



No. 11-181070-00000-0000

Fecha: 2011-12-29 16:53:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA UN INHIBIDOR DE
PROTEASA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein. Alemania.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 29 de Diciembre de 2011



No. 11-181070-00000-0000

Fecha: 2011-12-29 16:53:44

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 51

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000198

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBHDirección: Binger Strasse 173, 55216Ingelheim Am RheinNacionalidad o Domicilio: AlemaniaLugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
ColombiaTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: (1) Feng-Jing CHEN; (2) Robert J. SCHWABEDirección: (1) y (2) 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield,
Connecticut 06877-0368 Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: (1) y (2) Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/040734

Fecha

Julio 01, 2010Publicación Internacional No. WO 2011/005646

Fecha

Enero 13, 2011

6

Título (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA UN INHIBIDOR DE PROTEASA
DEL VIRUS DE LA HEPATITIS CClasificación Internacional (51) A61K 9/107.

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 07, 2009

(31) Número de Solicitud

61/223,507

9

Comprobante de pago No. 11-Fecha Diciembre de 2011



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. (



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



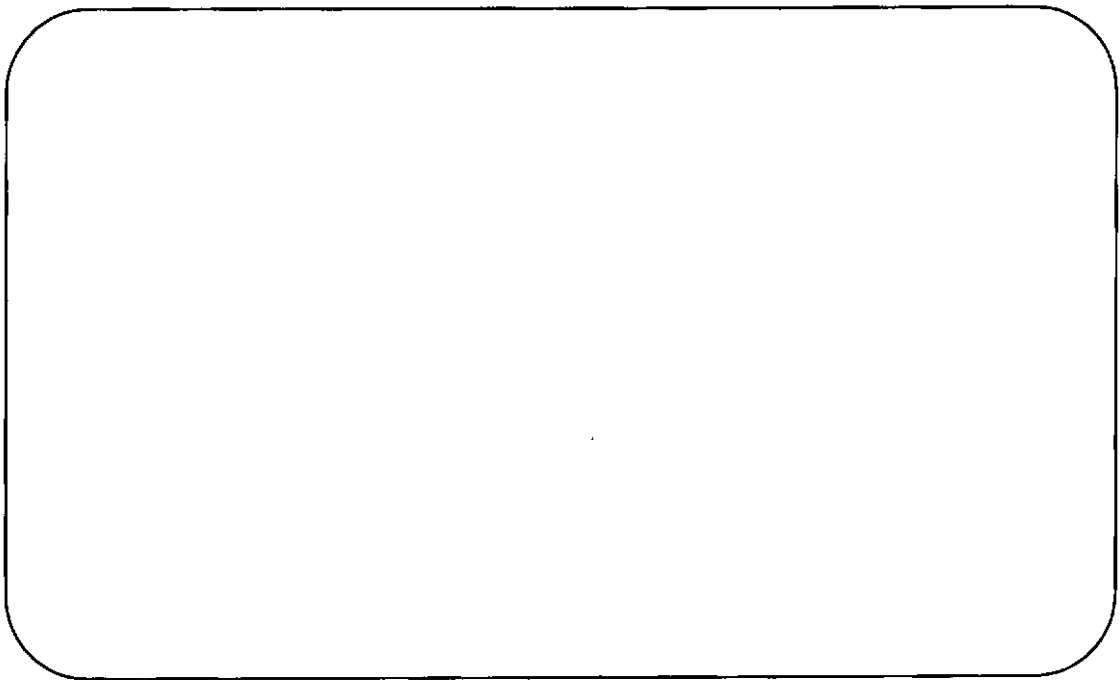
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 126949
		Bogotá D.C., Diciembre 29 de 2011 - 10:45:33

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	409132802	28/12/2011	6.677.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	
			Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
			571.000.00 571.000.00
			<u>\$571.000.00</u>
			=====

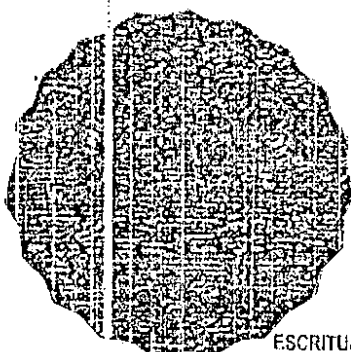
SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-181070-00000-0000
Fecha: 2011-12-29 16:53:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51



TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

K: 007735

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

=====

INTRODUCCION

EN LA CIUDAD DE LIMA AL VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, ANTE MI, MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA, NOTARIO DE ESTA CAPITAL.

COMPARECEN:

JANNE IVETTE LUQUE CARDENAS, QUIEN MANIFIESTA SER DE NACIONALIDAD PERUANA, DE ESTADO CIVIL CASADA, DE PROFESION U OCUPACION ABOGADA Y DOMICILIAR EN AVENIDA REPUBLICA DE PANAMA 3531, OFICINA 1203, DISTRITO DE SAN ISIDRO PROVINCIA Y DEPARTAMENTO DE LIMA, DEBIDAMENTE IDENTIFICADA CON DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD NUMERO 29562321, QUIEN PROCEDE EN REPRESENTACION DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, CUYAS FACULTADES CONSTAN EN EL PODER OTORGADO CON FECHA QUINCE DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, DEBIDAMENTE LEGALIZADO POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES CON FECHA VEINTITRES DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ, QUE SE INSERTA. LA COMPARECIENTE ES INTELIGENTE EN EL IDIOMA CASTELLANO, QUIEN SE OBLIGA CON CAPACIDAD, LIBERTAD Y CONOCIMIENTO SUFICIENTE DE CONFORMIDAD CON EL EXAMEN QUE LE HE EFECTUADO DE LO QUE DOY FE, Y ME ENTREGÓ UNA MINUTA QUE ARCHIVO EN SU LEGAJO RESPECTIVO BAJO EL NUMERO DE ORDEN CORRESPONDIENTE Y CUYO TENOR LITERAL ES COMO SIGUE:

MINUTA:

SEÑOR NOTARIO:

SÍRVASE EXTENDER EN SU REGISTRO DE ESCRITURAS PÚBLICAS UNA DE DELEGACION DE PODER QUE OTORGA LA SEÑORA IVETTE LUQUE CARDENAS, IDENTIFICADA CON DNI N° 29562321, DE NACIONALIDAD PERUANA, ESTADO CIVIL CASADA, OCUPACIÓN ABOGADO Y CON DOMICILIO EN AV. REPÚBLICA DE PANAMÁ N° 3531, OFICINA 1203, SAN ISIDRO, QUIEN ACTÚA EN REPRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN RINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, SEGÚN PODER OTORGADO CON FECHA 13 DE OCTUBRE DE 2009, Y A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL PODERDANTE; A FAVOR DEL SEÑOR CARLOS REINALDO OLARTE, IDENTIFICADO CON CÉDULA N° 79.782.747, A QUIEN EN ADELANTE SE LE DENOMINARÁ EL APODERADO; EN LOS SIGUIENTES TÉRMINOS Y CONDICIONES:

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN RINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USFDO SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==
SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTÉ EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL.

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

TESTIMONIO

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

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

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

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. N° TOT.0077.10

Primera página del documento original:

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

Segunda página del documento original:

UR. N°: 1446/2010

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

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1953, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

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

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

Estados Unidos 2007 - Lima 11 - Perú - Tel.: (511) 463-1619 - (511) 463-1157 - Fax: (511) 463-4545
murguia@terra.com.pe

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

Mary Ann Montenegro
Traductora Pública Arrematada
Registro N° 1015

5

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

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

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

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

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

Mery Ann Montecarlo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro del M. P. N. 103

Estados Unidos #38 - Tarea 1 - Perú - Telfs.: (511) 483-4555 • (511) 483-1167 • Fax: (511) 483-4548
mizamm@terra.com.pe

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

Página 3 de 8

6

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

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

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

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

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

Lima, 23 de julio de 2010

(Edo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

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

En fe de lo cual, firmo y sello en Lima..... a los 24 días del mes de Julio de 2010.

Mary Ann Montenegro Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 125

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

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

REPUBLICA DEL PERU
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

Estados Unidos 868 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1650 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maernm@itara.com.pe

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

TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

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

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

Suscrito en el de de 2010

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

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

By means of this Special Power of Attorney Boehringer Ingelheim International GmbH with address in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and incorporated under the laws of Germany duly represented by its Authorized Signatories Dr. Michael KOMPETER and Dr. Christian HAUBE, grants to FERNÁNDEZ-DÁVILA ABOGADOS SAC, CARLOS FERNÁNDEZ DÁVILA WINKLER, ROSA BUENO MERA, JULIETA DEL PILAR TIJERO MARTINO, DIEGO CORDOVA FLORES, IVETTE LUQUE CARDENAS and/or CLARISA SILES VASCONES, with address at Av. República de Panamá 3531, Oficina 1203, San Isidro, Lima, Perú, the powers to represent in the Republic of Perú, the Republic of Bolivia, Republic of Chile, Republic of Colombia, Republic of Ecuador and the Bolivarian Republic of Venezuela before any administrative or judicial authority of any class, including the Andean Secretariat and the Andean Court of Justice to initiate, prosecution, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Invention, Utility Models, Industrial Designs, Trademarks, Trade Names, Commercial Emblems, Test Data Protection, Protection of Trade Secrets, Copyrights, Registration of Domain names and handle proceedings related to Intellectual Property.

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

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Dr. Michael KOMPETER
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUBE
Authorized Signatory

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

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

TESTIMONIO

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

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

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

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

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

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

Notary public

TESTIMONIO

AL DORSO:

910 E 1

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



Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 50.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 33,00 €

Mainz, 18.07.10

Ampt
Happes-Schwarz
Amtsinspektorat



Mainz, den 18. Juli 2010
Die Präsidentin des Landgerichts
in Vertretung

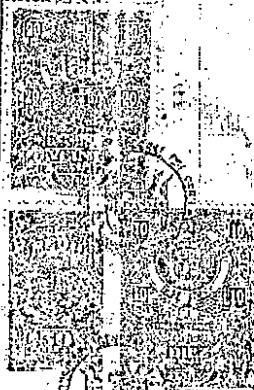
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCOFON DEL ALEMANO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

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

Nº de Orden: 0363
Nº de Asignación: A474
Nº de Hoja: 224
Derechos percibidos: S.O.
Firma del Mando: 28 de julio de 2010



ALFREDO ARECCO-SABICH
Cónsul General del Perú



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR

Legalización Nº: 092428

Se legaliza la firma que aparece del Sr. (a)

Alfredo Arecco-Sabich

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

Ministerio de Relaciones Exteriores
Departamento de Legación y Asesoría
Unidad de Asesoría Consular

LIMA, 23 JUL 2010



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

TESTIMONIO

INSERTO:

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

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

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

CONCLUSIÓN:

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

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

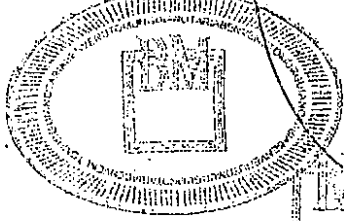
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE.

