptables tensioactivos sales polímeros etc
como se describirá más en detalle con posterioridad. La
presente invención se dirige también a métodos para elabo
35 rar estas composiciones como se describe con posteriori

147

dad En una real ac ón gen ral la compo c ón farmacéut
a de la presente nvención comprende

(a) un ompuesto de fórmula (I)



(I)

5 en la cual

indica un enlace op onal que forma un enla
doble entre la po one 13 y 14

R es H halo alquilo C c cloalquilo C haloal
quilo C al oxi C c cloalcox C hidrox o N(R)
10 en donde ada R es indep nd entement H alquilo C o
cloalquilo C

R es H halo alquilo C c cloalquilo C haloal
qu lo C t oalquilo C alcox C cicloalcox C al
ox alqu lo C ar lo C , ó Het en donde Het es un
15 h t roc clo saturado o nsaturado de c nco eis o ete
miembro que contiene de uno a cuatro heteroátomos en el
an llo elec onado entr n trógeno oxígeno y a ufre

en que dicho c cloalquilo ar lo o Het e tá opc onal
mente sustituido con R

20 en donde R e H halo alquilo C c cloalquilo
C alcox C c cloal oxi C NO N(R) NH C(O) R o
NH C(O) NH R n donde ada R e ndependientemente H al
quilo C o loalqu lo C

o R e NH C(O) OR en donde R e alqu lo C o ci
25 loalqu lo C

✓ 88

R O o R³NH en donde R es alquilo C o cicloalquilo C

R H o de uno a tre sustituyentes en cualquier átomo de carbono disponible en la posiciones 8 9 10 11 12 13 ó 14 estando el mencionado grupo sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C haloalquilo C alcox C hidrox halo amino oxotio o cualquier C

o un tautómero del mismo

10 (b) aproximadamente 0.1 a 10% en peso de una sustancia farmacéuticamente aceptable o una mezcla de sustancias farmacéuticamente aceptables y

() uno o más aceites vehículos o disolventes hidrófilos farmacéuticamente aceptables

15 y cuando (c) es uno o más aceites farmacéuticamente aceptables la composición farmacéutica comprende adicionalmente

(d) opcionalmente uno o más disolventes hidrófilos farmacéuticamente aceptables

20 (e) opcionalmente uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables y

(f) opcionalmente uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables

25 y cuando (c) es uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables la composición farmacéutica comprende adicionalmente

(d) opcionalmente uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables

30 Otro aspecto importante de la presente invención incluye un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C exponiendo el virus a una cantidad inhibidora de NS3 proteasa viral de la hepatitis C de una composición farmacéutica de la presente invención

35 Otro aspecto importante de la presente invención incluye un método para tratar una infección viral de hepatitis

En un mamífero administrando al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 muestra los perfiles de disolución in vitro de tres formulaciones según la presente invención que contienen trometamina (SEDDS y dispersión sólida) y una formulación comparativa sin trometamina (1% de CMC/0.2% de Tween 20)

10 La Figura 2 muestra los perfiles de disolución in vitro de una formulación de granulación húmeda según la presente invención que contiene trometamina y una formulación comparativa sin trometamina

Descripción detallada de la invención

15 Definición de términos y convenciones usadas

A los términos no específicamente definidos en la presente memoria descriptiva se le debe proporcionar lo siguiente que se les proporcionaría por un experto en la técnica teniendo en cuenta la descripción y el contexto

20 Sin embargo como se usan en la presente memoria descriptiva salvo que se especifique lo contrario los siguientes términos y expresiones tienen el significado indicado y están adheridas a lo mismo las siguientes convenciones

A Nomenclatura química y farmacéutica términos y

25 convenciones

En los grupos radicales y resto definido con potestad el número de átomos de carbono está especificado a menudo después del grupo por ejemplo alquilo C significa un grupo o radical alquilo que tiene 1 a 6 átomos de

30 carbono En general para grupos que comprenden dos o más subgrupos el grupo nombrado en último lugar es el punto de unión del radical por ejemplo t o alquilo significa un radical monovalente de fórmula HS Alk Salvo que se especifique otra cosa con potestad el control de las definiciones de términos convencionales y valencias de átomos

35

Las tablas convencionales son puestas y con egu dos en to da las fórmula y grupos

El término alquilo C como se usa en la presente memoria descriptiva solo o en combinación con otro sustituyente significa un sustituyente de alquilo acíclico de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a 11 átomos de carbono e incluye por ejemplo metilo etilo propilo butilo hexilo 1 metiletilo 1 metilpropilo 2 metilpropilo y 1,1 dimetiletilo

El término cicloalquilo C como se usa en la presente memoria descriptiva solo o en combinación con otro sustituyente significa un sustituyente cicloalquilo que contiene de tres a 11 átomos de carbono e incluye ciclopropilo ciclobutilo ciclopentilo y ciclohexilo

El término alcox C como se usa en la presente memoria descriptiva solo o en combinación con otro sustituyente significa el sustituyente alquilo C O en el que el grupo alquilo define como anteriormente y contiene hasta 11 átomos de carbono alcoxí incluye metoxi etoxi propoxi 1 metiletox butoxi y 1,1 dimetiletox. El último sustituyente es conocido comúnmente como terc butox

El término cicloalcox C como se usa en la presente memoria descriptiva solo o en combinación con otro sustituyente significa el sustituyente cicloalquilo C O que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

El término halo como se usa en la presente memoria descriptiva significa un sustituyente de halógeno seleccionado entre bromo cloro flúor o yodo

El término haloalquilo como se usa en la presente memoria descriptiva significa solo o en combinación con otro sustituyente sustituyente de alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más átomos de hidrógeno sustituido con un halógeno seleccionado entre bromo cloro flúor o yodo

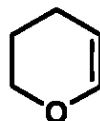
El término tioalquilo como se usa en la presente

151

m m o r a d e s c r p t i v a g n f c a o l o o e n c o m b i n a c i ó n c o n
o t r o u t t u y e n t e u s t t u y e n t e d e a l q u l o a f i l c o s d
c a d e n a l n e a l o r a m i f c a d a q u e c o n t e n e n u n g r u p o t i o l (H S)
c o m o u t t u y e n t e U n e j e m p l o d e u n g r u p o t i o a l q u l o e s
5 t i o p r o p l o p o r e j e m p l o H S C H C H C H q u e e s u n e j e m p l o d e
u n g r u p o t i o p r o p l o

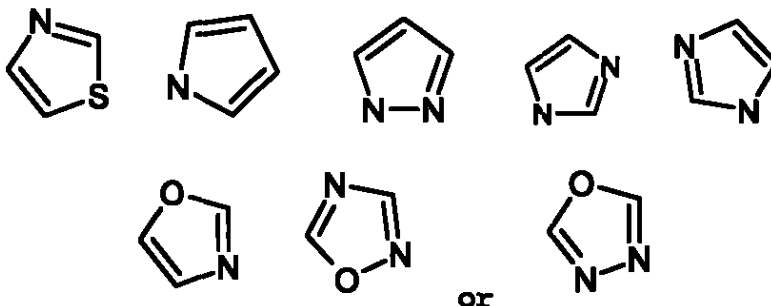
E l t é r m i n o a r l o C o C c o m o s e u s a e n l a p r e s e n t e
m e m o r a d e r p t v a o l o o e n c o m b i n a c i ó n c o n o t r o u t
t u y e n t e i g n f c a u n i t e m a m o n o f i l o a r o m á t i o q u e
10 c o n t e n e 6 á t o m o d e c a r b o n o o u n s t e m a b i c i c l i o a r o m á
t c o q u e c o n t e n e 10 á t o m o d e a r b o n o P o r e j e m p l o a r i l o
i n l u y e u n s i s t e m a d a n l l o s f e n l o o n a f t i l o

E l t é r m i n o H e t c o m o s e u s a e n l a p r e s e n t e m e m o r i a
d e r i p t v a s o l o o e n c o m b i n a i ó n c o n o t r o u t i t u y e n t e
15 s i g n i f i a u n s u s t i t u y n t e m o n o v a l e n t e d e r v a d o d e l a e p a
r a i ó n d e u n á t o m o d e h d r ó g e n o d e u n h e t e r o c i c l o s a t u r a d o
o n s a t u r a d o (n c l u d o l o a r o m á t i c o) d e n c o s e s o
s e t e m e m b r o s q u e c o n t e n e á t o m o d e c a r b o n o y d e u n o a
c u a t r o h e t e r o á t o m o s e n e l a n l l o e l e c o n a d o s e n t r e n i t r ó
20 g e n o o x í g e n o y a z u f r e E j e m p l o s d e h e t e r o c c l o s a d e c u a d o s
n c l u y e n t e t r a h d r o f u r a n o t o f e n o d i a e p n a s o x a o l
p p e r d n a d i o x a n o m o r f o l n a p i r m d n a o



E l t é r m i n o H t n c l u y e t a m b é n u n h e t e r o c i c l o c o m o
25 s e d e f i n i ó a n t e r o r m e n t e c o n d e n s a d o a u n o o m á d e o t r o
c i c l o y a s e a n h e t e r o c i c l o o c u a l q u e r o t r o c l o U n o d e
e s t o s e j e m p l o n c l u y e t i a o l o [4 5 b] p r d n a A u n q u e g e n e
r a l m e n t e e s t á a b a r a d o p o r e l t é r m i n o H e t e l t é r m i n o
h e t e r o a r i l o c o m o e u a e n l a p r e e n t e m e m o r i a d e c r i p
30 t v a d e f i n e p r e c s a m n t e u n h e t e r o c i c l o i n a t u r a d o p a r a e l
q u e l o s e n l a e d o b l e s f o r m a n u n s i s t e m a a r o m á t i c o E j e m
p l o s a d e c u a d o d e u n t e m a a r o m á t c o n c l u y e n q u n o l n a

ndol p r dina



5 El término oxo signif a un grupo on enlace doble (O) unido como un sustituyente

El término t o s gnifica un grupo on un enlace do ble (S) un do como un u t tuyente

La expres ón compuestos de la nvenc ón y expres o
10 ne equ valente e tán dest nada a abarcar lo ompue tos de fórmula (I) como se de cr be en la presente memoria d cr ptiva ncluido u tautómero e isómero uando el contexto lo p rm ta En general lo ompu stos de la in ven ón y la fórmulas que ind can los compuestos de la in
15 vención e ent ende que ncluyen solamente los ompuestos tables de lo mismos y ex luyen los compue to nesta ble ncluso i un compuesto nestable puede considerar e que está literalmente abar ado por la fórmula del compue to

20 La expr ión compue to e table ignifica un compue to que es sufic ntemente robu to para sobrev r el aisla miento ha ta un grado de pure a útil a part r de una me la d reacc ón y la formulación en forma de una ompos c ón farmacéutica ef caz Por ejemplo un compue to que tuviera
25 una valencia libre o que fuera un carbanión no e un compue to ontemplado por la nvenc ón

La expre ón compo ón farma éuti a de la nven ción y las expre ones equivalentes están destinadas a abarcar todos lo diver os t pos de ompo icione farmacéu
30 t cas que e de cr ben con po terior dad a menos que esté

claro a partir del contexto que se esté haciendo referencia a un tipo particular de composición farmacéutica dentro del alcance de la invención

La expresión farmacéuticamente aceptable con respecto a una sustancia como se usa en la presente memoria descriptiva significa una sustancia que dentro del alcance de un criterio médico adecuado es adecuada para ser usada en conformidad con los requisitos de seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad excesiva irritación respiratoria alérgica y males compatible con una relación ventaja/resgo razonable y eficaz para el uso previsto cuando la sustancia se usa en una composición farmacéutica

El término emulsión significa un material que no es sólido (comportamiento elástico) ni líquido (comportamiento viscoso) y posee las características tanto de viscosidad como de elasticidad. Ejemplos de materiales semi sólidos incluyen gel ungüento cremas y líquidos altamente viscosos

El término aproximadamente significa dentro de 20% preferentemente dentro de 10% y más preferentemente dentro de 5% de un valor o intervalo dado. Por ejemplo aproximadamente 10% significa de 8% a 12% preferentemente de 9% a 11% y más preferentemente de 9.5% a 10.5% cuando el término aproximadamente está asociado con un intervalo de valores por ejemplo aproximadamente X a aproximadamente Y% el término aproximadamente está destinado a modificar los valores tanto inferior (X) como superior (Y) del intervalo citado. Por ejemplo aproximadamente 0.1 a 10% es equivalente a aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10%

Todos los porcentajes citados para las cantidades de ingredientes en las composiciones son porcentajes en peso con respecto a la composición completa

B Término y convenciones de los isómeros

Los términos isómeros o estereoisómeros significan

compuesto que tienen el mismo número y clase de átomos y por tanto el mismo peso molecular pero difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos en el espacio. El término incluye isómeros ópticos e isómero geométrico

La expresión isómero óptico significa un isómero estable que tiene al menos un átomo quiral o de rotación restringida que da lugar a planos disimétricos perpendiculares (por ejemplo ciertos bifenilos alenos y otros compuestos) y puede rotar en el plano de la luz polarizada. Como existen centros quirales y otras estructuras químicas en los compuestos de fórmula I que pueden dar lugar a isomerismo óptico la nomenclatura contempla sus isómeros ópticos y mezcla. Los compuestos de fórmula I incluyen átomos de carbono quirales y por lo tanto pueden existir como estereoisómeros aislados racémicos y como mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros. Normalmente estos compuestos se prepararán en forma de una mezcla racémica. Sin embargo se desea estos compuestos pueden ser preparados o aislados como isómeros ópticos puros es decir como enantiómeros o diastereoisómeros individuales o como mezcla enriquecida en estereoisómero. Los estereoisómeros individuales del compuesto se preparan por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos que contienen los centros quirales deseados o por preparación de mezclas de productos enantiómeros seguida de separación como conversión en una mezcla de diastereoisómeros seguida de separación o recrystalización técnica cromatográfica uso de agentes quirales de resolución o separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de una estereoquímica particular están disponibles en el comercio o bien se preparan mediante los métodos de arriba con posterioridad y son resueltos por técnica bien conocidas en el estado de la técnica.