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

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

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

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



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:
que los sellos que anteceden en esta foja
corresponden al (la) Notario(a) de Lima,

Mario Gino Benvenuto Murguía

Nº 116766 Fecha: 26 JUL 2010

Firma del Notario(a) más no el contenido



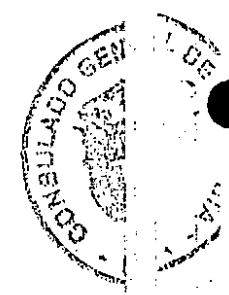
Av. Juan de Arona Nº 545 - Urb. Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Tel: 719 - 1668 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Lina

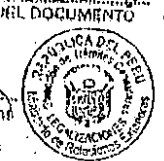
Lina Gutiérrez Administradora
FISCAL



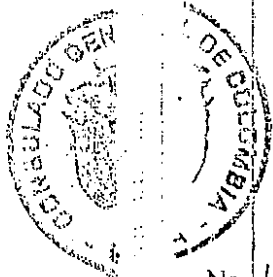
El presente es un billete. Cumplido por el Consulado General de la República de Colombia en Lima, Perú.



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N° 1027/10
Se legaliza la firma que aparece en el Sr. (n)
RUBEN A. GUTIERREZ R.
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia Adela Moya de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Lima - Perú

No. 1793

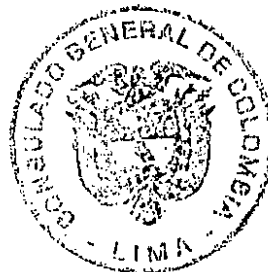
Lima, 02 Agosto 2010

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

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

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

Samir
JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General



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



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
2010 AUG 02 A 11:51
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

264875
JAIR MONTES
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 January 2011 (13.01.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/005646 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/107 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/040734

(22) International Filing Date:
1 July 2010 (01.07.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/223,507 7 July 2009 (07.07.2009) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Feng-Jing
[US/US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Con-
necticut 06877-0368 (US). SCHWABE, Robert J. [US/
US]; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900
Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut
06877-0368 (US).

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

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

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

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR A HEPATITIS C VIRAL PROTEASE INHIBITOR

(57) Abstract: Disclosed is a pharmaceutical composition of a hepatitis C viral protease inhibitor which is suitable for oral admin-
istration via a liquid- or semi-solid-filled capsule and methods of using this composition for inhibiting the replication of the hep-
atitis C virus (HCV) and for the treatment of an HCV infection. The liquid- or semi-solid pharmaceutical composition of the
present invention comprises a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with one or more
pharmaceutically acceptable lipids and hydrophilic surfactants.

Pharmaceutical Composition for a Hepatitis C Viral Protease Inhibitor

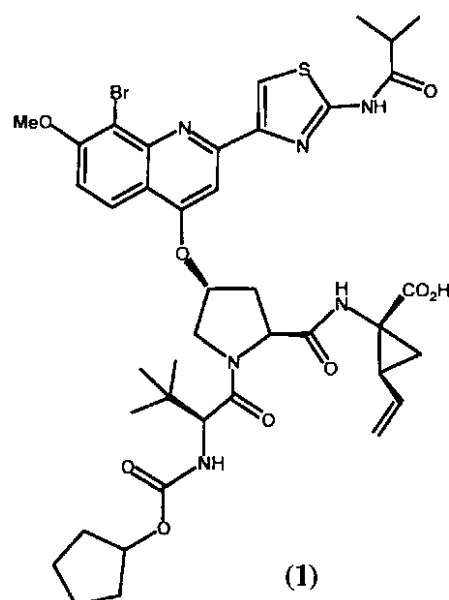
FIELD OF THE INVENTION

- 5 The present invention relates in general to a pharmaceutical composition of a hepatitis C viral protease inhibitor, methods of using this composition for inhibiting the replication of the hepatitis C virus (HCV) and for the treatment of an HCV infection.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10

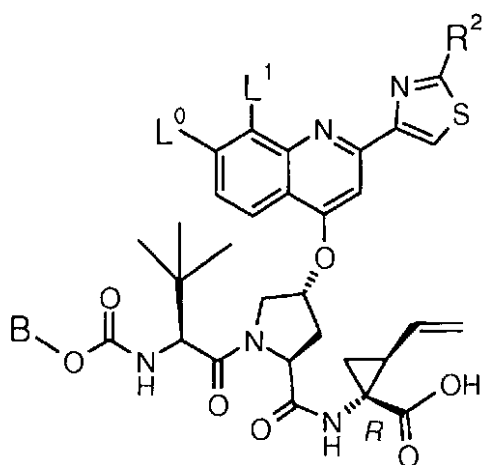
The following Compound (1):

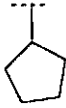
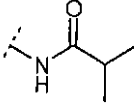


- 15 (hereinafter "Compound (1)" or a "compound of formula (1)") is known as a selective and potent inhibitor of the HCV NS3 serine protease. Compound (1) falls within the scope of the acyclic peptide series of HCV inhibitors disclosed in US 6,323,180 and US 7,514,557; and U.S. Patent 7,585,845. Compound (1) is disclosed specifically as Compound # 1055 in U.S. Patent 7,585,845, and as Compound # 1008 in U.S. Patent
- 20 7,514,557. Compound (1) can be prepared according to the procedures found in the above-cited references, which are herein incorporated by reference in their entirety. Preferred forms of Compound (1) include the crystalline forms, in particular the

crystalline sodium salt form, which can be prepared as described in the examples section herein.

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



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

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.

20

Compound (1) is zwitterionic and is capable of forming salts with strong acids and bases. Attempts to identify salts of such compound in solid forms, which would substantially improve aqueous solubility and therefore bioavailability, have not been

successful. Thus, there is a need in the art for pharmaceutical compositions of Compound (1) having improved bioavailability.

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. Komija et. al, U.S. Pat. Nos. 5,504,068, further
10 discloses the preparation of an enhanced topical formulations of cyclosporin.

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)
15 and a lipophilic phase. Gao et al., U.S. Pat. Nos. 6,121,313 discloses a self-emulsifying formulation of a 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
20 compound, an amine, one or more solvents and one or more surfactants. Crison et al. U.S. Pat. No. 5,993,858 discloses a self-microemulsifying excipient formulation which comprises an emulsion including an oil or other lipid material, a surfactant and a hydrophilic co-surfactant.

Patel et al. U.S. Pat. Nos. 6,294,192 and 6,451,339 disclose compositions for delivery of a hydrophobic therapeutic agent comprising a carrier formed from a combination of a hydrophilic surfactant and a hydrophobic surfactant. Aylwin et al. U.S. Pat. No. 6,652,880 discloses a liquid pharmaceutical composition wherein the active is dissolved in a liquid vehicle comprising a glyceride of a long chain fatty acid and a
30 lipophilic surfactant.

A self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) has also been developed for certain

anti-HCV compounds, as described in U.S. Patents 6,828,301 and 7,157,424 and U.S. Patent Application Publication No. 2004/0033959 . However, there remains a need in the art for a pharmaceutical formulation of Compound (1) that is sufficiently optimized, stable and bioavailable.

5

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention overcomes the aforementioned problems by providing a lipid-based pharmaceutical composition of Compound (1), suitable for oral administration via a liquid- or semi-solid-filled capsule. The lipid-based pharmaceutical compositions of the present invention constitute a type of self-emulsifying drug delivery system (hereinafter "SEDDS"), and they exhibit acceptable stability and bioavailability and are therefore particularly suited for the therapeutic delivery of Compound (1).

The pharmaceutical compositions of the present invention all comprise Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable lipids and hydrophilic surfactants. The compositions of the present invention may optionally include one or more additional ingredients, e.g., pharmaceutically acceptable hydrophilic solvents, solidifying agents, antioxidants, etc., as will be discussed in more detail below. The pharmaceutical compositions are liquid or semi-solid and are preferably encapsulated in a capsule for oral administration.

25

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 a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

30

B

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 shows the results of *in vitro* dissolution testing of three formulations according to the present invention, depicting the percent amount of Compound (1) Na salt released/dissolved as a function of time.

Figure 2 shows the mean plasma concentrations of Compound (1) in six dogs after dosing with five different formulations of Compound (1) Na salt.

Figure 3 shows the mean plasma concentrations of Compound (1) in three dogs after dosing with five different formulations of Compound (1) Na salt.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15

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.

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.

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 effective for the intended use when the substance is used in a pharmaceutical composition.

5

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 liquids.

10

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

- (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
- (iii) relieving the hepatitis C viral infection, i.e., causing regression or cure of the disease-state.

20

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 determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to their own knowledge, the prior art, and this disclosure.

25

Preferred Embodiments of the Invention

- 30 As a general embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition comprises a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, one or more pharmaceutically acceptable lipids and one or more pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactants. In a more specific embodiment, the

pharmaceutical composition consists essentially of a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, one or more pharmaceutically acceptable lipids and one or more pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactants.

5 Compound (1)

The Compound (1) can be used in its free form or in the form of its pharmaceutically acceptable salt. The term "pharmaceutically acceptable salt" means a salt of a compound (1) 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,
10 irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, generally water or oil-soluble or dispersible, and effective for their intended use.

The term includes pharmaceutically-acceptable acid addition salts and pharmaceutically-acceptable base addition salts. Lists of suitable salts are found in,
15 e.g., S. M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19 and U.S. Patent 7,585,845. The various salts listed in U.S. Patent 7,585,845 are herein incorporated by reference.