El término enantiómero significa un par de isómeros

óptico que no son imágenes especulares superponibles uno de otro

El término diastereoisómeros significa isómeros ópticos que no son imágenes especulares uno de otro

5 La expresión mezcla racémica significa una mezcla que contiene partes iguales de enantiómeros individuales

La expresión mezcla no racémica significa una mezcla que contiene partes no iguales de enantiómeros o estereoisómeros individuales

10 La expresión isómeros geométricos significa un isómero estable que resulta de la libertad de rotación restringida alrededor de enlaces dobles (por ejemplo cis-2-buteno y trans-2-buteno) o en una estructura cíclica (por ejemplo cis-1,3-dicloro-ciclobutano y trans-1,3-dicloro-ciclobutano)

15 Como los enlaces doble carbono-carbono (olefínicos) en estructuras cíclicas y similares pueden estar presentes en los compuestos de fórmula I la nomenclatura contempla cada uno de los diversos isómeros geométricos estables y algunas clases que resultan de la disposición de los sustituyentes
20 alrededor de enlaces dobles y en estas estructuras cíclicas. Los sustituyentes y los isómeros se nombran usando la nomenclatura cis/trans

Algunos de los compuestos de fórmula I pueden existir en más de una forma tautomérica. Como se mencionó anteriormente
25 muchos compuestos de fórmula I incluyen todos estos tautómeros

En general todas las formas tautómeras y formas isómeras y muchas clases de isómeros geométricos individuales o isómeros ópticos o mezclas racémicas o no racémicas
30 de isómeros de una estructura química o compuesto están incluidas salvo que la estereoquímica o forma isómera es específica y está específicamente indicada en el nombre o estructura del compuesto

C Administración farmacéutica y término y convención
35 de tratamiento

El término paciente incluye mamífero tanto humano como no humanos

La expresión cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto según la invención que cuando se administra a un paciente que lo necesita es suficiente para efectuar el tratamiento de la infección viral de hepatitis C. Esta cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada rutinariamente por un experto ordinario en la técnica que tome en consideración sus propios conocimientos, la técnica anterior y esta descripción.

Los términos tratar o tratamiento significan el tratamiento de una infección viral de hepatitis C en un paciente e incluyen

() prevenir la aparición de la infección viral de hepatitis C en un paciente en particular cuando este paciente está predispuesto a tal estado de enfermedad pero todavía no se ha diagnosticado que la tenga

() inhibir o mejorar la infección viral de hepatitis C, detener o ralentizar su desarrollo o

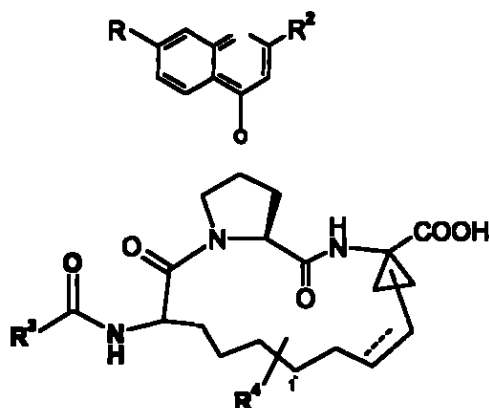
() aliviar la infección viral de hepatitis C es decir provocar una regresión o cura del estado de enfermedad

Realización preferida de la invención

I Sistema co solvente

Una primera realización que se denomina en la presente memoria descriptiva sistema co solvente se dirige a una composición farmacéutica que comprende

(a) un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la ual

ind ca un enlace op ional que forma un enlace
doble entre la po i ones 13 y 14

5 R es H halo alquilo C c cloalqu lo C haloal
qu lo C al ox C cí loalcox C hidroxí o N(R)
en donde ada R e ndepend ent m nt H alquilo C o i
cloalquilo C

R es H halo alquilo C c cloalquilo C haloal
10 qu lo C tialqu lo C al ox C c cloalcoxi C al
oxialqu lo C arilo C ó Het en donde Het es un
het rociclo saturado o in aturado de cinco e o ete
m embro que contiene de uno a uatro heteroátomos en el
an llo seleccionado entre nitrógeno oxígeno y a ufre

15 en que d ho c cloalqu lo ar lo o Het e tá opc onal
mente sustitu do con R

en donde R es H halo alqu lo C c cloalqu lo
C alcox C cicloal ox C NO N(R) NH C(O) R o
NH C(O) NH R en donde cada R es independ entemente H al
20 quilo C o c cloalquilo C

o R NH C(O) OR en donde R e alqu lo C o ci
cloalquilo C

R e RO o RNH n donde R alquilo C o ci
loalqu lo C

25 R es H o de uno a tres su t tuyentes en cualquier

átomo de carbono disponible en la posiciones 8 9 10 11
12 13 ó 14 estando seleccionado dicho sustituyente inde-
pendientemente entre el grupo que contiene en alquilo C
haloalquilo C alcox C hidroxihaloamino oxotio-
5 o tioalquilo C

o un tautómero del mismo

(b) aproximadamente 0.1 a 10% en peso de una amina
farmacéuticamente aceptable o una mezcla de aminas farma-
céuticamente aceptables y

10 () uno o más disolventes hidrófilos farmacéuticamente
aceptables

La cantidad del ingrediente activo (compuesto de fórmula (I)) que puede estar presente en la composición del
sistema de co-disolvente puede variar ampliamente o ser
15 ajustada ampliamente dependiendo de la vía de administración
prevista la potencia del ingrediente activo particular
que se esté usando la gravedad de la infección viral
de hepatitis C y la concentración requerida. En una reali-
zación particular el compuesto de fórmula (I) está pre-
20 sente en la composición del sistema co-disolvente en una can-
tidad de aproximadamente 1% a 50% en peso preferentemente
de aproximadamente 5% a 30% en peso más preferentemente de
aproximadamente 5% a 15% en peso

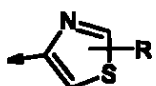
Las aminas farmacéuticamente aceptables útiles en las
25 composiciones incluyen por ejemplo alquilamina C di-
(alquil C) amina o tri (alquil C) amina en las que uno
o más grupos alquilo de la misma pueden estar opcional-
mente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo alquileno
diamino C un aminoácido básico o hidróxido de colina o
30 sus mezclas. Aminas específicas incluyen etanolamina de-
tanolamina trietanolamina tris(hidroximetil)aminoetano-
etlendiamina o dimetilanol etanol o u mezclas. Una ami-
na preferida es tris(hidroximetil)aminoetano (también de-
nominado Tri o Trometamina). La amina está presente en
35 una cantidad de aproximadamente 0.1 a 10% en peso más pre-

ferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a 7% en peso o más preferentemente de aproximadamente 0.5% a 5% en peso

Los solventes hidrófilos farmacéuticamente aceptables útiles en la composición incluyen por ejemplo propilenglicol polipropilenglicol polietilenglicol (por ejemplo PEG 400) glicerol tanol dimetil sulfoxido glicofuro carbonato de propileno dimetilacetamida agua o sus mezclas preferentemente propilenglicol polietilenglicol etanol agua o sus mezclas. Un disolvente preferido es una mezcla de propilenglicol etanol y agua. La cantidad de disolvente() en la composición puede variar dentro de un amplio intervalo y la cantidad óptima para una composición particular dependerá del tipo y la cantidad de los demás ingredientes en la composición como se puede determinar fácilmente por el correspondiente experto. Sin embargo en general el (o los) disolvente() está(n) presente en una cantidad de aproximadamente 40% a 99% en peso preferentemente de aproximadamente 80% a 99% en peso o más preferentemente de aproximadamente 80% a 90% en peso

Una realización particular del sistema de solventes dirige a una composición farmacéutica que comprende (a) aproximadamente 5% a 15% en peso de un compuesto de fórmula (I) anteriormente definido en el cual

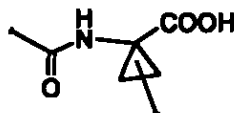
R es metoxi

R es  en donde R es NH (alquilo C₁₋₆) o NH (cicloalquilo C₃₋₆)

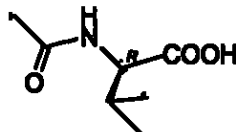
R es RO en donde R es butilo isobutilo o ciclo pentilo

R es H o alquilo C₁₋₆

y el siguiente resto



tiene la configuración representada por el siguiente
diagrama tereotómico



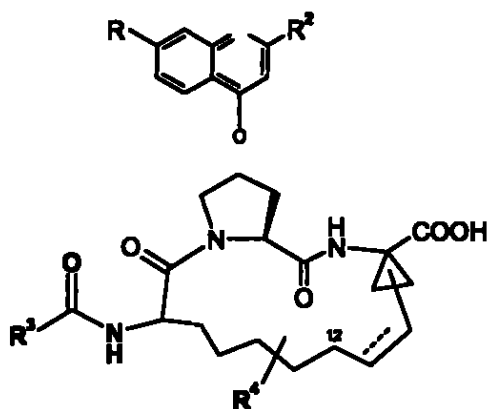
- 5 en la que la posición 14 de la configuración está uni-
da en syn al grupo COOH
- (b) aproximadamente 0.5% a 5% en peso de
tris(hidroximetil)aminometano y
- (c) aproximadamente 80% a 90% en peso de una mezcla de
10 propilenglicol, etanol y agua

La composición del sistema coadyuvante se puede pre-
parar de una manera convencional por ejemplo disolviendo
la(s) amoniac(s) en el (o los) disolvente(s) farmacéuticamen-
te aceptable(s) añadiendo el compuesto de fórmula (I) a la
15 solución resultante y mezclando seguidamente la solución
resultante hasta que todo o sustancialmente todo el com-
puesto de fórmula I se solubiliza en la solución. Este mé-
todo para preparar la composición constituye otro aspecto
de la presente invención. La solución resultante se formula
20 seguidamente en la forma de dosificación deseada como for-
mas de dosificación tópica parenteral y en particular
oral.

II Sistema basado en lípidos

Una segunda realización que se denomina en la presente
25 memoria descriptiva el sistema basado en lípidos se diri-
ge a una composición farmacéutica que comprende

- (a) un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la cual

nd ca un nla e opcional que forma un enla e
dobl entre la po ic one 13 y 14

5 R es H halo alqu lo C icloalqu lo C haloal
qu lo C al ox C icloalcoxi C h droxi o N(R)
en donde cada R es ndependientemente H alqu lo C o c
loalqu lo C

R e H halo alquilo C cicloalquilo C haloal
10 qu lo C t oalquilo C alcox C cicloalcoxi C al
ox alquilo C ar lo C ó H t en donde Het e un
hetero clo aturado o nsaturado de c nco sei o iete
m embros que cont ene de uno a cuatro heteroátomos en el
an llo lec onado entre n trógeno oxígeno y a ufre

15 en que d cho ci loalqu lo arilo o Het está op onal
mente u t tu do con R

en donde R es H halo alquilo C c cloalquilo C
al ox C cicloal ox i C NO N(R) NH C(O) R o
NH C(O) NH R n donde cada R e independ entemente H al
20 qu lo C o loalqu lo C

o R es NH C(O) OR en donde R e alqu lo C o i
cloalquilo C

R es RO o R³NH en donde R e alquilo C o c
cloalquilo C

25 R e H o d uno a tre u tituyente en cualquier

átomo de carbono disponible en las posiciones 8 9 10 11
12 13 6 14 estando eleccionado dicho substituyente de-
pendientemente entre el grupo que consiste en alquilo C
haloalquilo C alcoxi C hidroxialcoxi amonioxotio
5 o tioalquilo C

o un tautómero del mismo

(b) aproximadamente 0.1 a 10% en peso de una amina
farmacéuticamente aceptable o una mezcla de aminas farma-
céuticamente aceptables

10 () uno o más sales farmacéuticamente aceptables

(d) opcionalmente uno o más disolventes hidrófilos
farmacéuticamente aceptables

(e) opcionalmente uno o más polímeros farmacéutica-
mente aceptables y

15 (f) opcionalmente uno o más tensioactivos farmacéuti-
camente aceptables

La cantidad del ingrediente activo (compuesto de fór-
mula (1) que puede estar presente en la composición del
sistema basado en lípidos puede variar ampliamente o ser
20 ajustada ampliamente dependiendo de la vía de administra-
ción prevista la potencia del ingrediente activo particu-
lar que se está usando la gravedad de la infección viral
de hepatitis C y la concentración requerida. En una real-
ización particular el compuesto de fórmula (1) está pre-
25 sente en el sistema basado en lípidos en una cantidad de
aproximadamente 1% a 50% en peso preferentemente de
aproximadamente 5% a 30% en peso más preferentemente de
aproximadamente 10% a 20% en peso

La amina farmacéuticamente aceptable útil en esta
30 composición incluyen algunas aminas como se describió ante-
riormente para el sistema de co-disolvente. La amina está
presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a 10% en
peso más preferentemente en una cantidad de aproximadamen-
te 0.1% a 7% en peso incluso más preferentemente de
35 aproximadamente 0.1% a 5% en peso

Lo aceites farmacéuticamente aceptables útiles en la composición incluyen una amplia gama de materiales miscibles con agua como por ejemplo mono o triglicéridos de cadena media o larga aceites vegetales como
 5 aceite de oja aceite de aguacate aceite de eucalipto aceite de sésamo aceite de oliva aceite de canola aceite de maíz aceite de soja aceite de albar y aceite de soja aceites de pescados aceites aromatizados vitaminas solubles en agua ácidos grasos y urea. Los aceites más preferidos incluyen mono o triglicéridos de ácidos grasos caprílico mono o triglicéridos de ácidos grasos ácidos oleo y sus urea. Algunos aceites preferidos incluyen lo disponible en el comercio bajo los nombres comerciales Capmul MCM Capmul MCM C 8
 15 Capmul MCM C 10 Capmul PG 8 M glycol 810 Captex 355 Miglyon 812 Captex 200 Myvate Myverol 18 92 Mancey Arlacel 186. La cantidad de aceite(s) en la composición puede variar dentro de un amplio intervalo y la cantidad óptima para una composición particular dependerá del tipo y
 20 la cantidad de los demás ingredientes en la composición como puede determinar por un técnico farmacéutico experto. Sin embargo en general el aceite farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a 99% en peso más preferentemente en una cantidad de
 25 aproximadamente 20% a 70% en peso.

En ciertas circunstancias por ejemplo para los fines de aumentar la solubilidad o mejorar la biodisponibilidad se pueden usar opcionalmente en la composición solventes hidrófilos farmacéuticamente aceptables que incluyen por
 30 ejemplo propilenglicol polipropilenglicol polietilenglicol (por ejemplo PEG 400) glicerol etanol dimetilsosulfato glicofuro carbonato de propileno dimetilacetamida agua o sus urea preferentemente propilenglicol polietilenglicol etanol agua o urea. Un
 35 disolvente preferido es una urea de propilenglicol etanol.

nol y agua. La cantidad de disolvente en la composición puede variar dentro de un amplio intervalo y la cantidad óptima para una composición particular dependerá del tipo y la cantidad de los demás ingredientes en la composición como se puede determinar fácilmente por un experto. Sin embargo, en general el (o los) disolvente(s) está(n) presente en una cantidad hasta 70% en peso o preferentemente de aproximadamente 10 a 30% en peso.

Para ajustar la viscosidad de las formulaciones o para mejorar la estabilidad se pueden usar opcionalmente en la composición polímeros farmacéuticamente aceptables que incluyen por ejemplo polietilenglicoles (por ejemplo PEG 1000, PEG 1500, PEG 3350, PEG 6000 y PEG 8000), polivinilpirrolidonas (por ejemplo Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 25 PF, Kollidon 30 PF, Kollidon 90 PF, etc.), polialcoholes vinílicos, derivados de celulosa (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC)), poliacrilatos, polimetacrilatos, ácidos (por ejemplo laurico) y sus mezclas. Cuando se usa en la composición el polímero farmacéuticamente aceptable está presente preferentemente en una cantidad hasta 50% en peso, preferentemente de aproximadamente 1 a 20% en peso.

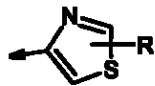
Para facilitar la autoemulsión se pueden usar opcionalmente en la composición tensioactivos farmacéuticamente aceptables que incluyen por ejemplo derivados de vitamina como vitamina E, TPGS (succinato de α -tocoferil polietilenglicol 1000), ésteres de polioxileno (por ejemplo Cremophor EL), ésteres de ricinol polioxilhidrogenados, polisorbato (por ejemplo Tween 80), peglicol 6 oleato, poliésteratos de oxitileno, glicéridos, poliglicolizados (por ejemplo Glucire 44/14) o poloxámeros (por ejemplo Pluronic F68), lauril sulfato de sodio y sus mezclas. Lo tensoactivos preferido incluyen vitamina E, TPGS, éster de ricinol polioxil 40 hidrogenado o aceite de ricinol polioxil 35 y sus mezclas.

Cuando se usa en la composición el tensioactivo está presente preferentemente en una cantidad hasta aproximadamente 70% en peso o preferentemente de aproximadamente 20% a 50% en peso. Este tipo de sistema basado en lípidos de la presente invención que incorpora adicionalmente un tensioactivo se denomina generalmente en la presente memoria descriptiva sistema de suministro de fármacos autoemulsionante o SEDDS.

Una realización particular de la composición de SEDDS según la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende

(a) aproximadamente 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (I) como se expuso anteriormente en la cual

R es metoxi

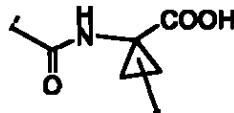


R es NH (alquilo C₁₋₆) o NH (loalquilo C₁₋₆)

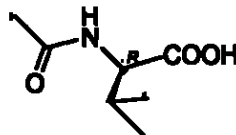
R es RO en donde R es butilo, clobutilo o ilopentilo

R es H o alquilo C₁₋₆)

y el siguiente resto



tiene la configuración representada por el siguiente estereoisómero



en la cual la posición 14 de la configuración está unida en syn al grupo COOH

(b) aproximadamente 0.1% a 5% en peso de tri(hidroximetil)ammonetano

(c) aproximadamente 10% a 30% en peso de una mezcla de propilenglicol etanol y opcionalmente agua

(d) aproximadamente 20% a 50% en peso de succinato de α -tocoferil polietilenglicol 1000 o polioxil 35 acetato de ricino (Cremophor EL)

(e) aproximadamente 20% a 70% en peso de un mono o diglicerido de ácido graso caprílico o un mono o diglicerido de ácido gálico o u me cl a y

(f) opcionalmente de forma aproximada 1% a 20% en peso de polietilenglicol o polivinilpirrolidona

La composición de sistema basado en líquidos se puede preparar de una manera convencional por ejemplo mediante un método que comprende mezclar conjuntamente los componentes líquidos por ejemplo el o los aceites () farmacéuticamente aceptable(s) y cualquier tensioactivo(s) y disolvente () disolver la () salina(s) y polímero(s) farmacéuticamente aceptable () en la mezcla resultante calentar opcionalmente la mezcla obtenida e incorporar lo suficiente para fundir uno o más de los componentes de la mezcla añadir el compuesto de fórmula (I) a la mezcla resultante y mezclar adicionalmente hasta que todo o sustancialmente todo el compuesto de fórmula I se solubilice Este método para preparar la composición constata otro aspecto de la presente invención La solución resultante es formulada e guidadamente de forma opcional en la forma de dosificación de cada por ejemplo cápsulas que incluyen cápsulas de envoltura dura o de gelatina blanda (por ejemplo cápsula de gelatina duras o blandas) por medio de una tecnología de laboración conocida La composición puede estar también en la forma de una solución líquida o semi sólida para una administración oral parenteral rectal o tópica Ejemplos de estas cápsulas de gelatina blanda que pueden ser usadas incluyen las descritas en el documento EP 649 651 B1 y en la patente de EE UU 5 985 321

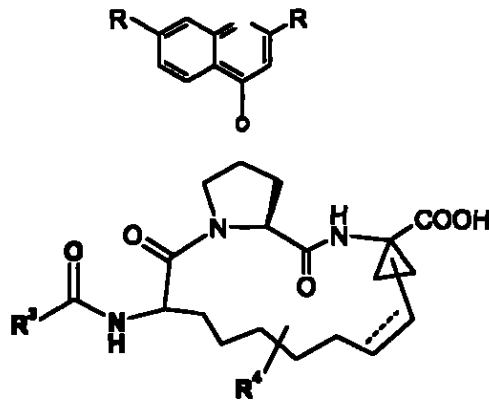
III Forma de dosificación óptimas

La presente invención contempla e incluye también diversas formas de modificación sólidas de la composición de la presente invención como dispersiones y granulaciones sólidas

5 A Dispersiones sólidas

La dispersión sólida de la composición de la presente invención comprende

(a) un compuesto de fórmula (I)



(I)

10 en la cual

indica un enlace opcional que forma un enlace doble entre la posición 13 y 14

R es H halo alquilo C cicloalquilo C haloalquilo C alcox C cicloalox C hidróxido N(R) en donde cada R es independientemente H alquilo C o cicloalquilo C

R es H halo alquilo C cicloalquilo C haloalquilo C cicloalquilo C alcox C cicloalox C alcox alquilo C arilo C, ó Het en donde Het es un heterociclo saturado o no saturado de cinco a siete miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos en el anillo seleccionado entre nitrógeno oxígeno y azufre

en que dicho cicloalquilo arilo o Het está opcionalmente sustituido con R

25 en donde R es H halo alquilo C cicloalquilo C

alcox C cloalcoxi C NO N(R) NH C(O) R o
NH C(O) NH R en donde cada R e ndependientemente H al
qu lo C o ci loalquilo C

o R e NH C(O) OR en donde R e alqu lo C o
5 loalquilo C

R e RO o RNH en donde R e alqu lo C o
cloalqu lo C

R es H o de uno a tre u t tuyentes en cualquier
átomo de carbono dispon ble en las posicione 8 9 10 11
10 12 13 6 14 e tando sel c onado di ho ust tuyente inde
p ndientemente entre el grupo que on ste en alqu lo C
haloalquilo C alcoxi C h droxi halo am no oxo t o
o t oalquilo C

o un tautómero del m smo
15 (b) aprox madamente 0 1 a 10% en peso de una am na
farmacéuticamente aceptable o una me cla de amina farma
céut amente a eptables

(c) uno o má vehículo farmacéut camente aceptabl
y

20 (d) opc onalment uno o má ten oact vo farmacéut
camente aceptables

La cantidad del ngrediente act vo (compue to de fór
mula (I)) que puede estar presente en la composición de la
d spersión ól da puede var ar ampliamente o ser aju tada
25 ampliamente dep ndiendo de la vía de administrac ón previ
ta la potencia del ngredi nte act vo particular que se
esté u ando la gravedad de a infecc ón v ral de hepat t s
C y la concentración requerida En una reali ac ón parti u
lar el compuesto de fórmula (I) e tá presente en la d
30 pers ón sólida en una cantidad de aprox madamente 1% a 50%
en pe o preferentemente de aproximadament 5% a 30% en p
so má preferent mente de aproximadamente 10% a 20% en pe
o

Las amina farmacéut camente aceptable út les en esta
35 compo c ón ncluyen por ejemplo las m smas amina que e

descubieron anteriormente para el tema co solvente
 La amina está presente en una cantidad de aproximadamente
 0.1 a 10% en peso más preferentemente en una cantidad de
 aproximadamente 0.1% a 7% en peso incluso más preferente
 5 mente de aproximadamente 0.1% a 5% en peso

Los vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden
 ser usados en la composición incluyen cualquier sustancia
 que pueda retener eficazmente el ingrediente activo de fórmula (I) en estado disuelto en una forma de dosificación
 10 sólida final. Los vehículos farmacéuticamente aceptables
 aduados incluyen por ejemplo polímeros farmacéuticamente
 aceptables y urea farmacéuticamente aceptables. Los ve-
 hículos preferidos incluyen polietilenglicoles (por ejem-
 plo PEG 1000 PEG 1500 PEG 3350 PEG 4600 PEG 6000 y PEG
 15 8000) polivinilpirrolidona (por ejemplo Kollidon 12 PF
 Kollidon 17 PF Kollidon 25 PF Kollidon 30 PF Kollidon 90
 PF etc.) polialcoholes vinílicos) derivados de celulosa
 (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) hidroxipropilcelulosa (HPC)) poliacrilatos polimetacrilatos
 20 glicéridos poliglicolizados urea azúcares (por ejemplo
 lactosa) poliol y sus sales. El mejor vehículo para
 ser usado en una composición particular dependerá de una
 diversidad de factores incluidos los demás ingredientes en
 la composición y el método específico que va a ser empleado
 25 en la preparación de la composición por ejemplo co fusión
 o coprecipitación como se expone con posterioridad. Por
 ejemplo cuando se prepara la composición usando el proce-
 dimiento de co fusión es deseable usar un vehículo que se
 pueda fundir bajo condiciones de laboratorio adecuadas por
 30 ejemplo a menos de aproximadamente 100°C preferentemente
 menos de aproximadamente 80°C. Cuando se prepara la compo-
 sición usando el procedimiento de coprecipitación es de-
 seable usar un vehículo que pueda ser disuelto en un solvente
 hidrófilo adecuado junto con los demás ingredientes
 35 de forma que pueda tener lugar la coprecipitación.

170

La cantidad de vehículo farmacéuticamente aceptable puede variar dentro de un amplio intervalo y la cantidad óptima para una composición particular dependerá nuevamente de los ingredientes en la composición y del método de preparación que se vaya a emplear y puede ser fácilmente determinada por el experto farmacéutico. Sin embargo, en general, el vehículo farmacéuticamente aceptable puede estar presente en la composición de la dispersión sólida en una cantidad hasta aproximadamente 1 a 99% en peso, preferentemente de forma aproximada 60% a 80% en peso.

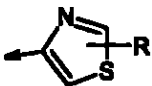
Con el fin de conseguir un rendimiento de dispersión y de solución mejorado, se pueden usar opcionalmente tensioactivos farmacéuticamente aceptables en la composición que incluyen, por ejemplo, derivados de vitaminas como vitamina E, TPGS (succinato de α -tocoferil polietilenglicol 1000), alite de polioxiracina (por ejemplo, Cremophor EL), aceites de α -nopol oxil hidrogenado, polisorbato (por ejemplo, Tween 20), peglicol 6 oleato, polietileno (por ejemplo, Pluronic), glicérido poliglicólicos como lauroil macroglicéridos (Glucole 44/14), poloxámero como copolímero de bloques de polioxipropileno polioxietileno (Pluronic F68), lauril sulfato de sodio (SLS) y sus mezclas. Los tensioactivos preferidos incluyen vitamina E, TPGS, Pluronic F68 o lauril sulfato de sodio y sus mezclas. Cuando se usa en la composición, el tensioactivo está presente preferentemente en una cantidad hasta aproximadamente 50% en peso, preferentemente de aproximadamente 1% a 20% en peso.