A particularly preferred form of Compound (1) to be used in the composition of the present invention is the sodium salt form of Compound (1). Methods for
20 manufacturing the crystalline sodium salt form are provided in the Examples section herein. The Compound (1) sodium salt could be crystalline, amorphous or mixtures thereof. It could be also a different polymorph from the current crystalline drug substance as herein described. The Compound (1) drug substance can be used directly as it is or it can be subject to an appropriate process to (1) reduce the extent of
25 agglomeration of drug substance particles and/or (2) reduce the particle size distribution of the drug substance primary particles. The process could be sieving, deagglomeration, impact milling, jet milling or combinations thereof to reduce the mixing time of the bulk fill manufacturing for encapsulation.

30 The amount of the active ingredient of Compound (1) 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

a particular embodiment, the compound of formula (1) 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.

5 Lipid Material

As is well known in the art, an empirical parameter commonly used to characterize the relative hydrophilicity and hydrophobicity of compounds is the hydrophilic-lipophilic balance ("HLB" value). Surfactants with lower HLB values are more hydrophobic,
10 and have greater solubility in oils, while surfactants with higher HLB values are more hydrophilic, and have greater solubility in aqueous solutions. Using HLB values as a rough guide, hydrophilic surfactants are generally considered to be those compounds having an HLB value greater than about 10, as well as anionic, cationic, or zwitterionic compounds for which the HLB scale is not generally applicable.
15 Similarly, hydrophobic surfactants are compounds having an HLB value less than about 10.

Pharmaceutically acceptable lipids useful in the composition of the present invention include any lipophilic material having a hydrophilic-lipophilic balance ("HLB" value)
20 of less than or equal to 10 ($HLB \leq 10$) within limited solubility in water. Examples of pharmaceutically acceptable lipids that are useful include a broad spectrum of water-immiscible materials such as, for example, fatty acids, medium or long chain mono-, di- or triglycerides, propylene glycol fatty acid esters, sorbitol fatty acid esters, water insoluble vitamins, and mixtures thereof. In a preferred embodiment, the
25 pharmaceutically acceptable lipid is selected from: monoglycerides of caprylic and capric fatty acids, diglycerides of caprylic and capric fatty acids, and mixtures thereof (e.g. CAPMUL[®] MCM from Abitech Corp.).

The amount of lipid in the composition may vary over a wide range and the optimum
30 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 lipid is present in an amount of from about 20% to 70% by weight, more preferably in an

amount of from about 30% to 60% by weight, or in an amount of from about 40% to 50% by weight.

Hydrophilic Surfactant

5

To facilitate self-emulsification, the composition of the present invention includes a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant having an HLB value of greater than or equal to 10 ($HLB \geq 10$) with good miscibility with water. Examples of pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactants that are useful include

10 polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated tocopherols, polyethoxylated sorbitol fatty acid esters (e.g. Tween 80), bile salts, lecithins and mixtures thereof. Preferred surfactants include tocopheryl polyethylene glycol succinate (Vitamin E TPGS), polyoxyl 40 hydrogenated castor oil (Cremophor RH40), and polyoxyl 35 castor oil (Cremophor EL), and mixtures thereof.

15

The amount of hydrophilic surfactants in the composition may also 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. The pharmaceutically acceptable hydrophilic

20 surfactant is preferably present in an amount of up to about 70% by weight, preferably from about 20% to 50% by weight, more preferably from 25% to 35% by weight.

Hydrophilic Solvent

25 The composition of the present invention can optionally further comprise a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent to: (1) enhance the solubility of the active drug substance and prevent its precipitation out of the formulation, (2) reduce the mixing time of the bulk liquid fill composition during manufacturing for encapsulation into capsules and/or (3) improve the aqueous dispersibility of the

30 formulation. Examples of hydrophilic solvents that can be used include, for example, propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, ethanol, dimethyl isosorbide, glycofurol, propylene carbonate, dimethyl acetamide, water, or mixtures thereof. Preferred hydrophilic solvents include propylene glycol,

polyethylene glycol (e.g., PEG 400), ethanol, water, and mixtures thereof.

The amount of solvent in the composition may also 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 easily determined by the skilled worker. In general, however, the solvent(s) are present in an amount of up to about 30% by weight, preferably up to 15% by weight.

Solidifying Agent

10

The composition of the present invention can optionally further comprise a solidifying agent to convert the liquid formulation into a semi-solid after encapsulation in two-piece hard capsules (e.g., hard gelatin capsules and HPMC capsules). Examples of solidifying agents that can be used include polyethylene glycols, poloxamers, polyvinylpyrrolidones, polyvinylalcohols, cellulose derivatives, polyacrylates, polymethacrylates, sugars, polyols, and mixtures thereof. Specific preferred examples include high molecular weight PEGs including PEG3350, PEG6000, PEG8000, poloxamers or mixtures thereof. The inclusion of a solidifying agent is particularly useful for propylene glycol- or ethanol-containing compositions to reduce the activity of the gelatin plasticizer from migrating from the liquid fill into the capsule shell thereby improving the physical stability with respect to softening and deformation of the dosage form. On the other hand, this approach is also useful for PEG400-containing compositions to reduce the hygroscopicity of the fill and brittleness of the capsule. When used in the composition, the solidifying agent is preferably be present in an amount up to about 50% by weight, preferably about 1 to 20% by weight.

25

Optional Additional Ingredients

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

30

compositions of the invention are disclosed in Llinas-Brunet et al., U.S. Pat. No. 6,323,180 B1.

- In one preferred embodiment, the compositions according to the present invention
- 5 further contain one or more antioxidants. Preferred antioxidants include, for example, ascorbic acid, sulfatide salts, citric acid, propyl gallate, dl-alpha-tocopherol, ascorbyl palmitate, BHT or BHA. If present, the antioxidant is generally present in an amount of from about 0.01% to 1% by weight.
- 10 In another preferred embodiment, the composition of the present invention can further comprise an active carbonyl (e.g., aldehydes, ketones) scavenger (e.g., amines including TRIS and meglumine) to reduce the cross-linking of gelatin capsules which might adversely affect the release of the formulation from the dosage form.
- 15 Stabilizers that may be used can include, e.g., some alkaline agents, including amines, which raise the apparent pH of the fill formulation.

Additional Preferred Embodiments

- 20 In additional embodiments, the composition of the present invention is characterized by not including (or having only limited quantities of) one or more classes of materials that may be typically included in pharmaceutical formulations. In the context of the descriptions below, the phrase "substantially free of" a certain material generally means that the formulation contains no more than a trace amount of the
- 25 material, e.g. no more than 1% by weight, preferably no more than 0.5%, even more preferably no more than 0.1% by weight.

The composition of the present invention may be characterized by one or more of the following features:

- 30 (1) either substantially free of any amine compound, or not containing any amine compound;
- (2) either substantially free of any alcohol compound, or not containing any alcohol compound;

(3) either substantially free of any triglyceride compound, or not containing any triglyceride;

(4) either substantially free of any glyceride of a long chain fatty acid, or not containing any such glyceride;

5 (5) either substantially free of any additional surfactant compound, or not containing any additional surfactant compound;

A particular embodiment of the composition according to the present invention is directed to a pharmaceutical composition, comprising (or consisting essentially of):

- 10 (a) about 5% to 30% by weight of a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) about 30% to 60% by weight of a pharmaceutically acceptable lipid;
- (c) about 20% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant;
- 15 (d) optionally up to about 30% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent;

A further particular embodiment of the composition according to the present invention is directed to a pharmaceutical composition, comprising (or consisting essentially of):

- 20 (a) about 10% to 20% by weight of a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) about 40% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable lipid;
- (c) about 25% to 35% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant;
- 25 (d) about 5% to 15% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent;

A further particular embodiment of the composition according to the present invention is directed to a pharmaceutical composition, comprising (or consisting essentially of):

- 30 (a) about 5% to 30% by weight of a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) about 30% to 60% by weight of a pharmaceutically acceptable lipid selected from fatty acids, medium or long chain mono-, di- or

triglycerides, propylene glycol fatty acid esters, sorbitol fatty acid esters, water insoluble vitamins, and mixtures thereof;

(c) about 20% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant selected from polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated tocopherols, polyethoxylated sorbitol fatty acid esters, bile salts, lecithins and mixtures thereof;

(d) optionally up to about 30% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent selected from propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, ethanol, dimethyl isosorbide, glycofurool, propylene carbonate, dimethyl acetamide, water, or mixtures thereof;

A further particular embodiment of the composition according to the present invention is directed to a pharmaceutical composition, comprising (or consisting essentially of):

(a) about 10% to 20% by weight of a compound of formula (1) as the sodium salt;

(b) about 40% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable lipid selected from monoglycerides of caprylic and capric fatty acids; diglycerides of caprylic and capric fatty acids, and mixtures thereof;

(c) about 25% to 35% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant selected from tocopheryl polyethylene glycol succinate, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, and polyoxyl 35 castor oil and mixtures thereof;

(d) about 5% to 10% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent selected from propylene glycol, polyethylene glycol, ethanol, water, and mixtures thereof.

Manufacturing Method and Encapsulation

The composition of the present invention may be prepared in a conventional manner, for example, by a method comprising mixing together the liquid components, e.g., the pharmaceutically acceptable lipid(s), surfactant(s) and solvent(s); optionally heating

the mixture obtained if necessary to sufficiently melt one or more of the components of the mixture; adding the compound of formula (1) to the resulting mixture and further mixing until all or substantially all of the compound of formula I is solubilized, e.g. until the solution is visually clear. This method of preparing the composition constitutes another aspect of the present invention.

The resulting fill solution is then 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. Examples of soft gelatin capsules that can be used include those disclosed in EP 649651 B1 and US Patent 5,985,321.

In a particularly preferred embodiment, the composition of the present invention is encapsulated in soft elastic capsules, e.g. soft gelatin capsule and other non-animal based soft capsules. Since the composition can be substantially free of polar solvent, it can offer the advantage of using an off-the-shelf standard gel composition for the capsule shell or a straightforward development of a new gel for the capsule shell to minimize the development challenges and costs. Since a soft capsule can support a larger fill volume, the composition of the present invention will have the advantage of providing higher drug loading.