Una realización particular de la composición de dispersión sólida se dirige a una composición farmacéutica que comprende:

(a) aproximadamente 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente en la cual

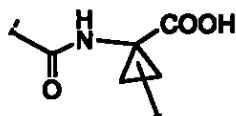
R es metoxi

121

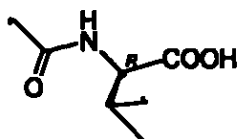
R es  n donde R e NH (alquilo C) o NH
(c loalqu lo C)

R es RO en donde R e but lo c clobutilo o c lo
pent lo

5 R e H o alqu lo C
y el gu ente re to



t ene la conf gurac ón repre entada por el sigu ente
d astereoisómero



10

n el que la po c ón 14 de la conf gurac ón e tá uni
da en yn al grupo COOH

(b) aprox madamente 0 1% a 5% en pe o de
tri (hidrox met l)aminometano

15 (c) aprox madamente 60% a 80% n pe o de polietilen
gl col polivinilp rrol dona lactosa o una me cla de los
m mo y

(d) aprox madamente 1% a 20% en peso de succ nato de
d alfa tocofer l pol et lengli ol 1000 copolímero de blo
20 que de polioxiprop leno pol ox et leno o laur l sulfato d
sodio

La compo ón de dí per ión sól da se puede pr parar
m d ante dos método alt rnat vos el método de o fu ión o
el método de co prec pita ión ada uno de los cuales cons
25 t tuye otro a pecto de la pre ente invenc ón

El método de co fusión comprende (a) me clar el (o
lo) vehículo(s) farmacéuti amente a eptable() y el (o
lo) t n oact vo() opc onal (e) y calentar la me cla re

172

ultante para fundir uniformemente el (o los) vehículo(s) y tensioactivo(s) (b) añadir la(s) amoníaco(s) farmacéuticamente aceptable(s) y el compuesto de fórmula (I) a la mezcla obtenida en la etapa (a) y mezclar hasta que todo o

5 su totalidad todo el compuesto de fórmula (I) se solubilice. La dispersión resultante se deja enfriar y que forme una dispersión sólida o semi sólida. La dispersión resultante opcionalmente formulada en la forma de dosificación de cada como por ejemplo cápsula, incluida en las

10 las de envoltura dura o de gelatina blanda mediante una tecnología de elaboración conocida. Ejemplos de cápsula de gelatina blanda que pueden ser usadas incluyen las descritas en el documento EP 649 651 B1 y en la patente de EE UU 5 985 321.

15 El método de coprecipitación comprende (a) disolver la(s) amina(s) farmacéuticamente aceptable(s) el (o los) vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) y opcionalmente el (o los) tensioactivo(s) farmacéuticamente aceptable(s) en un disolvente hidrófilo adecuado (b) añadir el

20 compuesto de fórmula (I) a la solución obtenida en la etapa (a) y mezclar para disolver el compuesto de fórmula (I) y (c) evaporar el disolvente hidrófilo para provocar la coprecipitación del compuesto de fórmula (I) la(s) amoníaco(s) el (o los) vehículo(s) y el (o los) tensioactivo(s) opcionalmente. Los disolventes hidrófilos preferidos para ser

25 usados en este procedimiento incluyen etanol, metanol y cloroformo. La dispersión sólida o semi sólida conjuntamente precipitada resultante generalmente un polvo es seguidamente formulada de forma opcional en la forma de dosificación deseada como por ejemplo comprimidos o cápsula

30 incluida en las de envoltura dura o de gelatina blanda mediante una tecnología de elaboración conocida. Ejemplo de cápsula de gelatina blanda que pueden ser usadas incluyen las descritas en el documento EP 649 651 y en la patente

35 de EE UU 5 985 321.

B Granulaciones

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar también en la forma de granulación que se preparan usando técnicas de granulación convencional

5 Estas granulaciones pueden comprender generalmente los mismos ingredientes en las mismas cantidades anteriormente expuestas con respecto a las composiciones de dispersiones sólidas según la presente invención. La granulación resultante segundamente es opcionalmente formulada en la forma de dosificación deseada como por ejemplo comprimeada en forma de comprimidos o introducida en cápsula o en la cápsula de envoltura dura mediante una tecnología de elaboración conocida.

15 Las granulaciones se pueden preparar por dos métodos alternativos: método de granulación en seco y método de granulación en húmedo. Cada uno de los cuales constituye otro aspecto de la presente invención.

El método de granulación en seco comprende (a) triturar y mezclar en compuesto de fórmula (I) la(s) amina(s) farmacéuticamente aceptable(s) el (o los) vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) y opcionalmente el (o los) tensioactivo(s) farmacéuticamente aceptable(s) para formar una mezcla y (b) opcionalmente añadir a la mezcla un lubricante por ejemplo 1% en peso de estearato de magnesio. El polvo mezclado resultante puede ser comprimido para formar comprimido.

El método de granulación en húmedo comprende (a) mezclar el compuesto de fórmula (I) la(s) amina(s) farmacéuticamente aceptable(s) el (o los) vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) y opcionalmente el (o los) tensioactivo(s) farmacéuticamente aceptable(s) mientras se añade agua u otro(s) disolvent(es) hidrófilo(s) a la mezcla para obtener una pasta (b) ar la pasta de la etapa (a) hasta un nivel de sequedad suficiente y (c) hacer pasar la pasta a través de un tam. Los gránulos resultantes pueden

r introducidos en cápsula o comprimido en forma de comprimidos

IV Ingredientes adicionales opcionales

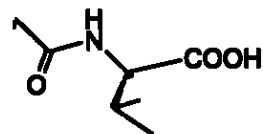
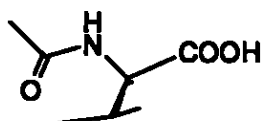
Si se desean las composiciones según la presente invención pueden incluir adicionalmente aditivos farmacéuticos convencionales en la medida necesaria o deseable para obtener una fórmula óptima adecuada como antioxidante, lubricante, disgregante, conservantes, tampones, estabilizantes, agentes, agentes colorantes, agentes aromáticos, fragancias, etc. Los aditivos adicionales que pueden ser útiles en las composiciones de la invención se describen por T. Antr. et al.

En una realización preferida las composiciones según la presente invención contienen adicionalmente uno o más antioxidantes. Los antioxidantes preferidos incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido sulfácico, ácido cítrico, galato de propilo, α -tocoferol, palmato de ascorbilo, BHT o BHA. Se está presente el antioxidante está presente generalmente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a 1% en peso.

V Compuestos de fórmula (I)

Las realizaciones preferidas para los compuestos de fórmula (I) en las composiciones son como se expone a continuación.

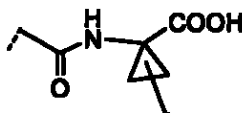
Las realizaciones preferidas incluyen compuestos de fórmula I como se describió anteriormente en la que el retenclopropilo selecciona entre los dos diastereoisómeros diferentes en lo que el centro de carbono 1 del grupo retenclopropilo tiene la configuración R según se representa en las estructuras () y (ii).



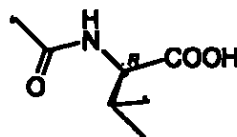
14 yn pet l mida (i) 14 y pet l COOH (ii)

Más preferent mente la po ic ón 14 está unida al gru
po lopropilo en la conf gurac ón syn respecto al grupo
5 COOH como e repre enta en la estru tura ()

Por tanto en una reali a ón en el compue to de fór
mula (I) el gu ente re to



tiene la conf guración representada por el s gu ent
10 diastereoi ómero



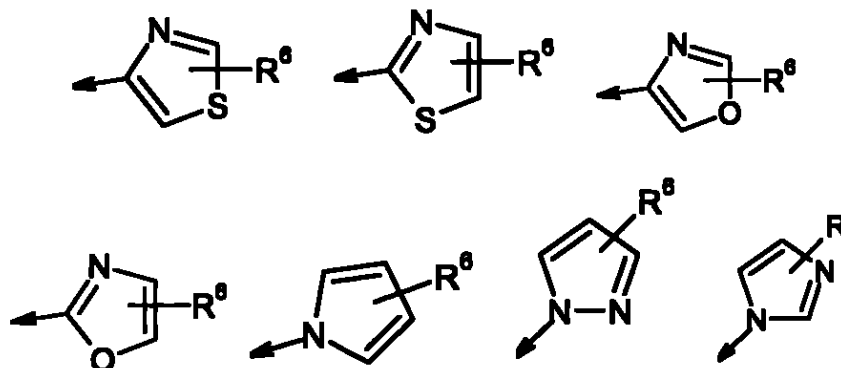
en la que la po ic ón 14 de la onf gurac ón e tá uni
da en yn respecto al grupo COOH

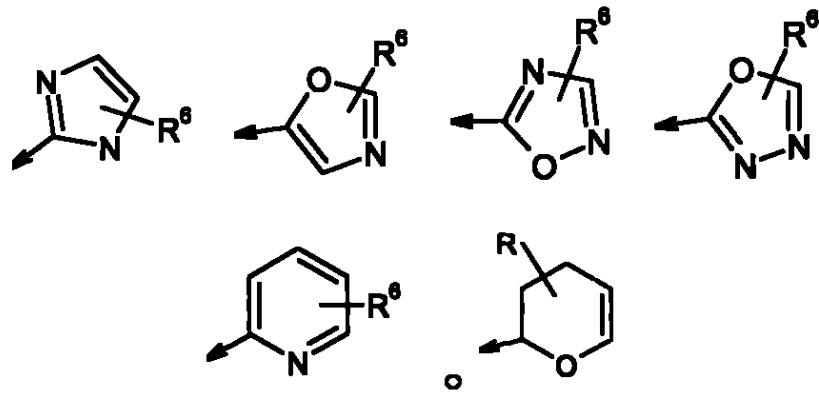
En otra real ac ón en el ompuesto de fórmula (I)

15 R e H alquilo C alcoxí C hidrox cloro o
N(R) en donde R e H o alqu lo C y

R es H tioalqu lo C alcox C fenilo o Het se
lecc onado entre los iguiente

20





5 en lo que R es H alquilo C $NH R$ $NH C(O) R$ $NH C(O) NH R$

en donde cada R e independientemente H alquilo C o cicloalquilo C

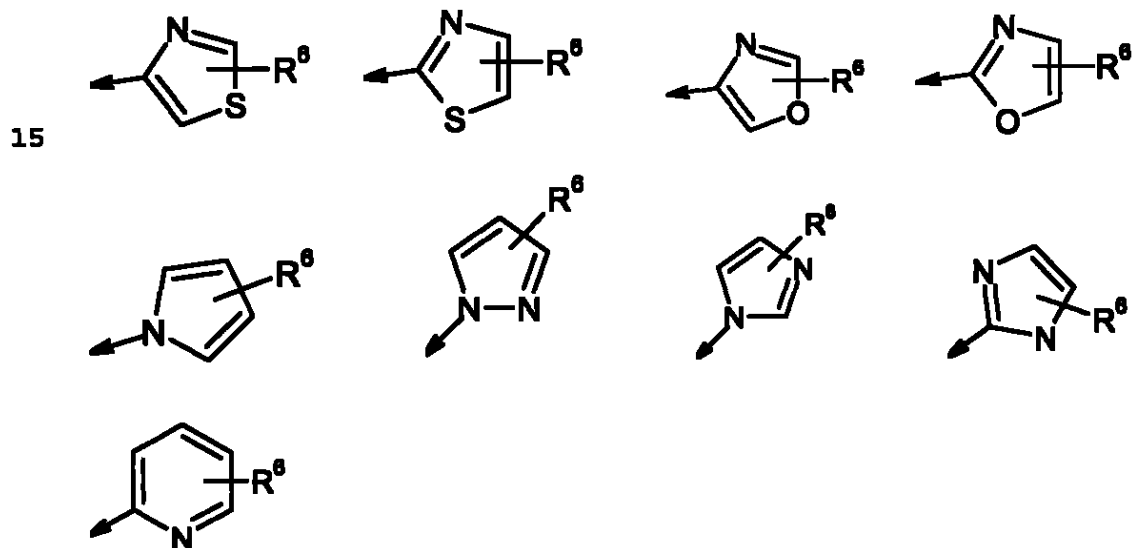
o $NH C(O) OR$ n donde R es alquilo C

En otra realización en el compuesto de fórmula (I)

10 R es H o alcoxi C

En otra realización en el compuesto de fórmula (I)

R es alcoxi C fenilo o H t selecc onado entre los siguiente grupos



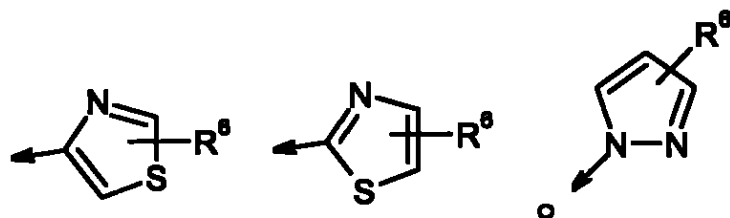
en lo que R es H alquilo C $NH R$ o $NH C(O) R$

en donde cada R es H o alquilo C o cicloalquilo C
o NH C(O) OR en donde R es alquilo C

En otra realización en el compuesto de fórmula (I)

R es etoxi o Het seleccionado entre los grupos

5 guantes

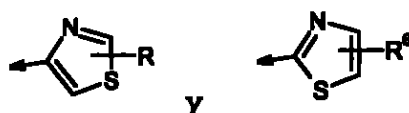


en donde R es NHR o NH C(O) R en donde R es H alquilo C o cicloalquilo C

o R es NH C(O) OR en donde R es alquilo C

10 En otra realización en el compuesto de fórmula (I)

R es elegida entre los siguientes grupos



R es NHR en donde cada R es independientemente H alquilo C o cicloalquilo C

15 En otra realización en el compuesto de fórmula (I)

R es RO en donde R es butilo ciclobutilo o ciclo
pentilo

En otra realización en el compuesto de fórmula (I)

el enlace en la posición 13 14 es un enlace sencillo

20 En otra realización en el compuesto de fórmula (I)

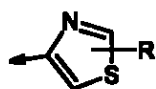
el enlace en la posición 13 14 es un enlace doble y
dicho enlace doble es

En otra realización en el compuesto de fórmula (I)

R es H o alquilo C

25 En otra realización en el compuesto de fórmula (I)

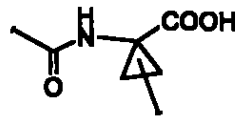
R es metoxi



R es en donde R es NH (alquilo C) o NH
(cicloalquilo C)

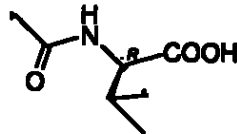
R es R O en donde R butilo ciclobutilo o c clo
pent lo

R e H o alquilo C
y el s guiente r to



5

t ene la onf guración r presentada por el siguiant
d astereo ómero

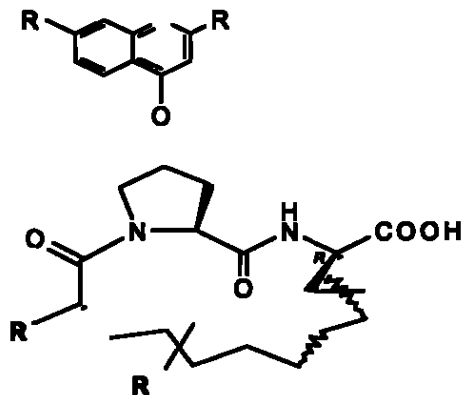


en el que la po i ón 14 de la onf guración está uni
10 da en syn al grupo COOH

Tabla de compue to

Las s gui nte tablas on l stas d ompuestos repre
sentativo de los compu to de fórmula (I)

Tabla 1



15

dirigida a un ún co estereo sómero en el resto c clo
propilo en el que R R d cha posi ión en enlace doble
el grupo cicloprop lo respecto a la estereoquímica del en
la e en la po i ión 14 y R y R se def nen como sigue

20

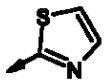
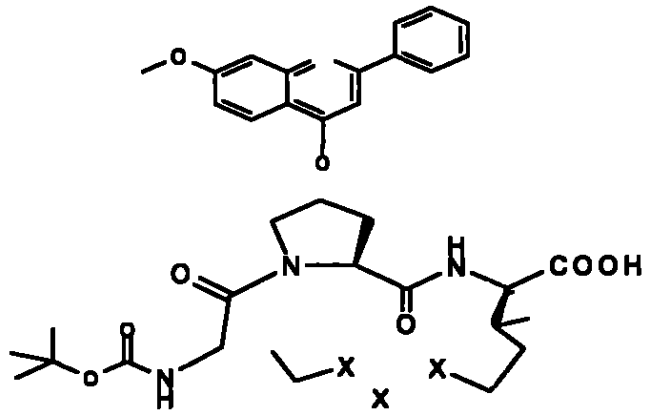
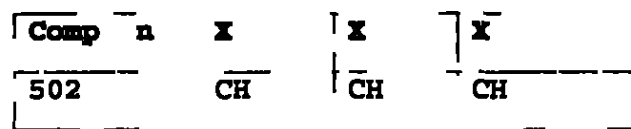
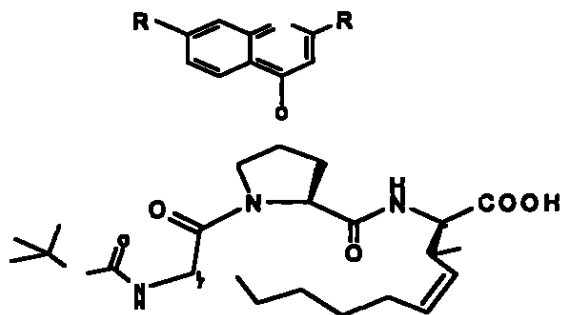
Comp	R	enl	t	eequfmi	da	R	R
n		dobl		i	lopropil		
				resp	to enl		
				en po	i ión 14		
205	NH Bo	11 OH 12 OH i	ingu	1R 18	14 tá yn	H	H
					p t l á ido		
206	NH B	H	13 14 i	1R 14	tá yn	H	H
					pe l á ido		
207	NH B	H	13 14 i	1R 14	tá yn	OMe	H
					p l á ido		
208	NH Bo	H	13 14 i	1R 14	tá yn	OMe	f il
					p t l á do		
209	NH	H	13 14 i	1R 14	tá yn	OM	f il
	C(O)				p t l á do		
	NH tB						
210	NH B	H	13 14 i	1R 14	tá yn	OMe	f il
					pe t l á ido		
214	NH B	10 oxo	13 1 i	1R 14	tá yn	OMe	f il
					p t l á ido		
215	NH B	H	non	1R 14	tá yn	OMe	f l
					p l á ido		
217	NH B	10 OH (me l di)	13 14 i	1R 14	tá yn	OM	f l
					p t l á ido		
218	NH B	10 ox	13 14 i	1R 14	tá yn	OM	f il
					p t mida		
y	NH B	H	13 14	1R 14	tá yn	OM	
220					p t mida		

Tabla 2

en la que el enlace de la posición 14 al grupo cíclico
propilo está en *syn* respecto al COOH y X X y X se define
5 finen como sigue

Tabla 3

n donde el enlace de la posición 14 al grupo cíclico
10 propilo está en *syn* respecto al COOH y R y R se definen
como sigue

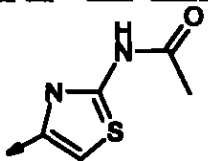
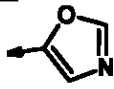
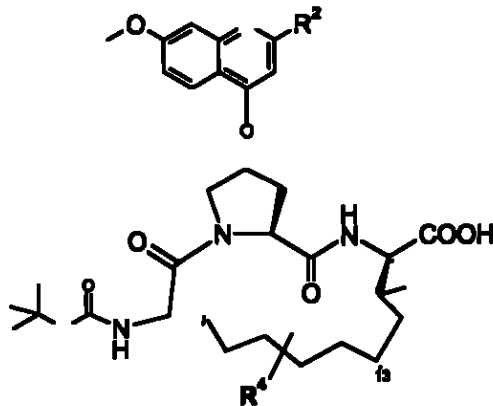
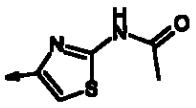
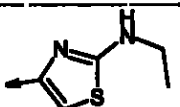
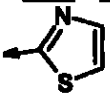
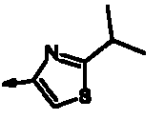
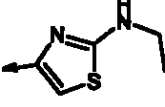
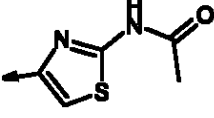
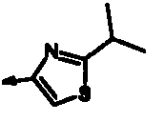
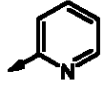
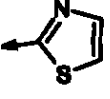
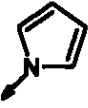
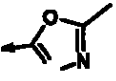
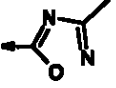
Comp	n	R	R
601		N(Me)	
602		OH	(CF ₃)
603	y	OMe	

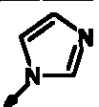
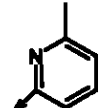
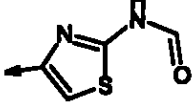
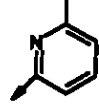
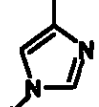
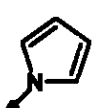
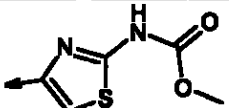
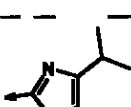
Tabla 4

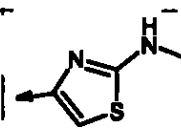
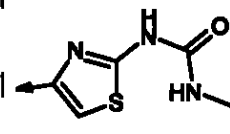
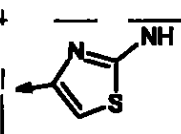
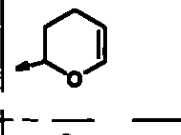
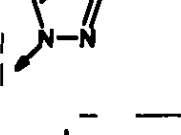
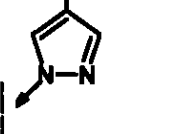
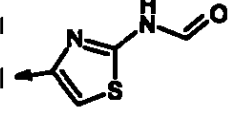
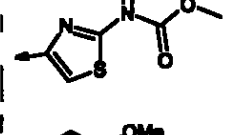
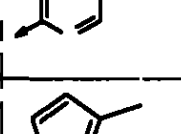
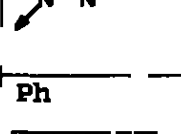


- 5 en donde el enlace de la posición 14 al grupo carboxilo está en *syn* respecto al COOH y R en enlace doble 13 14 y R se definen como sigue

Comp	R	enlace doble 13 14	R
702	H	Cis	
703	H	Ninguno	
704	H	Cis	

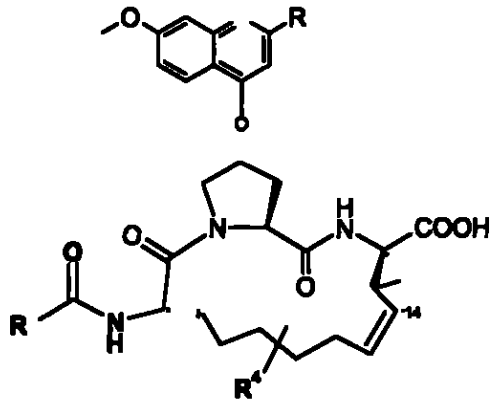
Comp n	R	enlace doble 13 14	R
705	H	C s	
707	H	C s	
708	H	C s	
709	H	N ninguno	
710	H	N ninguno	
711	H	Ninguno	
712	H	C	OEt
713	H	N ninguno	
714	H	N ninguno	OEt
715	H	C	
716	H	Cis	
717	H	Cis	

Comp n	R	enlace doble		R
		13	14	
718	H	Cl		
719	H	C		
720	H	Ninguno		
721	H	Ninguno		
722	H	C s		
723	H	Ninguno		
724	H	Ninguno		
725	H	C		
726	H	Cl		
727	H	C		CH OMe
728	H	C		Me

Comp n	R	enla e doble		R
		13	14	
729	H	C	s	
730	H	Ninguno		
731	H	Cis		
732	H	Cl		
733	H	Cl		
734	H	Cis		
735	H	C s		
736	H	C s		
737	H	C		
738	H	C		
739	10 (R) Me	N nguno		Ph
740	10 (S)	Ninguno		Ph

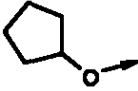
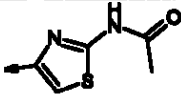
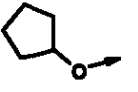
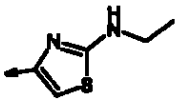
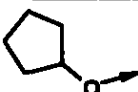
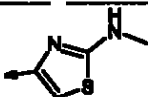
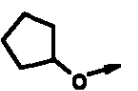
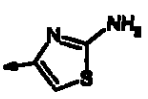
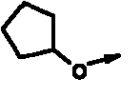
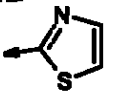
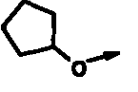
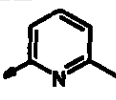
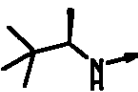
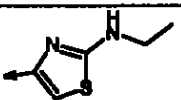
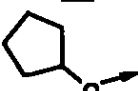
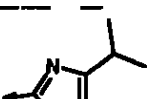
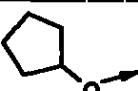
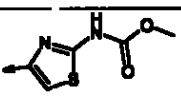
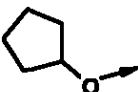
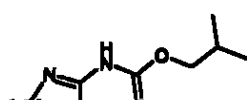
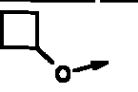
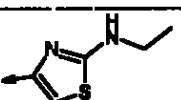
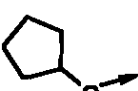
Comp n	R	enlace doble 13 14	R
y	H	C	
741	Me		

Tabla 5



en donde el enlace de la posición 14 al grupo carboxilo
5 propilo está en *syn* respecto al COOH dicho enlace doble
13 14 es *cis* y R, R' y R'' se definen como sigue

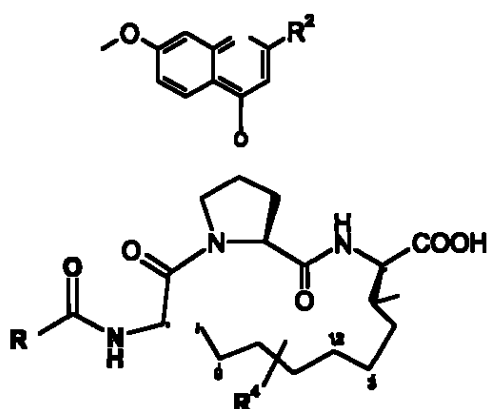
Comp n	R ³	R ⁴	R ²
801		H	
804		H	
805		H	
807		H	OEt
808		H	OEt

Comp	n	R ³	R ⁴	R ²
809	+		H	
810			H	
811			H	
812			H	
814			H	
815			H	
816			H	
817			H	
818			H	
819			H	
820			H	
821			H	

187

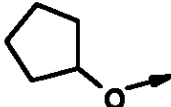
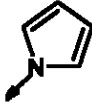
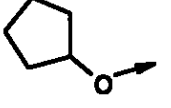
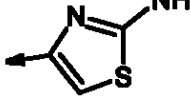
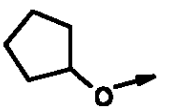
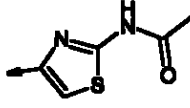
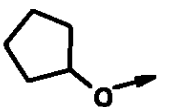
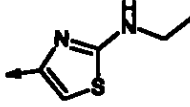
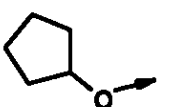
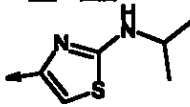
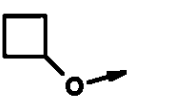
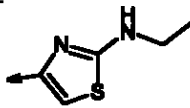
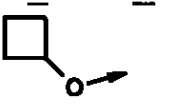
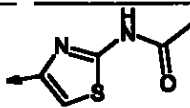
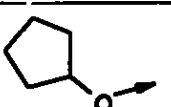
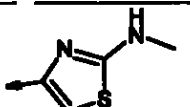
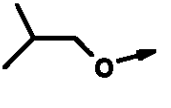
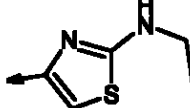
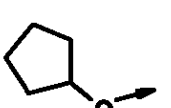
Comp	n	R ³	R ⁴	R ²
822			H	
823			H	
824			10 (R) M	OEt
825			H	
826			H	
827	1		H	
Y 828			H	

Tabla 6



en donde el enlace de la posición 14 al grupo ciclopropilo está en *syn* respecto al COOH y R³, R⁴ y R² se definen como sigue

Comp. n	R ³	R ⁴	R ²
901		H	OEt
902		H	
903		H	
904		H	
905		H	
906		H	

Comp	n	R ³	R ⁴	R ²
907			H	
908			H	
909			H	
910			H	
911			H	
912			H	
913			H	
914			H	
915			H	
916	Y		10 (R) M	OEt

Los compuestos ad c onales específicos que son repre
ntat vos de lo compuestos de la pre ente invención se
pueden encontrar en la publicac ón de Tsantrizos et al y
tal descr pción e ncorpora como ref renc a a la pre ente
5 memor a descr ptiva