It is noted that the composition of the present invention can further comprise water inherent from the drug substance, excipients (in particular from surfactants and solvents which are hydrophilic in nature) and as generated during the encapsulation process. Particularly during the encapsulation of the fill formulation with soft gelatin capsules, large amounts of moisture can migrate into the fill formulation from the wet gelatin ribbons. It is important to remove any excessive moisture from the fill composition by using an appropriate drying process to avoid any precipitation and hydrolytic degradation of the drug substance and excessive softening of the capsule. Typically, the finished soft gelatin capsules of the present invention should comprise no more than 5% by weight and more preferably no more than 3% by weight of water in the fill formulation.

One of the important discoveries relating to the compositions of the present invention

is that the solubility of Compound (1) sodium salt increases as the temperature decreases. This unexpected property offers a unique opportunity to improve the stability of the drug product by cold storage (e.g., refrigeration) without the concern of potential drug precipitation at lower temperature. As a result, the compositions of the present invention have an unexpected advantage in packaging development which allows for a broad range of packaging materials to be used.

Methods of Therapeutic Use

The compounds of formula (1) 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 infection in a mammal. Therefore, the present invention is also directed to treating a hepatitis C viral infection in a mammal by administering to the mammal a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

Dosage levels of the compounds of formula (1) and various treatment regimens in the monotherapy for the prevention and treatment of HCV infection are as set forth in U.S. Patent 7,585,845. 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 U.S. Patent 7,585,845. 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. An appropriate therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition to be administered can be determined routinely by one of ordinary skill in the art having regard to their own knowledge, the prior art, and this disclosure.

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.

Characteristics of the Drug Product

5

The lipid-based drug delivery system of the present invention was selected because of the lipophilic nature of Compound (1) sodium salt. Lipid-based SEDDS (self-emulsifying drug delivery system) formulations are able to overcome solubility-limited absorption. Since the drug substance is in solution in the dosage form and is maintained in solution upon contact with aqueous media due to the self-emulsifying properties of the formulation, absorption is not dissolution rate-limited.

10

A liquid-filled soft gelatin capsule formulation according to the present invention has been developed for use in clinical trials. The important performance attributes include:

15

- bioavailability (rapid release during *in vitro* dissolution; comparable absorption in dogs to the previous powder for oral solution formulations)
- stability (demonstrated chemical and physical stability of the dosage form at ICH long-term storage conditions, 25°C/60%RH)
- manufacturability (batch sizes up to 25 kg feasible to support trial requirements)

20

Data is provided in the Examples section herein demonstrating the superior stability and bioavailability characteristics of the capsule formulation of the present invention.

25

The optical clarity of formulations of the present invention was observed visually and measured spectroscopically. The fill formulations were prepared according to Example 1 below (as well as corresponding vehicle and placebo formulations), and diluted to 100 times solutions in aqueous media. The absorbance of each solution was measured at 400 nm and 450 nm, using a purified water standard, and the detailed results are provided in the Examples section herein. The results demonstrate absorbances of the dispersions in the range of 2.36 to 2.99 at 400 nm 0.35 to 2.96 at

30

450 nm. Accordingly, an additional embodiment is directed to a pharmaceutical composition according to the present invention wherein upon dilution with an aqueous solution at an aqueous solution to composition ratio of 100:1 by weight, the composition forms an aqueous dispersion having an absorbance of more than about 1.0 at a wavelength of about 400 nm, and preferably more than about 2.0 at a wavelength of about 400 nm.

Examples

Three different liquid fill formulations were manufactured, two of which were encapsulated in softgel capsules (SGC) and one encapsulated in a hard-shell capsule (HSC).

Example 1 - Softgel Capsule Formulation # 1

The composition of the liquid fill formulation:

Ingredient	Monograph	Functionality	% w/w
Compound (1) Na salt		API	15.0
Mono-, Diglycerides of Caprylic/Capric Acid (Capmul [®] MCM)		Lipid	46.3
Polyoxyl 35 Castor Oil (Cremophor [®] EL)	NF	Surfactant	30.8
Propylene Glycol	USP	Solvent	7.7
DL- α -tocopherol	USP	Anti-oxidant	0.2
Total			100.0

Two specific soft-gel capsule drug product formulations were prepared according to the above general Formulation # 1, a 40 mg product and a 120 mg product:

Ingredient	Function	40 mg	120 mg
		mg/capsule	mg/capsule
Compound (1) Na salt (milled)	Drug substance	42.30 ¹	126.90 ²

Mono/Diglycerides of Caprylic/Capric Acid	Lipid phase	130.57	391.70
Polyoxyl 35 Castor Oil (NF)	Surfactant	86.86	260.57
Macrogolglycerol Ricinoleate (Ph. Eur.)			
Propylene Glycol	Solvent	21.71	65.14
Vitamin E (dl-alpha tocopherol) (USP)	Anti-oxidant	0.56	1.69
All-rac-alpha-tocopherol (Ph. Eur.)			
Nitrogen ³	Processing aid	q.s.	q.s.
Total Fill Weight		282.00	846.00
Soft Gelatin Capsule Shell	Shell	280 ⁴	590 ⁵
Wet Total Capsule Weight		562	1436
Dry Total Capsule Weight		480	1250

¹ 42.30 mg of Compound (1) Na salt is equivalent to 40.0 mg of the active moiety.

² 126.90 mg of Compound (1) Na salt is equivalent to 120.0 mg of the active moiety.

³ Nitrogen is used as a processing aid and does not appear in the final product.

5 ⁴ The approximate weight of the capsule shell before drying and finishing is 280 mg. The approximate weight of the capsule shell after drying and finishing is 198 mg.

⁵ The approximate weight of the capsule shell before drying and finishing is 590 mg. The approximate weight of the capsule shell after drying and finishing is 404 mg.

10 **Example 2 - Softgel Capsule Formulation # 2**

The composition of the liquid fill formulation:

	Monograph	Functionality	% w/w
Ingredient			
Compound (1) Na salt		API	15.0
Mono-, Diglycerides of Caprylic/Capric Acid (Capmul [®] MCM)		Lipid	42.4
Polyoxyl 35 Castor Oil (Cremophor [®] EL)	NF	Surfactant	33.9
Propylene Glycol	USP	Solvent	-
Oleic Acid		Lipid	8.5
DL- α -tocopherol	USP	Anti-oxidant	0.2
Total			100.0

22

A specific 150 mg soft-gel capsule drug product formulation was prepared according to the above general formula.

5 **Example 3 - Hard Shell Capsule Formulation # 3**

The composition of the liquid fill formulation:

Ingredient	Monograph	Functionality	% w/w
Compound (1) Na salt		API	20.0
Mono-, Diglycerides of Caprylic/Capric Acid (Capmul [®] MCM)		Lipid	53.8
Polyoxyl 35 Castor Oil (Cremophor [®] EL)	NF	Surfactant	23.0
Propylene Glycol	USP	Solvent	3.0
DL- α -tocopherol	USP	Anti-oxidant	0.2
Total			100.0

- 10 A specific 150 mg hard-shell capsule drug product formulation was prepared according to the above general formula.

15 **Preparation of Formulations 1-3:**

The drug substance is jet-milled to remove large aggregates so that the mixing time for the bulk fill manufacturing will be consistent and reasonably short. The target particle size distribution of the drug substance is to reduce the x90 (v/v) to no more
20 than 10 micron and the x98 (v/v) to no more than 20 micron as measured by Sympatec. All the excipients in the fill formulation are combined in a mixing vessel and mixed until uniform prior to adding the drug substance. After addition of the drug substance, mixing continues until the fill solution is clear by visual inspection. A nitrogen blanket over the fill solution is used throughout the preparation as a
25 standard practice. The fill solution is passed through a filter to remove any extraneous particles. Encapsulation of the filtered bulk fill material in capsules is performed utilizing standard soft gelatin or hard gelatin capsule technology and in-process controls. Filled capsules are dried and then washed with a finishing/wash solution prior to packaging resulting in shiny, pharmaceutically elegant capsules.

30

Example 4 - Chemical Stability Studies

Stability has been assessed on a prototype formulation of a higher strength capsule (150 mg, based on sodium salt) with the same relative quantities of fill excipients and a gel formulation as Formulation #1 (Example 1) and that is qualitatively the same as Formulation # 1. No significant change in assay or impurity profile was noted after 12 months at 25°C/60%RH or 30°C/70%RH.

Example 5 - Dissolution and Bioavailability Studies

An *in vitro* dissolution method has been used to evaluate Formulations 1-3. The results demonstrate the release of the fill formulation from the capsule and the dispersion of the drug substance in the lipid-based self-emulsifying drug delivery system upon contact with aqueous media. See **Figure 1**. The dissolution testing was conducted according to the following protocol: 2x150 mg capsules for each formulation; conducted in 500 ml pH 4.5 acetate buffer solution per vessel; 100 rpm, baskets, at 37° C.

Additionally, the bioavailability of the SEDDS formulation capsules has been demonstrated *in vivo* in dogs, showing comparable absorption to earlier “powder-in-bottle” oral solution formulations which have been shown to result in sufficient exposure in human clinical studies. The protocol and results from these *in vivo* studies are provided below.

Five-Way Crossover Formulation Study in Beagle Dogs

Animals/Design: 6 male beagle dogs in a cross-over design. There was one week washout between visits 1 and 2, & visits 3 and 4. There was a two-week washout between visits 2 and 3 & visits 4 and 5.

Pretreatment: Pentagastrin @ 6µg/kg IM one hour before dosing with formulations.

Fed Status: Fasted overnight (fed after 4 hr timepoint)

Formulations: A— Phase Ia powder-in-bottle (PIB) oral solution, 150 mg dose, 48 mg/mL

5

B— Phase Ib/II powder-in-bottle (PIB) oral solution, 150 mg dose, 48 mg/mL
C— Formulation #1 SGC capsule 1, 150 mg dose
D— Formulation #2 SGC capsule 2, 150 mg dose
E— Formulation #3 HGC capsule, 150 mg dose

10

Dosing: The Phase Ia and Ib/II PIB oral solutions were formulated with 48 mg/mL of Compound (1) Na salt. Dogs were dosed at a volume of approximately 3.13 mL (150 mg dose) followed by 50 mL of water via gavage. Formulations C, D, and E were formulated to contain 150 mg Compound (1) Na salt in each capsule. Dogs received one capsule followed by 50 mL of water via gavage.

15

Blood Sampling: Blood samples (~2 mL) were drawn at predose, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 30, and 48 hr postdose.