Lo ompue tos de fórmula I se pueden ntet ar por
proced m entos completam nte expuesto por Tsantri o et
al des r pc ón que ncorpora como referencia a la pre
sente memor a d scr ptiva

10 Método de u o terapéuti o

Los compue to de fórmula I on eficaces como nh bi
dor s de protea a de HCV y e to compuesto y compo c o
nes farmacéutica qu comprenden e to compuesto por lo
tanto son útiles para nhibir la repl cac ón de HCV y en
15 el tratamiento de nfeccione por HCV como se expone en
detalle por T antr os et al cuya descripción e ncorpo
ra como referenc a a la presente memoria de cr ptiva

Como se expu o anter ormente la composicione farma
éut as de la pr ent nvención e pueden formular en una
20 diver idad de forma d dos f cación depend endo de la com
po i ión part cular ontemplada Análogamente e po ible
una diver dad de modo de adm nistración depend endo de la
compos c ón part ular y la forma de do f cación aunque
la adm n stración oral por medio de compr midos cáps ulas o
25 u pen ones es el modo preferido de adm n trac ón

Lo n veles de do if ca ón de los compuestos de fór
mula (I) y lo d versos regímen s de tratamiento en la mo
not rap a para la prevenc ón y el tratam ento de nfección
por HCV son omo se expone por T antr zos et al S n em
30 bargo como apre ará un experto en la técn ca son posi
bles do if ac ones nferiore on las composiciones de la
pre ente inven ón dependi ndo del n vel de mejora en la
biod spon b l dad La terap a de omb nac ón es también po
ible on uno o más agente terapéut o o prof láctico
35 ad c onale como e de cribe en detalle por Tsantri os et

al El (o lo) agente(s) adicional(e) e puede(n) omb nar
con lo compue tos de e ta nvenc ón para crear una forma
de do f cación única o alternativamente este o estos
agente(s) ad cional(e) e puede(n) adm n strar parada
5 mente a un mamífero como parte de una forma de dos f cac ón
múltiple

Con el f n de que e ta nvenc ón se comprenda más en
detalle e xponen los s guient jemplos Estos ejemplo
on para f nes ilu trat vos de reali a ione de e ta inven
10 c ón y no deb n onceb r e como una l mitación del alcance
de la nvenc ón en modo alguno

Ejemplo

Formulación n 1 (s stema de co d solvente)

Ingred ente	Peso (mg/g)	% (p/p)
Compuesto n 822	40	4
Trometam na	32	3 2
Agua	448	44 8
Etanol	213	21 3
Prop lengl col	267	26 7

15

Formulac ón n 2 (tema de co di olvente)

Ingred ente	Pe o (mg/g)	% (p/p)
Compu to n 822	100	10
Trometam na	30	3
Agua	420	42
Etanol	200	20
Propilengl ol	250	25

Preparac ón de formulacione 1 y 2

20 En pr mer lugar e disolv ó trometam na en una me la
de agua etanol y prop lengl col en un recipiente herméti
camente tapado y seguidamente se añadió compuesto n 822 a
la soluc ón y se continuó la agitación ha ta que l fármaco
se h o soluble

25 Formulación n 3 (SEDDS)

Ingred ente	Peso (mg/g)	% (p/p)
Compuesto n 822	40	4
Trometam na	8	0 8
Etanol	94 7	9 47
Prop lenglicol	111 5	11 15
Agua	16	1 6
Galato de propilo	2	0 2
Capmul MCM	334 4	33 44
Cremophor EL	393 4	39 34

Formulac ón n 4 (SEDDS)

Ingrediente	Pe o (mg/g)	% (p/p)
Compuesto n 822	125	12 5
Trometamina	20	2
Etanol	50	5
Prop l ngl ol	50	5
Agua	20	2
Galato de propilo	2	0 2
PEG3350	75	7 5
Capmul MCM	329	32 9
V TPGS	329	32 9

5 Formulación n 5 (sistema basado en lípidos)

Ingredient	Pe o (mg/g)	% (p/p)
Compuesto n 822	100	10
Trometamina	4	0 4
Etanol	100	10
Alfa To of rol	2	0 2
Kollidon 12PF	50	5
Capmul MCM	744	74 4

Formula ón n 6 (SEDDS)

Ingred ente	Peso (mg/g)	% (p/p)
Compu to n 822	100	10
Trometam na	4	0 4
Etanol	100	10
Prop lengl ol	50	5
Alfa Tocoferol	2	0 2
Koll don 12PF	50	5
Capmul MCM	347	34 7
V TPGS	347	34 7

Formula ón n 6A (SEDDS)

Ingrediente	Peso (mg/g)	% (p/p)
Compuesto n 822	100	10
Trometam na	10	1 0
Agua	20	2 0
Etanol	100	10
Propilengl col	50	5
Alfa Tocoferol	4	0 4
Capmul MCM	220	22 0
V TPGS	516	49 6

5 Preparación d Formulac one 3 4 5 6 y 6A

En pr mer lugar lo componentes líqu do como Capmul
MCM Cremophor EL prop lengli ol agua y etanol e me la
ron conjuntamente en un r p ente herméti amente tapado y
egu damente se d olv eron en la me la trometamina y an
10 t ox dante F nalmente se añadió Compuesto n 822 al r c
p ente y e ont nuó la agitac ón hasta que el fáрма o se
solubili ó Cuando estaba V TPGS en la formulac ón la
me cla e calentó a 40 C en un bano con agua para fund rlo
antes d que anad era el fáрма o E ta formulacione e
15 puede ntroducir n áp ula de envolturas dura o gelat na
blanda

Formulac ón n 7 (di p r ón ól da co fu ión)

Ingrediente	P so (mg/g)	% (p/p)
Compue to n 822	125	12 5
Trometam na	20	2
PEG1000	755	75 5
V TPGS	100	10

20

25

Formulación n 8 (d pers ón sólida co fu ón)

Ingred ente	Peso (mg/g)	% (p/p)
Compue to n 822	100	10
Trometamina	30	3
PEG1450	770	77
V TPGS	100	10

5 Preparac ón d Formulaciones 7 y 8

Se olo aron PEG y V TPGS en un recipiente hermética
mente tapado y e fund ron a 60 C en un baño con agua Se
gu damente se añadieron trometam na y Compuesto 822 al re
p ente y se continuó la ag tac ón a la misma temperatura
10 hasta que el fáрма o e solub li ó ompl tamente Estas
formulacion pueden ser ntrodu ida en ápsulas de envol
tura dura o gelat na blanda

Formula ón n 9 (d per ión ól da co prec p tado

Formulación d comparac ón)

15

Ingred ente	Peso (mg/g)	% (p/p)
Compuesto n 822	200	20
Koll don 25	800	80

Formulación n 10 (d pers ón sól da co precipitado

Formulac ón de la nvenc ón)

Ingrediente	Peso (mg/g)	% (p/p)
Compuesto n 822	300	30
Kollidon 25	670	67
Tween 80	20	2
Trometam na	10	1

20

Preparación de Formula one 9 y 10

Se d solv eron Koll don 25 y otros excipientes (por
ejemplo Tween 80 y trometam na) en una cant dad suf c ente
de etanol en un recipiente de vidrio Se añadió seguidamen
25 te Compuesto n 822 al r p ent y e agitó hasta que el

compuesto e d olv ó completam nte El etanol e eparó
colocando el recipi nte en una estufa a vacío a T A Des
pués de que el etanol se evaporó ompletamente se sacó el
material sól do (o precipitado) d l recipiente de v drío y
5 hi o pa ar a travé de un tam de 1 mm El polvo
pu d ntroduc r en ápu la de envoltura dura o e puede
compr m r adi onalmente en forma d compr midos El dí ol
vente u ado para d olver el fármaco y los excipientes pu
den ser etanol metanol o cloroformo

10 Formula ón n 11 (granula ón en seco)

Ingredi nte	Peso (mg/g)	% (p/p)
Compuesto n 822	225	22 5
Lactosa	675	67 5
Trometamina	67 5	6 75
SLS	22 5	2 25
Estearato de Mg	10	1 0

Formulac ón n 12 (granulación en e o)

Ingred ente	Pe o (mg/g)	% (p/p)
Compuesto n 822	225	22 5
PEG 4600	675	67 5
Trometamina	67 5	6 75
SLS	22 5	2 25
E tearato de Mg	10	1 0

15

Prepara ón de Formulaciones n 11 y n 12

En un mort ro de v dr o se tr turaron lo ingred en
te de la formulación durante aprox madamente 2 minuto on
una maja de v dr o La me cla se transfirió a una bot lla
20 de v dr o y e me ló on un me clador torbola durante 6
m nutos Se añadió el estearato de magnes o al polvo y se
continuó me clando durant otras 4 horas El polvo se pudo

ompr m r en forma de ompr m dos a 6 6KN u ando un ajuste de la matr de 11 mm

Formulación n 13 (granula ión en húmedo)

Ingred ente	Peso (mg/g)	% (p/p)
Compuesto n 822	238	23 8
Lacto a	714	71 4
PVP (5%)	48	4 8

5

Formulac ón n 14 (granulación en húmedo)

Ingrediente	Peso (mg/g)	% (p/p)
Compue to n 822	230	23
Lactosa	688	68 8
Trometamina	34	3 4
PVP (5%)	48	4 8

Formulac ón n 15 (granulac ón en húmedo)

10

Ingred ent	Pe o (mg/g)	% (p/p)
Compue to n 822	216	21 6
PEG 4600	649	64 9
Trometam na	65	6 5
SLS	22	2 2
PVP (5%)	48	4 8

Preparación de Formula ones n 13 14 y 15

En un mortero de v drio e trituraron los ngredien
tes de la formula ón durante aproximadamente 2 minutos con
15 la maja de vidrio Se anad ó gota a gota agua cal ente
(80 C) a la me cla m entras se agitaba con la maja La adi
c ón de agua se continuó ha ta que e obtuvo una pa ta La
pa ta e se ó en un plato de petr en una estufa a 45 C
D pué d 2 hora de secado la pasta se tr turó y se h o
20 pa ar a travé de una malla n 18 El polvo se secó hasta
que el p o fue on tant e igual al pe o inicial El polvo

se pudo introducir en ampullas de envoltura dura o comprimir en forma de comprimido

Estudio de dispersión y disolución in vitro

(1) Ensayo de dispersión

5 Para valorar la dispersibilidad cada formulación preparada se diluyó en tampón a pH 2.0 (HCl/KCl 0.05 M) y pH 6.8 (KH₂PO₄ 0.05 M/K₂HPO₄) y la dispersión se observó como una solución transparente una dispersión coloidal (emulsión o microemulsión) o una suspensión con precipitación de fármaco. Se prefieren las formulaciones sin precipitación de fármaco en los tampones y de velocidad de dispersión mayor.

(2) Ensayo de disolución

Se usó un aparato USP XXIII (método de paletas 50 rpm) para obtener la liberación de fármaco a partir de formulaciones eleonadas en 900 ml de medio de disolución tamponante a pH 2.0 (HCl/KCl 0.05 M) a 37 °C. Se retiraron muestras de 10 ml a diversos intervalos de tiempo y se determinó la concentración de fármaco por HPLC. Se prefieren las formulaciones con una liberación de fármaco más rápida y más elevada.

La Figura 1 muestra los perfiles de disolución in vitro de cuatro formulaciones de Compuesto n.º 822. Una suspensión convencional que contiene 1% de CMC/0.2% de Tween 80 (sintrometamina) Formulación n.º 4 (SEDDS) según la presente invención Formulación n.º 6A (SEDDS) según la presente invención y Formulación n.º 7 (dispersión sólida) según la presente invención. El ensayo de disolución se realizó bajo las condiciones que se describieron con anterioridad. Se puede observar que las composiciones de la presente invención exhiben una disolución in vitro superior en comparación con la suspensión convencional.

Se encontró que la incorporación de una amina básica en una forma de dosificación sólida mejora significativamente la velocidad de disolución in vitro. El Compuesto n.

822 es un compuesto es asament oluble en agua Su ab or
ción oral y su biodispon bil dad están limitadas por su d
olución a part r de una forma de dos f cación sólida La
F gura 2 muestra lo perf les de dí oluc ón n vitro de la
5 formulac on de granulación en húmedo de Compue to n 822
con y in trometamina (Tris) s dec r Formulac one n 14
y n 13 re pe t vamente El en ayo de d solución se reali
ó bajo las ond ones que de cr b eron anteriormente

Estudio de biodisponibilidad in vivo

10 (1) E tud o de b od isponib l dad en monos rhe u
Se comparó la biod pon b l dad de do formulac ones
(Formulac ón n 1 y Formula ón n 3) e comparó on la de
una suspensión acuosa que contenía 0 5% de CMC y 0 2% de
Tween 80 en monos rhesus Se u aron do monos rhe u hem
15 bra en un diseño cru ado con un período de lavado de dos
semanas ntre las formulaciones Los monos fueron dosifica
do por vía oral a 40 mg/kg Lo parámetros PK se re umen
en la Tabla 1 La b od sponibil dad para las formulacione
n 1 y n 3 fueron 15 y 20 veces mayor e re p ct vamente
20 que la de la u pen ión de CMC/Tween

Tabla 1 Parámetro PK de Compuesto n 822 n mono
rhesus hembra d pué de una ún ca dosis oral de 40 mg/kg

Formulación	Tmax (h)	C max (ng/ml)	AUC (ngh/ml)	Aumento de biodisponibi lidad
Suspen ión de CMC/Tween	2 0	35 ± 1	371 ± 6	1
Formulac ón n 1 (co d solvente)	2 0	1269 ± 604	6026 ± 2350	15
Forma n 3 (SED DS)	2 0	1595 ± 565	8053 ± 3531	20

25 (2) E tud o de b od ponibil dad en perro beagle
La b od spon b l dad de dos formula one ESDDS (For
mulac ón n 4 y Formula ón n 6A) y una di persión sólida
(Formulación n 7) se compararon en perro beagle Las for

mula ones se prepararon gún los procedimiento anter or mente mencionado y e ntrodujeron en cáp ula de gelatina dura

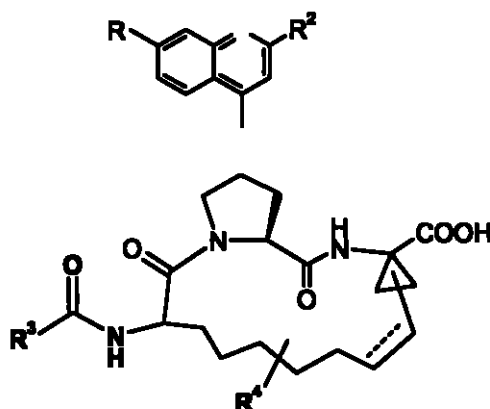
Se u aron 4 perros (1 ma ho y 3 hembras) que pe aban entre 10 4 y 14 8 kg para l estudio cru ado Cada perro rec b ó una única á p ula que contenía 100 mg de Compuesto n 822 Se tomaron muestra de angre a los 0 30 minuto 1 1 5 2 3 4 6 8 y 24 hora de pués de la do ifi a ó n y anal ó la oncentración en plasma u ando un i t ma LC/MS/MS Los parámetro PK muestran en la Tabla 2 La d sper ó n ó l da proporcionó una b od pon b l dad compa rable con la de las formulaciones de SEDDS

Tabla 2 Parámetro de PK (med a SD) para do formu laciones orales de Compuesto n 822 en perro beagle (dos s normal ada en mg/kg)

Formulac ón	Tmax (h)	C max (ng/ml)	AUC (ng h/ml)
Form n 4 (SEDDS)	1 9 ± 1 0	1996 ± 676	10468 ± 4770
Form n 6A (SEDDS)	2 1 ± 1 2	3142 ± 1321	14399 ± 6880
Formulac ón n 7 (di per ó n ó l da)	2 3 ± 1 3	1847 ± 621	9474 ± 2228

REIVINDICACIONES

- 1 Una composición farmacéutica que comprende
(a) un compuesto de fórmula (I)



(I)

- 5 en la cual
 nd ca un enlace opcional que forma un enlace
 doble entre las posiciones 13 y 14
 R e H halo alquilo C cicloalquilo C haloal
 quilo C aloxi C cicloalcoxi C hidroxilo N(R)
 10 n donde cada R e ndependndnt mente H alquilo C o c
 cloalquilo C
 R e H halo alquilo C cicloalquilo C haloal
 quilo C t alquilo C alcox C cicloalcox C al
 cox alquilo C arilo C ó Het en donde Het es un
 15 hetero lo saturado o insaturado de cinco se s o siete
 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomo en el
 anillo seleccionado entre nitrógeno oxígeno y azufre
 en que dicho cicloalquilo arilo o Het está opcional
 ment u t t u do con R
 20 en donde R e H halo alquilo C cicloalquilo
 C aloxi C loalox C NO N(R) NH C(O) R o
 NH C(O) NH R en donde cada R e independientemente H al
 quilo C o cicloalquilo C
 o R e NH C(O) OR en donde R e alquilo C o
 25 cicloalquilo C

201

R es R O o R³NH en donde R e alquilo C o c
cloalqu lo C

R es H o de uno a tres u tituyentes en cualquier
átomo de carbono d sponible en la po c ones 8 9 10 11
5 12 13 ó 14 e tando lecc onado dicho u t tuyente nde
pendi ntemente entre el grupo qu cons ste en alqu lo C
haloalquilo C alcox C hidroxi halo am no oxo tio
o t oalquilo C

o un tautómero d l m smo

10 (b) aprox madamente 0 1 a 10% en peso de una am na
farma éuticamente aceptable o una me cla de aminas farma
éut amente aceptable y

(c) uno o má aceite vehículos o di olvente h dró
f lo farmacéut cament a eptable

15 y uando (c) es uno o má ace te farmacéut camente
a ptables la compo ición farmacéut ca comprende ad o
nalmente

(d) opc onalmente uno o más d solvente hidrófilo
farmacéuti ament aceptables

20 (e) op ionalmente uno o má polímero farmacéut ca
m nte aceptables y

(f) op onalmente uno o má t n ioact vos farmacéuti
camente aceptables

y cuando (c) es uno o má vehículo farmacéut camente
25 a ptables la composición farma éut ca comprende adicio
nalmente

(d) opc onalmente uno o má ten oact vo farmacéuti
camente aceptable

2 Una compo i ión farmacéuti a egún la re v nd ca
30 c ón 1 en la que el compuesto de fórmula (I) e tá pre ente
en una cantidad de aprox madamente 1% a 50% en peso

3 Una compo ión farmacéuti a egún la reivind ca
c ón 1 ó 2 n la que la am na e tá pre ente en una canti
dad de aprox madamente 0 1% a 7% en pe o

35 4 Una ompo ón farmacéut a gún cualquiera de

la reivindicación anterior en la que la amina es una
 alquilamina C_d (alquil C_d) amina o tri (alquil C_d)
 amina en la que uno o más grupos alquilo de la misma pue
 den estar opcionalmente u t t u d o con uno o más grupo
 5 hidroxilo o la amina es alquilendamina C_d un aminoácido
 básico o hidróxido de colina o u mezclas

5 Una composición farmacéutica según cualquiera de
 las reivindicaciones anteriores en la que la amina se
 selecciona entre etanolamina dietanolamina
 10 trietanolamina tri (hidroximetil)aminoetano
 etilendamina o dimetilaminoetanol o u mezclas

6 Una composición farmacéutica según cualquiera de
 las reivindicaciones anteriores en la que los uno o más
 aceites vehículo o disolventes hidrófilos farmacéuti
 15 camente aceptables están presentes en una cantidad de aproxi
 madamente 1% a 99% en peso

7 Una composición farmacéutica según cualquiera de
 las reivindicaciones anteriores en la que el aceite farma
 céuticamente aceptable se selecciona entre mono di o
 20 triglicéridos de cadena media o larga vitamina solu
 ble en agua ácidos grasos y sus mezclas

8 Una composición farmacéutica según cualquiera de
 las reivindicaciones anteriores en la que el aceite farma
 céuticamente aceptable se selecciona entre mono di o
 25 triglicéridos de ácido graso caprílicos mono di o
 triglicérido de ácidos grasos caprícos ácido oleico y
 u mezclas

9 Una composición farmacéutica según cualquiera de
 las reivindicaciones anteriores en la que el vehículo far
 30 macéuticamente aceptable se selecciona entre un polímero
 farmacéuticamente aceptable y una urea farmacéuticamente
 aceptable

10 Una composición farmacéutica según cualquiera de
 las reivindicaciones anteriores en la que el vehículo far
 35 macéuticamente aceptable se selecciona entre polietilengli

ol pol v n lpirrol dona pol (alcohole v níl cos)
derivados de celulosa pol acr latos polimetacrilatos
gl cérido pol gl colí ado ureas a úcare pol oles y
u me la

5 11 Una ompo c ón farma éut ca según cualquiera de
la reiv nd cac ones anteriore en la que el disolvente
h dróf lo farma éut amente a ptable e elecciona entre
prop lengl col poliprop lengl ol polietilengl col gl
erol etanol dim t l o órb do glicofurol carbonato de
10 propileno dimet lacetam da agua o u me clas

12 Una compo ón farmacéutica según cualqu era de
las re v ndi acion anteriore en la que el d solvent
h drófilo farma éut camente aceptable se elecc ona entre
prop lengl col poli t lengl col etanol agua y u me
15 cla

13 Una compo i ión farmacéutica según cualqu era de
la re v nd ac ones anteriores en la que el polímero far
macéuticament aceptable está pre nte en una cant dad ha
ta aproximadamente 50% en pe o

20 14 Una compo i ión farmacéut ca según cualqui ra de
las re v nd cacione anteriore en la que el polímero far
macéut camente aceptable se selecciona entre pol et lengl
coles polivinilpirrol donas poli(alcoholes viníl co)
der vados de celulosa pol acr lato pol metacr latos
25 a úcare pol oles y su m la

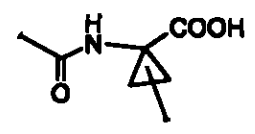
15 Una ompos c ón farmacéutica egún ualqu era de
la reiv nd ca one ant rior en la que el ten oa t vo
farma éut camente aceptable está presente en una antidad
hasta aproximadament 70% en pe o

30 16 Una compos c ón farmacéutica egún ualquiera d
las reivindica ione anter ore en la que el ten oactivo
farma éuti ament a ptable e elec iona ntre succinato
d d alfa tocoferil polietilengl col 1000 ace tes de po
lioxil ri ino poli orbato peglicol 6 oleato po
35 l (e tearato de ox etil no) gli érido poliglicol ados o

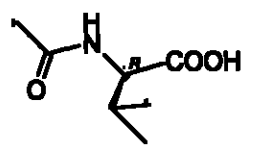
poloxámero o lauril sulfato de sodio y su mezcla

17 Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el tensioactivo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre succinato de α -tocoferil polietilenglicol 1000 acetato de ricinopolioxil 40 hidrogenado polioxil 35 acetato de ricinopolímero de bloques de polioxipropileno polioxietileno o lauril sulfato de sodio y su mezcla

18 Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que en el compuesto de fórmula (I) el siguiente re-



tiene la configuración representada por el siguiente diagrama tereosómico

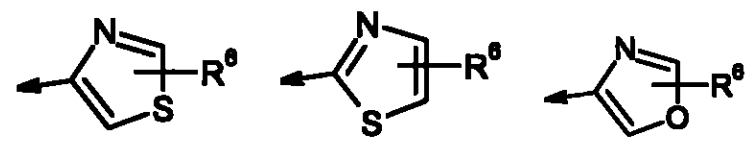


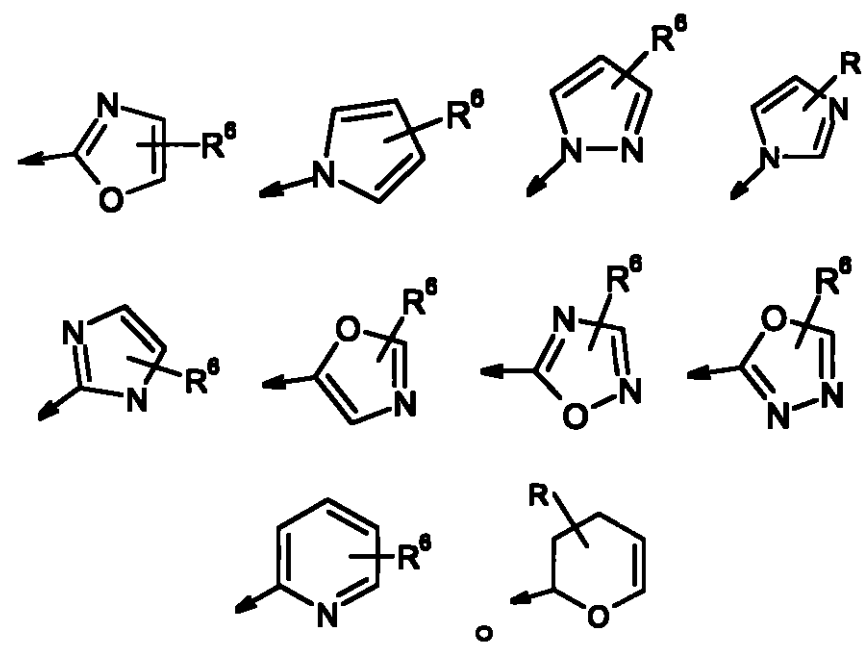
en el que la posición 14 de la configuración está unida en syn al grupo COOH

19 Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que en el compuesto de fórmula (I)

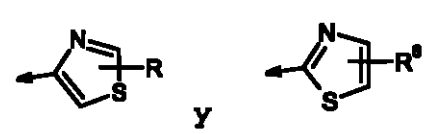
R es H, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, hidroxilo, o N(R) en donde R es H o alquilo C₁₋₆ y

R es H, tioalquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, fenilo o Het seleccionado entre lo siguiente





- 5 en los que R es H alquilo C NH R NH C(O) R NH C(O) NH R en donde cada R es independientemente H alquilo C o cloalquilo C o NH C(O) OR n donde R es alquilo C
- 10 20 Una composición farmacéutica según una cualquiera de la reivindicaciones anteriores en la que R se selecciona entre los siguientes grupos



- 15 R es NHR en donde cada R es independientemente H alquilo C o cloalquilo C
- 21 Una composición farmacéutica según una cualquiera de la reivindicaciones anteriores en la que en el compuesto de fórmula (I)
- 20 R e RO en donde R es butilo clobutilo o cloclopentilo
- 22 Una composición farmacéutica según una cualquiera de la reivindicaciones anteriores en la que en el com

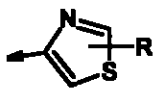
pue to de fórmula (I) el enlace en la posición 13 14 e un enla e en llo o un enla doble y d cho enlace doble e c s

23 Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que en el compuesto de fórmula (I)

R e H o alquilo C

24 Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que en el compuesto de fórmula (I)

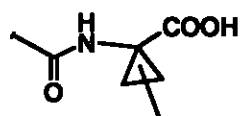
R e metox

R es  en donde R es NH (alquilo C) o NH (cicloalquilo C)

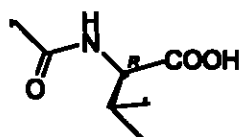
R e RO en donde R s butilo ciclobutilo o ciclo p nt lo