20

Anticoagulant: Li-Heparin

25

Table 1. Summary of Compound (1) Pharmacokinetic Parameters in Beagle Dogs (n=6) after Oral Administration of Compound (1) Na salt in Five Different Formulations^a

PK Parameter	Formulation				
	A	B	C	D	E
C _{max} (ng/mL)	6,271 (57)	6,326 (43)	7,391 (50)	10,394 (30)	8,036 (42)
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	33,980 (70)	33,523 (57)	45,565 (55)	57,485 (35)	43,647 (52)
t _{max} (h)	3 (2-3)	2 (0.67-2)	3.5 (1.5-24)	3 (2-4)	2.5 (1-4)

^a Data are presented as mean (%RSD) except for t_{max} which is presented as median (range). Table includes data from all dogs regardless of emesis.

35

The corresponding mean plasma concentrations of Compound (1) in all dogs after dosing with the five different formulations of Compound (1) Na salt (n=6) is shown in Figure 2.

Table 2. Summary of Compound (1) Pharmacokinetic Parameters in Beagle Dogs (n=3) after Oral Administration of Compound (1) Na salt in Five Different Formulations^a

PK Parameter	Formulation				
	A	B	C	D	E
C _{max} (ng/mL)	8,315 (35)	8,416 (21)	9,846 (19)	12,744 (15)	9,707 (30)
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	47,336 (58)	42,623 (35)	65,399 (25)	72,894 (16)	48,214 (11)
t _{max} (h)	3 (2-3)	2 (1.5-2)	4 (2-6)	3 (2-4)	3 (2-4)

^a Data are presented as mean (%RSD) except for t_{max} which is presented as median (range). Table excludes all data for all formulations for dogs that vomited; 1494, 1912, 1916.

The corresponding mean plasma concentrations of Compound (1) in the three dogs after dosing with the five different formulations of Compound (1) Na salt (n=3) is shown in **Figure 3**.

Example 6 - Optical Clarity Studies

The optical clarity of formulations of the present invention was observed visually and measured spectroscopically. The fill formulations were prepared according to Formulation # 1 (Example 1), as well as corresponding vehicle and placebo formulations, and each diluted to 100 times solutions in three different aqueous media at different pH levels. The absorbance of each solution was measured both immediately and after 30 minutes at 400 nm and 450 nm, using a purified water standard, and the detailed results are provided below. The results demonstrate absorbances of the resulting dispersions in the range of 2.36 to 2.99 at 400 nm 0.35 to 2.96 at 450 nm.

Formulations:

Target %	Formulation 1	Vehicle	Placebo
Compound (1) Na salt	15.0	-	-
Capmul MCM	46.3	54.5	61.3
Cremophor EL	30.8	36.2	30.8
Alpha-Tocopherol	0.2	0.2	0.2
Propylene Glycol	7.7	9.1	7.7
Total	100.0	100.0	100.0

24

General Procedure:

- Add 0.1 g of formulation sample to 20 mL Scintillation vial
- Add 9.9 mL of aqueous media to vial
- 5 Disperse well by hand mixing
- Measure immediately or let sit for 30 minutes
- Disperse sample before uv reading
- Transfer aliquot to 1 cm path length uv cell
- Absorbance measured as single determination or across range of wavelengths

10

Aqueous Media: simulated gastric fluid (SGF)
 acetate buffer
 simulated intestinal fluid (SIF)

Equipment: Cary 50 UV-Vis spectrophotometer

- 15 Software: Cary software program “simple reads”

Optical Clarity Results (time zero):

100x Dilution of Formulation 1	Absorbance 400 nm	Absorbance 450 nm	Visual Observation at Time Zero Translucent/ Clear
SGF pH 1.2	2.94	0.38	Clear
Acetate Buffer pH 4.5	2.62	2.46	Turbid
SIF pH 6.8	2.60	2.46	Turbid
100x Dilution of Vehicle			
SGF pH 1.2	2.40	2.36	Turbid
Acetate Buffer pH 4.5	2.36	2.31	Turbid
SIF pH 6.8	2.45	2.39	Turbid
100x Dilution of Placebo			
SGF pH 1.2	2.61	2.48	Turbid
Acetate Buffer pH 4.5	2.56	2.51	Turbid
SIF pH 6.8	2.57	2.64	Turbid

20

Optical Clarity Results (30 minutes):

100x Dilution of Formulation 1	Absorbance	Absorbance	Visual Observation after 30 minutes Translucent/ Clear
	400 nm	450 nm	
SGF pH 1.2	2.99	0.35	Clear
Acetate Buffer pH 4.5	2.92	2.96	Turbid
SIF pH 6.8	2.67	2.64	Turbid
100x Dilution of Vehicle			
SGF pH 1.2	2.44	2.41	Turbid
Acetate Buffer pH 4.5	2.47	2.44	Turbid
SIF pH 6.8	2.37	2.34	Turbid
100x Dilution of Placebo			
SGF pH 1.2	2.68	2.55	Turbid
Acetate Buffer pH 4.5	2.48	2.41	Turbid
SIF pH 6.8	2.50	2.42	Turbid

5

Examples 7 to 12 - Manufacture of Compound (1) Na salt

Methods that can be used for preparing amorphous Compound (1) can be found in US Patent 6,323,180, US Patent 7,514,557 and U.S. Patent 7,585,845, which are herein
10 incorporated by reference. Methods that can be used for preparing the sodium salt of Compound (1) may be found in U.S. Patent Application Publication No. 2010/0093792, and in the examples set forth below.

15

Example 7 – Preparation of Type A of Compound (1)

Amorphous Compound (1) (Batch 7, 13.80g) was added to a 1000 ml three neck flask. Absolute ethanol (248.9g) was added to the flask. While stirring, the contents of the flask were heated at 60 degrees C/hr to ~ 74 degrees C. (Solids do not dissolve at 74 degrees C). Water (257.4g) was then added linearly over 4 hr to the resulting slurry
20 while stirring and maintaining the temperature at 74 degrees C. After the water addition was complete, the temperature was reduced linearly to ambient temperature at 8 degrees C/hr and then held at ambient temperature for 6 hrs while stirring. The resulting solids were collected by filtration and washed with 50 ml of 1/1 (w/w) EtOH/Water. The wet solids were dried on the funnel for 30 minutes by sucking N₂

through the cake. (XRPD analysis on this sample indicates that the pattern is similar to the EtOH solvate). The solids were then dried at 65-70 degrees C under vacuum (P = 25 in Hg) and a nitrogen bleed for 1.5 hr. The resulting solids (12.6g, 95.5 % corrected yield) were confirmed by XRPD as being Type A Compound (1).

5

Example 8 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 1

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

Example 9 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 2

15 15.6 g of Type A of Compound (1), 175 ml of acetone and 3.6 ml of water was added to a 250 ml reactor and heated to 53 degrees C to dissolve the solids. 900 ul of 10.0 N NaOH was added to reactor and the solution was seeded with Type A. The seeded solution was stirred at 53 degrees C for 10 minutes. A second 900 ul portion of 10.0 N NaOH was added and the system was stirred at 53 degrees C for 30 minutes over
20 which a slurry developed. The slurry was cooled to 19 degrees C at a cooling rate of 15 degrees C per hour and held overnight at 19 degrees C. The final resulting slurry was filtered and the wet solids were washed with 15 ml of acetone. Dried solids for 1 hr at 52 degrees C under vacuum with a nitrogen flow and then exposed the solids to lab air for one hour. Collected 12.1 g of Compound (1) crystalline sodium salt solids.

25

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

25.4 Kg of amorphous Compound (1), 228 L of THF and 11.1 Kg of 10 wt % NaOH (aq) was added to a reactor. The components were mixed at 25 degrees C to dissolve
30 all solids. The resulting solution was filtered and the reactor and filter was washed with 23 L of THF. 180 L of solvent was removed using atmospheric distillation at 65 degrees C. 195 L of MIBK was added and 166 L of solvent was removed by vacuum distillation at ~ 44 degrees C. 161 L of MIBK and 0.41 Kg of water was added back

to the reactor and the contents were heated to 70 degrees C. 255 g of Compound (1) sodium salt seeds were added at 70 degrees C and 1.42 L of water was added over 1.5 hours. After the water addition the slurry was held at 70 degrees C for 45 minutes and then cooled to 45 degrees C over 1 hr. The resulting slurry was filtered and washed
5 with 64 L of MIBK containing ~0.8 weight % water. The wet cake was dried at 55 degrees C to give ~ 25 Kg of crystalline sodium salt of Compound (1).

Example 11 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 4

10 2.00 g of amorphous Compound (1), 9.96g of THF and 0.11 g of water was added to a reactor and stirred at ambient temperature to dissolve solids. 0.820ml of 21 weight% NaOEt in ethanol was added drop-wise while stirring the solution to get solution A. 15.9 g of n-BuAc and 160 ul of water was added to a second reactor and heated to 65 degrees C (solution B). 2.56 g of Solution A was added to Solution B at 65 degrees C
15 and the resulting mixture was seeded with 40 mg of Compound (1) sodium salt seeds. The seeded mixture was aged at 65 degrees C for 45 minutes. 2.56 g of Solution B was added to Solution A and aged for 45 minutes in four separate intervals. After the final addition and aging, the slurry was cooled to 50 degrees C over 1 hour and filtered. The wet cake was washed with 6 ml of n-BuAc containing 0.5 weight %
20 water. The final solids were dried at 50 degrees C under vacuum using a nitrogen purge. Compound (1) crystalline sodium salt solids were collected.

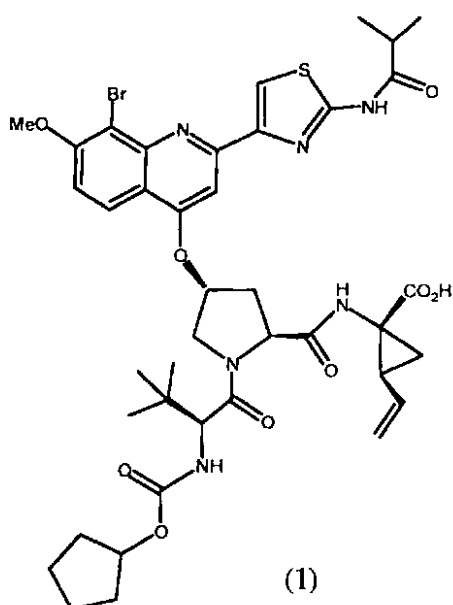
Example 12 - Preparation of the Sodium Salt of Compound (1) - Method 5

25 At room temperature a solution of sodium ethoxide in ethanol (21 weight %; 306 ml) was added to a solution of Compound (1) (745 g) in THF (2000 ml) and water (76.5 ml) while stirring. After stirring for 30 minutes, the mixture was filtered and the filter was washed with THF (85 ml). The resulting solution was warmed to 65°C and treated with filtered butyl acetate (6640 ml, optionally pre-warmed to 65°C) within 30
30 minutes. Seeding crystals (0.50 g) were added, and the mixture was stirred at 65°C for 2 hours, while crystallization starts after about 30 minutes. The suspension was cooled to 50°C within 1 hour and stirred at this temperature for an additional hour. The title compound was isolated by filtration, washed with filtered butyl acetate (765 ml,

CLAIMS

We Claim:

- 5 1. A liquid pharmaceutical composition comprising:
(a) a compound of formula (1):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

10

- (b) one or more pharmaceutically acceptable lipids; and
(c) one or more pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactants;

- 15 2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the compound of formula (1) is present as the sodium salt.

3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, wherein the
compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is present in an
20 amount of 1 to 50% by weight.

4. A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims,

wherein the pharmaceutically acceptable lipid is present in an amount of from about 20% to 70% by weight.

5. A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims,
5 wherein the pharmaceutically acceptable lipid is selected from: fatty acids, medium or long chain mono-, di- or triglycerides, propylene glycol fatty acid esters, sorbitol fatty acid esters, water insoluble vitamins, and mixtures thereof.

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

7. A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims,
wherein the pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant is selected from
15 polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated tocopherols, polyethoxylated sorbitol fatty acid esters, bile salts, lecithins and mixtures thereof.

8. A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims,
further comprising a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent.

20

9. A pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the
pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent is selected from propylene glycol,
polypropylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, ethanol, dimethyl isosorbide,
glycofurol, propylene carbonate, dimethyl acetamide, water, or mixtures thereof.

25

10. A pharmaceutical composition according to claims 8 or 9, wherein the
pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent is present in an amount of up to 30%
by weight.

30 11. A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims,
wherein upon dilution with an aqueous solution at an aqueous solution to composition
ratio of 100:1 by weight, the composition forms an aqueous dispersion having an
absorbance of more than about 1.0 at a wavelength of about 400 nm.

12. A pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, comprising:

5 (A)

- (a) about 5% to 30% by weight of a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) about 30% to 60% by weight of a pharmaceutically acceptable lipid;
- (c) about 20% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant;
- (d) optionally up to about 30% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent;

or

(B)

15

- (a) about 10% to 20% by weight of a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) about 40% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable lipid;
- (c) about 25% to 35% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant;
- (d) about 5% to 15% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent;

or

25

(C)

- (a) about 5% to 30% by weight of a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) about 30% to 60% by weight of a pharmaceutically acceptable lipid selected from fatty acids, medium or long chain mono-, di- or triglycerides, propylene glycol fatty acid esters, sorbitol fatty acid esters, water insoluble vitamins, and mixtures thereof;

30

- (c) about 20% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant selected from polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated tocopherols, polyethoxylated sorbitol fatty acid esters, bile salts, lecithins and mixtures thereof;
- 5 (d) optionally up to about 30% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent selected from propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, ethanol, dimethyl isosorbide, glycofurool, propylene carbonate, dimethyl acetamide, water, or mixtures thereof;
- 10 or
- (D)
- (a) about 10% to 20% by weight of a compound of formula (1) as the sodium salt form;
- 15 (b) about 40% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable lipid selected from monoglycerides of caprylic and capric fatty acids; diglycerides of caprylic and capric fatty acids, and mixtures thereof;
- (c) about 25% to 35% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant selected from tocopheryl polyethylene glycol succinate, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, and polyoxyl 35 castor oil and mixtures thereof;
- 20 (d) about 5% to 10% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent selected from propylene glycol, polyethylene glycol, ethanol, water, and mixtures thereof.

25

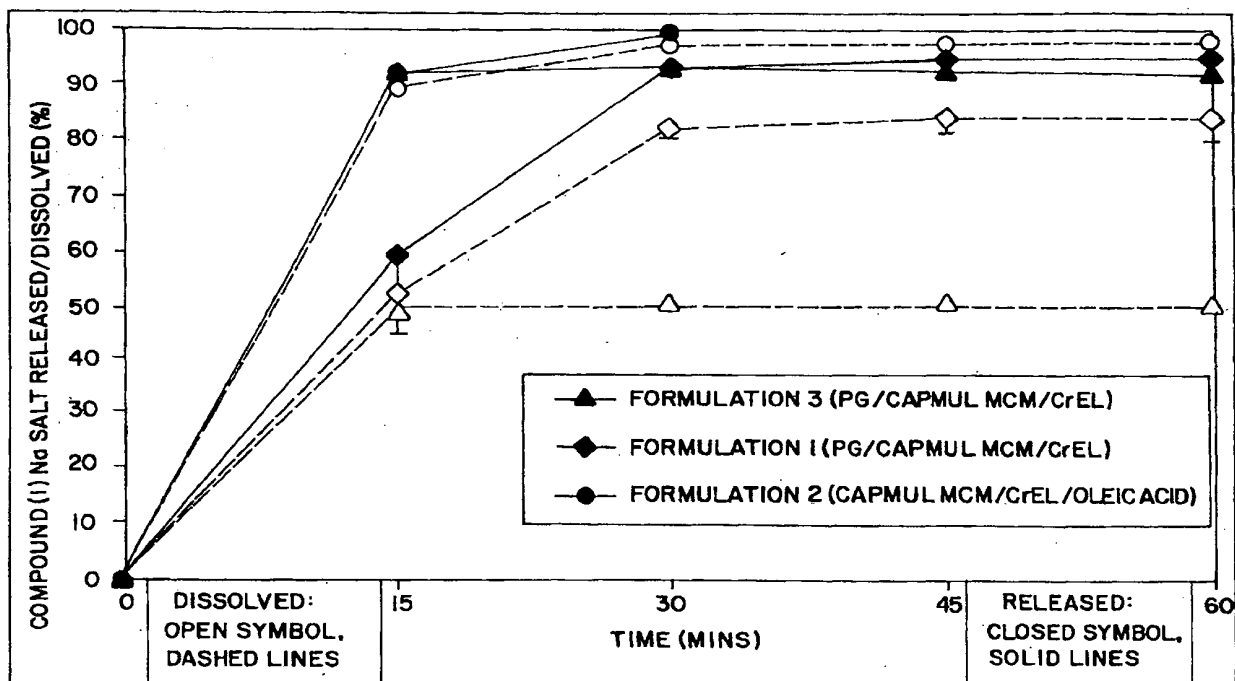
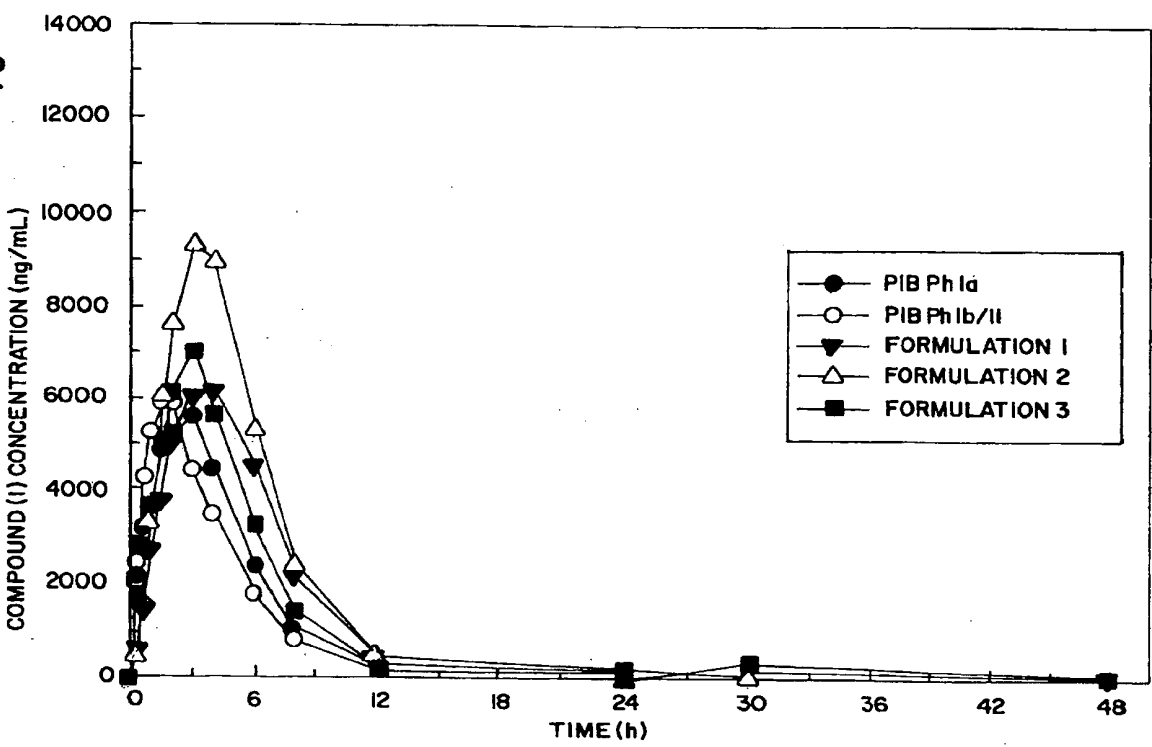