R e H o alquilo C

y el siguiente re to

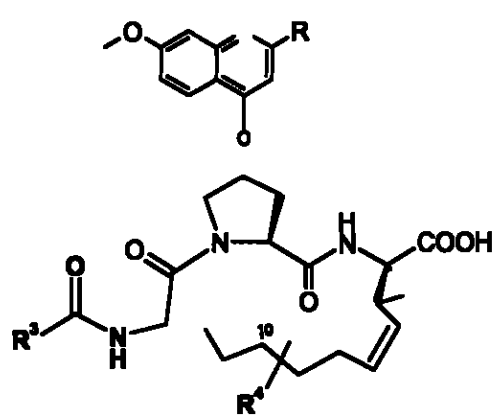


tiene la configuración representada por el siguiente d a tereo sómero



en la que la posición 14 de la configuración está unida en syn al grupo COOH

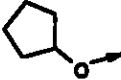
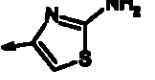
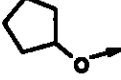
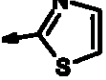
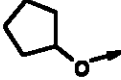
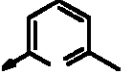
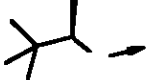
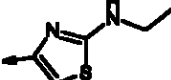
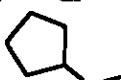
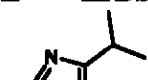
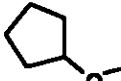
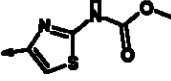
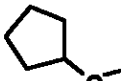
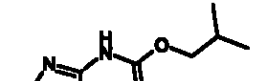
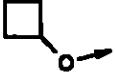
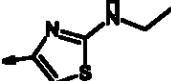
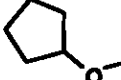
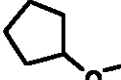
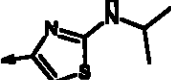
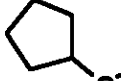
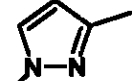
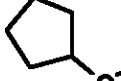
25 Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el compuesto de fórmula (I) es seleccionado entre los compuestos citados en la siguiente tabla

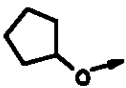
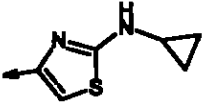
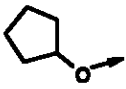
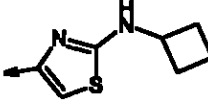
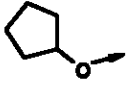
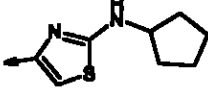
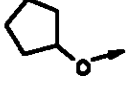
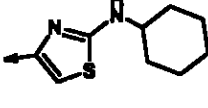


en donde el enlace de la posición 14 al grupo ciclopentilo está en *syn* respecto al COOH del enlace doble 13-14 es *cis* y R³, R⁴ y R⁵ se definen como sigue

5

Comp. n°	R ³	R ⁴	R ⁵
801		H	
804		H	
805		H	
807		H	OEt
808		H	OEt
809		H	
810		H	
811		H	

Comp	n	R ³	R ⁴	R ²
812			H	
814			H	
815			H	
816			H	
817			H	
818			H	
819			H	
820			H	
821			H	
822			H	
823			H	
824			10 (R) M	OEt

Comp	n	R ³	R ⁴	R ²
825			H	
826			H	
827			H	
Y				
828			H	

26 Una composición farmacéutica según la reivindicación 25 en la que el compuesto de fórmula (I) es el Compuesto 822

5 27 Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende

(A)

(a) aproximadamente 5% a 15% en peso de un compuesto de fórmula (I)

10 (b) aproximadamente 0.5% a 5% en peso de tri(hidroximetil)aminometano y

(c) aproximadamente 80% a 90% en peso de una mezcla de propilenglicol, etanol y agua o

(B)

15 (a) aproximadamente 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (I)

(b) aproximadamente 0.1% a 5% en peso de tri(hidroximetil)aminometano

20 (c) aproximadamente 10% a 30% en peso de una mezcla de propilenglicol, etanol y opcionalmente agua

(d) aproximadamente 20% a 50% en peso de aceite de polioxil 35, rino o u nato de α -tocoferol

poliet lengl col 1000

(e) aproximadamente 20% a 70% en peso de un mono o digl cérido de ácido graso caprílico o un mono o digl cérido de ácido graso áprico o u me clas y

5 (f) opcionalmente de forma aproximada 1% a 20% en peso de polietilenglicol o polivinilpirrolidona o

(C)

(a) aproximadamente 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (I)

10 (b) aproximadamente 0.1% a 5% en peso de tri(hidroximetil)aminometano

(c) aproximadamente 60% a 80% en peso de polietilenglicol polivinilpirrolidona látex o una mezcla de los mismos y

15 (d) aproximadamente 1% a 20% en peso de succinato de dicalcitol o de polietilenglicol 1000 opolímero de bloque de polioxipropileno polioxietileno o lauril sulfato de sodio

28 Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la forma de una forma de dosificación fluida emulsionada entre una cápsula de envoltura dura o gelatinosa blanda o en la forma de una forma de dosificación sólida seleccionada entre un polvo un comprimido o una cápsula

25 29 Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende adicionalmente uno o más antioxidantes

30 30 Una composición farmacéutica según la reivindicación 29 en la que el antioxidante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a 1% en peso

31 Una composición farmacéutica según la reivindicación 29 en la que el antioxidante se selecciona entre ácido ascórbico alérgico de sulfato ácido cítrico galato de propilo dl-α-tocoferol palmato de ascorbilo BHT o

BHA

32 Un método para elaborar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores comprendiendo dicho método

5 (A)

(a) disolver la(s) amina(s) en uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables (b) añadir el compuesto de fórmula (I) a la solución obtenida en la etapa (a) y mezclarlo

10 (B)

(a) mezclas conjuntamente el (o los) agente(s) tensioactivo(s) y disolvente(s) farmacéuticamente aceptable(s) (b) disolver la(s) amina(s) farmacéuticamente aceptable(s) en la mezcla obtenida en la etapa (a) (c) opcionalmente calentar la mezcla obtenida en la etapa (b) es necesario para fundir uniformemente uno o más de los componentes de la mezcla (d) añadir el compuesto de fórmula (I) a la mezcla obtenida en la etapa (b) o (c) y mezclarlo

20 (C)

(a) disolver la(s) amina(s) farmacéuticamente aceptable(s) el (o los) vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) y opcionalmente el (o los) tensioactivo(s) farmacéuticamente aceptable(s) en un disolvente hidrófilo adecuado (b) añadir el compuesto de fórmula (I) a la solución obtenida en la etapa (a) y mezclar para disolver el compuesto de fórmula (I) (c) evaporar el disolvente hidrófilo para provocar la precipitación del compuesto de fórmula (I) la(s) amina(s) el (o los) vehículo(s) y el (o los) tensioactivo(s) opcional(es) o

30 (D)

(a) mezclar el (o los) vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) y el (o los) tensioactivo(s) opcional(es) y calentar la mezcla resultante para fundir uniformemente el (o los) vehículo(s) y tensioactivo(s) (b) añadir la(s)

35

amina() farmacéuticamente aceptable() y el compuesto de fórmula (I) a la mezcla obtenida en la etapa (a) y mezclarlo

(E)

5 (a) mezclar el compuesto de fórmula (I) la() amina(s) farmacéuticamente aceptable(s) el (o los) vehículo(s) farmacéuticamente aceptable() y opcionalmente el (o los) tensioactivo() farmacéuticamente aceptable(s) para formar una mezcla y (b) opcionalmente añadir un lubricante a la mezcla o

(F)

(a) mezclar el compuesto de fórmula (I) la() amina() farmacéuticamente aceptable() el (o los) vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) y opcionalmente el (o los) tensioactivo() farmacéuticamente aceptable(s) mientras se añade agua u otro() disolvente() hidrofilo(s) a la mezcla para obtener una pasta (b) secar la pasta de la etapa (a) hasta un nivel suficiente de sequedad y (c) hacer pasar la pasta seca a través de un tamiz

20 33 Un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C exponiendo el virus a una cantidad inhibidora de NS3 proteasa viral de hepatitis C de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31

25 34 Un método para tratar una infección viral de hepatitis C en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31

30 35 Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección viral de hepatitis C

35 COLO 07612 841 005 7
PRP/WPCL7612/ID 000214

Resumen de la descripción

Son diversos compuestos farmacéuticos de inhibidores de proteasa viral de hepatitis C que tienen una biodisponibilidad mejorada y método para usar esta composición para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (HCV) y para el tratamiento de una infección de HCV. Esta composición incluye sistema de dos solventes, sistemas basados en lípidos, dispersiones, ólidas y granulaciones y todas comprenden el inhibidor de proteasa viral de hepatitis C, al menos una amina farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más engrandecimiento.

COLO 07612 841 005 7
15 PRP/WPCL7612/ID 000214

Partidas de Isolución vitro de formulaciones de Compuesto 822: Suspensión (CMC0,2% Tween 80, Formulación 4A, Formulación 5A Formulación en pH 2.0, HCl0.05 ppm

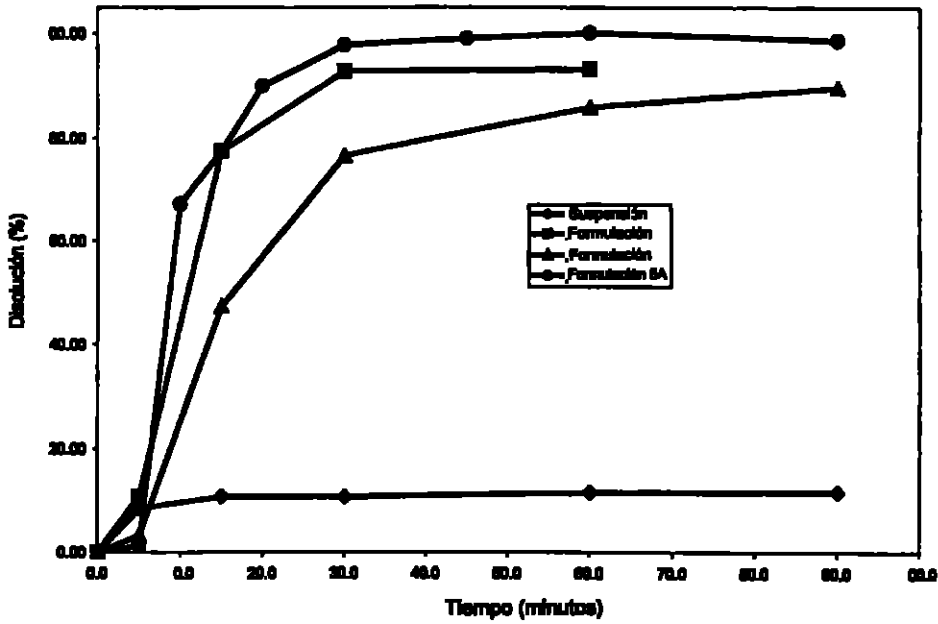


FIG 1

2/5

Disolución de emulsiones de Granulación en húmedo de Compuestos nº 822-lactosa con (Formulación nº) sin Tris (emulsión nº 3) (60 RPM)

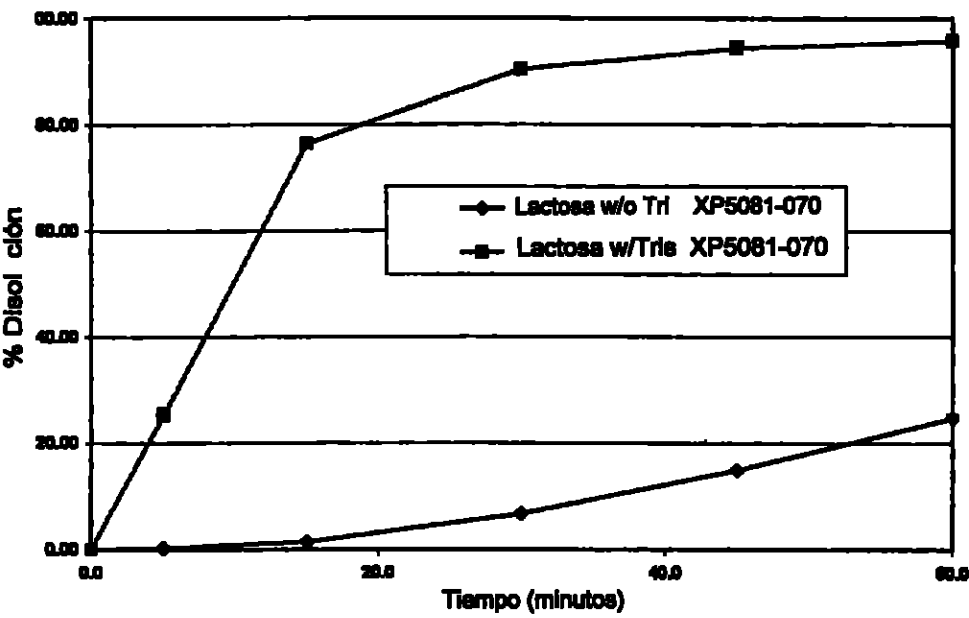


FIG 2

9/28



INSTITUTO REGISTRAL Y CATASTRAL

FORMATO DE DIGITALIZACION

RELACION DE ANEXOS



INSTITUTO REGISTRAL Y CATASTRAL

Expediente No		No de Folio
04088288		216
No de unidades		✓
Item		
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO ✓	✓
10	OTROS.	

Observaciones

Arte Final

216

7/6

217

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 04000286 00000000 F. llos 217
Fecha (AMD) 2004-09-07 17 13 25
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 68 244
FECHA AGOSTO 30 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	V PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	23490086	30/08/2004	30 125 000 00

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

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1
		TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	422 000 00
		TOTAL	\$ 422 000 00

SDM CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Colo 07612-891-0057

50
218

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Rad acción 04042004 00000000
Fecha (AÑO) 2004-09-07 17 13 25
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FREE NNCI 411 PRESENTAC
Dependenci 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios 217

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de esta parte pertinentes. X	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable Claudia M Neva

Fecha



219

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA2020
Bogotá D C**Doctor**
EMILIO FERRERO
Apoderado
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC**Oficio N 68830**

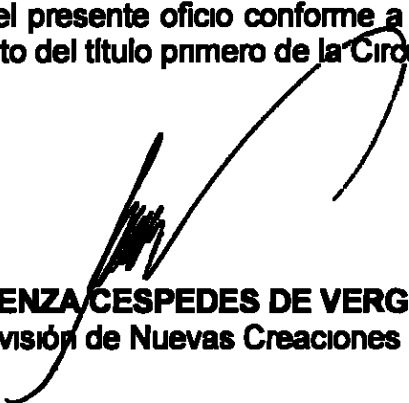
ASUNTO	Radicación N	04-88288
	Solicitud internacional	PCT/US2003/03380
	Fecha inicio fase nacional	07/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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 Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486)

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 Unica N 10 de 2001.



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

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

24 SET. 2004

202057

2002/235 RZ