Fig. 1

Fig. 2



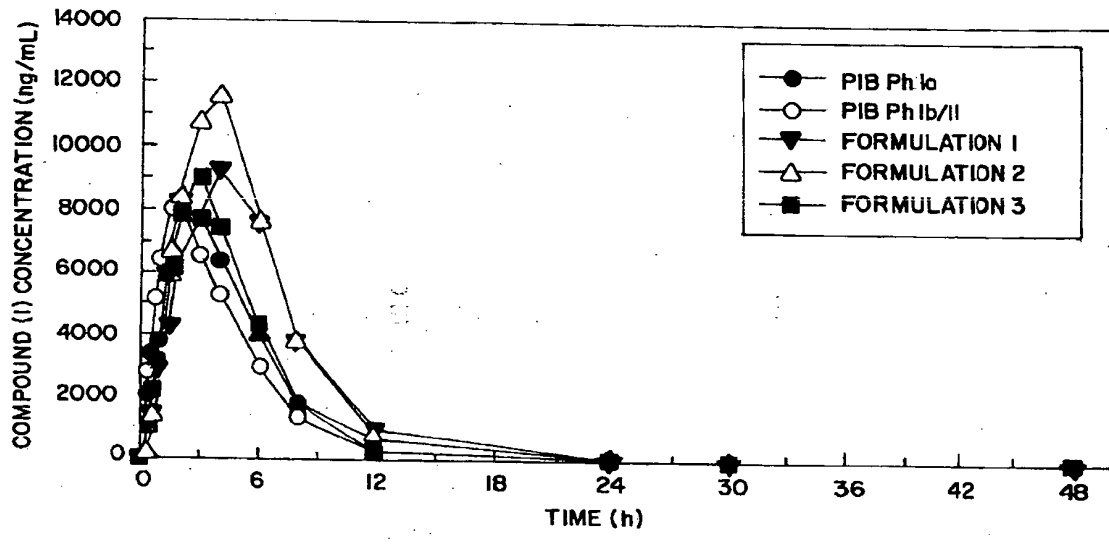


Fig. 3

Composición Farmacéutica para un Inhibidor de Proteasa del Virus de la Hepatitis C

CAMPO DE LA INVENCION

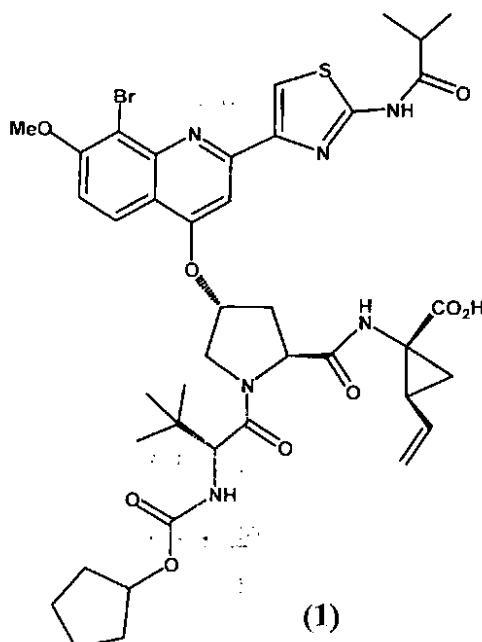
5

La presente invención se refiere, en general, a una composición farmacéutica de un inhibidor de proteasa del virus de la hepatitis C, a métodos para usar esta composición para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (VHC) y para la tratamiento de una infección por VHC.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto (1) siguiente:

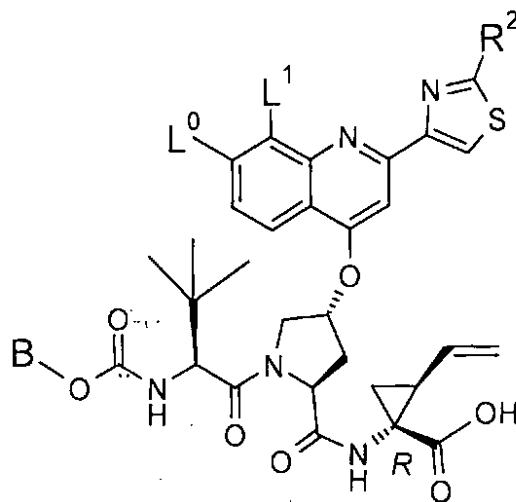


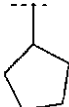
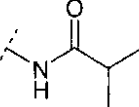
15 (en lo sucesivo "Compuesto (1)" o "compuesto de fórmula (1)") es conocido como un inhibidor potente y selectivo de la serina proteasa NS3 del VHC. El Compuesto (1) se incluye dentro del alcance de la serie de péptidos acíclicos de inhibidores del VHC descrita en los documentos US 6.323.180 y 7.514.557; y en la patente de Estados Unidos 7.585.845. El Compuesto (1) se describe específicamente como el
20 Compuesto N° 1055 en la patente de Estados Unidos 7.585.845, y como el Compuesto N° 1008 en la patente de Estados Unidos 7.514.557. El Compuesto (1) puede prepararse de acuerdo con los procedimientos encontrados en las referencias citadas anteriormente, que se incorporan en el presente documento

31

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

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



en la que **B** es  ; L^0 es $\text{MeO}-$; L^1 es Br ; y R^2 es .

Un problema común entre los inhibidores de proteasa es que estos compuestos son lipófilos y tienen una baja solubilidad acuosa. Debido a la mala solubilidad acuosa, las preparaciones farmacéuticas sólidas y líquidas convencionales que contienen estos inhibidores no pueden absorberse por el paciente de una manera satisfactoria. De los diversos factores que pueden afectar a la biodisponibilidad de un fármaco cuando se administra por vía oral (que incluyen la solubilidad en agua, la absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal, la concentración de la dosificación y el efecto de primer paso), la solubilidad acuosa con frecuencia se encuentra entre los factores más importantes. Los compuestos poco solubles en agua con frecuencia presentan una absorción errática o incompleta en el tracto digestivo, y por lo tanto producen una respuesta menor que la deseable.

El compuesto (1) es zwitteriónico y es capaz de formar sales con bases y ácidos fuertes. Los intentos de identificar sales de dicho compuesto en formas sólidas, lo cual mejoraría sustancialmente la solubilidad acuosa y por lo tanto la biodisponibilidad, no han sido satisfactorios. Por lo tanto, existe la necesidad en la

técnica de composiciones farmacéuticas del Compuesto (1) que tengan mejor biodisponibilidad.

Previamente se han presentado métodos de formulación de ciertos compuestos macrocíclicos lipófilos en formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, 5 Cavanak, Patente de Estados Unidos Nº 4.388.307, describe la preparación de formulaciones emulsionadas de ciclosporinas disponibles en el mercado, y Hauer et. al, Patente de Estados Unidos Nº 5.342.625, y Meizner et al. documento WO 93/20833 describen la preparación de microemulsiones de ciclosporina y pre-concentrados de microemulsión. Komiya et. al, Patente de Estados Unidos Nº 10 5.504.068, describen además la preparación de una formulación tópica mejorada de ciclosporina.

Ejemplos de formulaciones "auto-emulsionantes" de compuestos lipófilos incluyen Lipari et al, documento WO 96/36316, que describen un pre-concentrado auto-emulsionante que comprende un compuesto lipófilo, succinato de d-alfa- 15 tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS) y una fase lipófila. Gao et al., Patente de Estados Unidos Nº 6.121.313 describen una formulación auto-emulsionante de un inhibidor de proteasa de piranona que comprende el compuesto de piranona, una mezcla de mono- y di-glicéridos, uno o más disolventes y uno o más tensioactivos, y Gao et al, en la Patente de Estados Unidos Nº 6.231.887 B1 describen una 20 formulación auto-emulsionante de un inhibidor de proteasa de piranona que comprende el compuesto de piranona, una amina, uno o más disolventes y uno o más tensioactivos. Crison et al. Patente de Estados Unidos Nº 5.993.858 describe una formulación de excipiente auto-microemulsionante que comprende una emulsión que incluye un aceite u otro material lipídico, un tensioactivo y un co- 25 tensioactivo hidrófilo.

Patel et al. Patente de Estados Unidos Nº 6.294.192 y 6.451.339, describe composiciones para la administración de un agente terapéutico hidrófobo que comprende un vehículo formado a partir de una combinación de un tensioactivo hidrófilo y un tensioactivo hidrófobo. Aylwin et al. Patente de Estados Unidos Nº 30 6.652.880 describe una composición farmacéutica líquida en la que el ingrediente activo se disuelve en un vehículo líquido que comprende un glicérido de un ácido graso de cadena larga y un tensioactivo lipófilo.

También se ha desarrollado un sistema de liberación de fármaco auto-emulsionante (SEDDS) para ciertos compuestos anti-VHC, como se describe en las 35 Patentes de Estados Unidos 6.828.301 y 7.157.424 y en la Publicación de la

32

Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2004/0033959. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad en la técnica de una formulación farmacéutica del Compuesto (1) que esté suficientemente optimizada, sea suficientemente estable y esté biodisponible.

5

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención soluciona los problemas mencionados anteriormente proporcionando una composición farmacéutica basada en lípidos del Compuesto (1), adecuada para la administración oral a través de una cápsula rellena de líquido o semisólido. Las composiciones farmacéuticas basadas en lípidos de la presente invención constituyen un tipo de sistema de liberación de fármaco auto-emulsionante (en lo sucesivo "SEDDS"), y presentan una estabilidad y biodisponibilidad aceptables y por lo tanto son particularmente adecuadas para la liberación terapéutica del Compuesto (1).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el Compuesto (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más lípidos y tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de la presente invención opcionalmente pueden incluir uno o más ingredientes adicionales, por ejemplo, disolventes hidrófilos, agentes solidificantes, antioxidantes, etc., farmacéuticamente aceptables, como se ha analizará con más detalle a continuación. Las composiciones farmacéuticas son líquidas o semisólidas y preferiblemente se encapsulan en una cápsula para administración oral.

Otro aspecto importante de la presente invención implica un método para tratar una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero por medio de la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

30

La **Figura 1** muestra los resultados de un ensayo de disolución *in vitro* de tres formulaciones de acuerdo con la presente invención, que representa la cantidad en porcentaje de sal de Na del Compuesto (1) liberada/disuelta en función del tiempo.

35

La **Figura 2** muestra las concentraciones plasmáticas medias del

Compuesto (1) en seis perros después de la dosificación de cinco formulaciones diferentes de sal de Na del Compuesto (1).

La **Figura 3** muestra las concentraciones plasmáticas medias del Compuesto (1) en tres perros después de la dosificación de cinco formulaciones diferentes de sal de Na del Compuesto (1).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definición de expresiones y convenciones usadas

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria deben tener el significado que les dan los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto. Sin embargo, tal como se utilizan en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y a ello se adhieren los siguientes convenios.

El término "aproximadamente" significa dentro de 20%, preferentemente dentro de 10% y más preferentemente dentro de 5% de un valor o intervalo determinado. Por ejemplo, "aproximadamente 10%" significa entre 8% y 12%, preferentemente entre 9% y 11% y más preferentemente entre 9,5% y 10,5%. Cuando el término "aproximadamente" está asociado con un intervalo de valores, por ejemplo, "de aproximadamente X a Y", se entiende que el término "aproximadamente" modifica tanto el valor inferior (X) como el valor superior (Y) del intervalo mencionado. Por ejemplo, "entre aproximadamente 0,1 y 10%" es equivalente a "de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%".

Todos los porcentajes mencionados para cantidades de ingredientes en las composiciones son porcentajes en peso con respecto a la composición entera.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" con respecto a una sustancia, tal como se usa en la presente documento significa que la sustancia es, dentro del alcance de un criterio médico razonable, adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebida, en proporción con una relación de beneficios/riesgo razonable, y eficaz para el uso deseado cuando la sustancia se usa en una composición farmacéutica.

El término "semisólido" significa un material que ni es sólido (comportamiento elástico) ni es líquido (comportamiento viscoso) y posee las características de viscosidad y elasticidad. Los ejemplos de materiales semisólidos

incluyen geles, pomadas, cremas y líquidos altamente viscosos.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en un paciente, e incluyen:

- 5 (i) la prevención de que aparezca la infección por el virus de la hepatitis C en un paciente, en particular, cuando dicho paciente está predispuesto a dicha patología pero aún no se le ha diagnosticado;
- (ii) la inhibición o mejoría de la infección por virus de la hepatitis C, es decir, la detección o ralentización de su desarrollo; o
- 10 (iii) el alivio de la infección por el virus de la hepatitis C, es decir, la regresión o cura de la patología.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse
15 rutinariamente por un experto habitual en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta descripción.

Realizaciones preferidas de la invención

Como realización general de la presente invención, la composición
20 farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más lípidos farmacéuticamente aceptables y uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables. En una realización más específica, la composición farmacéutica consiste esencialmente en un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más lípidos
25 farmacéuticamente aceptables y uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables.

Compuesto (1)

30 El Compuesto (1) puede usarse en su forma libre o en forma de su sal farmacéuticamente aceptable. La expresión sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal de un Compuesto (1) que es, dentro del alcance de un criterio médico razonable, adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y
35 similares, en proporción a una relación de beneficios/riesgos razonable,

generalmente soluble o dispersable en agua o aceite y eficaz para el uso para el que está destinada.

La expresión incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas, por ejemplo en S. M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pág. 1-19 y en la Patente de Estados Unidos 7.585.845. Las diversas sales presentadas en la Patente de Estados Unidos 7.585.845 se incorporan en el presente documento como referencia.

Una forma particularmente preferida del Compuesto (1) a usar en la composición de la presente invención es la forma de sal de sodio del Compuesto (1). Se proporcionan métodos para fabricar la forma de sal de sodio cristalina en la sección de Ejemplos del presente documento. La sal del sodio del Compuesto (1) podría ser cristalina, amorfa o mezclas de las mismas. También podría ser un polimorfo diferente de la sustancia farmacéutica cristalina actual como se describe en el presente documento. La sustancia farmacéutica del Compuesto (1) puede usarse directamente tal cual o puede someterse a un proceso apropiado para (1) reducir el grado de aglomeración de las partículas de sustancia farmacéutica y/o (2) reducir la distribución del tamaño de partículas de las partículas primarias de la sustancia farmacéutica. El proceso podría ser tamizado, desaglomeración, trituración en molino de impacto, trituración en molino de chorro o combinaciones de los mismos para reducir el tiempo de mezcla de la fabricación del material de relleno para la encapsulación.

La cantidad del ingrediente activo del Compuesto (1) que puede estar presente en la composición del sistema basado en lípidos puede variar ampliamente o puede ajustarse ampliamente dependiendo de la vía de administración deseada, la potencia del ingrediente activo particular que se use, la gravedad de la infección por el virus de la hepatitis C y la concentración requerida. En una realización particular, el compuesto de fórmula (1) está presente en el sistema basado en lípidos en una cantidad de aproximadamente 1% a 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5% a 30% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 10% a 20% en peso.

Material lipídico

Como es bien conocido en la técnica, un parámetro empírico usado

comúnmente para caracterizar la hidrofilia e hidrofobia relativa de los compuestos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor "HLB"). Los tensioactivos con valores de HLB menores son más hidrófobos, tienen mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores de HLB mayores son más hidrófilos y tienen mayor solubilidad en soluciones acuosas. Usando los valores de HLB como una guía en general, los tensioactivos hidrófilos se consideran generalmente los compuestos que tienen un valor de HLB mayor de aproximadamente 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los que la escala de HLB no es aplicable en términos generales. De forma similar, los tensioactivos hidrófobos son compuestos que tienen un valor de HLB menor de aproximadamente 10.

Lípidos farmacéuticamente aceptables útiles en la composición de la presente invención incluyen cualquier material lipófilo que tenga un equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor de "HLB") menor o igual a 10 ($HLB \leq 10$) dentro de una solubilidad en agua limitada. Los ejemplos de lípidos farmacéuticamente aceptables que son útiles incluyen un amplio espectro de materiales inmiscibles con agua tales como, por ejemplo, ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el lípido farmacéuticamente aceptable se selecciona entre: monoglicéridos de ácidos grasos caprílicos y cápricos, diglicéridos de ácidos grasos caprílicos y cápricos y mezclas de los mismos (por ejemplo CAPMUL® MCM de Abitech Corp.).

La cantidad de lípido en la composición puede variar en un amplio intervalo y la cantidad óptima para una composición particular dependerá del tipo y cantidad de los demás ingredientes en la composición como puede determinarse por el técnico farmacéutico experto. En general, sin embargo, el lípido farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 20% a 70% en peso, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 30% a 60% en peso, o en una cantidad de aproximadamente 40% a 50% en peso.

Tensioactivo hidrófilo

Para facilitar la auto-émulsión, la composición de la presente invención incluye un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB mayor o igual a 10 ($HLB \geq 10$) con una buena miscibilidad con agua. Los

ejemplos de tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables que son útiles incluyen aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácido graso de sorbitol polietoxilado (por ejemplo, Tween 80), sales biliares, lecitinas y mezclas de los mismos. Los tensioactivos preferidos incluyen succinato de tocoferil polietilenglicol (Vitamina E TPGS), polioxil 40-aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH40), y polioxil 35 aceite de ricino (Cremophor EL), y mezclas de los mismos.

La cantidad de tensioactivos hidrófilos en la composición también puede variar en un amplio intervalo y la cantidad óptima para una composición particular dependerá del tipo y cantidad de los demás ingredientes en la composición, como puede determinarse por el técnico farmacéutico experto. El tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable preferiblemente está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 70% en peso, preferiblemente de aproximadamente 20% a 50% en peso, y más preferiblemente de 25% a 35% en peso.

15

Disolvente hidrófilo

La composición de la presente invención opcionalmente puede comprender además un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptables para: (1) mejorar la solubilidad de la sustancia farmacéutica activa y prevenir su precipitación de la formulación, (2) reducir el tiempo de mezcla de la composición de relleno líquida durante la fabricación para la encapsulación en cápsulas y/o (3) mejorar la dispersibilidad acuosa de la formulación. Los ejemplos de disolventes hidrófilos que pueden usarse incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetil acetamida, agua o mezclas de los mismos. Los disolventes hidrófilos preferidos incluyen propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 400), etanol, agua y mezclas de los mismos.

25

La cantidad de disolvente en la composición también puede variar en un amplio intervalo y la cantidad óptima para una composición particular dependerá del tipo y cantidad de los demás ingredientes en la composición como puede determinarse fácilmente por el experto. En general, sin embargo, el disolvente o disolventes están presentes en una cantidad de hasta aproximadamente 30% en peso, preferiblemente de hasta 15% en peso.

30

35

33

0483-PCT

Agente de Solidificación

La composición de la presente invención opcionalmente puede comprender además un agente de solidificación para convertir la formulación líquida en un semisólido después de la encapsulación en cápsulas duras de dos piezas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de HPMC). Los ejemplos de agentes de solidificación que pueden usarse incluyen polietilenglicoles, poloxámeros, polivinilpirrolidonas, polivinilalcoholes, derivados de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos, azúcares, polioles y mezclas de los mismos. Los ejemplos preferidos específicos incluyen PEG de alto peso molecular incluyendo PEG3350, PEG6000, PEG8000, poloxámeros o mezclas de los mismos. La inclusión de un agente de solidificación es particularmente útil para composiciones que contienen propilenglicol o etanol para reducir la actividad del plastificante de gelatina de migración desde el relleno líquido a la cubierta de la cápsula mejorando de esta manera la estabilidad física con respecto al reblandecimiento y deformación de la forma de dosificación. Por otra parte, esta estrategia también es útil para composiciones que comprenden PEG400 para reducir la higroscopicidad del relleno y la fragilidad de la cápsula. Cuando se usa en la composición, el agente de solidificación preferiblemente está presente en una cantidad de hasta aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a 20% en peso.

Ingredientes Opcionales Adicionales

Si se desea, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden incluir además aditivos farmacéuticos convencionales cuando sea necesario o deseable para obtener una formulación adecuada, tales como antioxidantes, lubricantes, disgregantes, conservantes, tampones, estabilizantes, eliminadores, agentes espesantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, fragancias, etc. Los aditivos adicionales que pueden ser útiles en las composiciones de la invención se describen en Llinas-Brunet et al., Patente de Estados Unidos Nº 6.323.180 B1.

En una realización preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención contienen además uno o más antioxidantes. Los antioxidantes preferidos

0483-PCT

incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, sales sulfátido, ácido cítrico, galato de propilo, dl-alfa-tocoferol, palmitato de ascorbilo, BHT o BHA. Si está presente, el antioxidante generalmente está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a 1% en peso.

5 En otra realización preferida, la composición de la presente invención puede comprender además un eliminador de carbonilo activo (por ejemplo, aldehídos y cetonas) (por ejemplo, aminas incluyendo TRIS y meglumina) para reducir la reticulación de cápsulas de gelatina que podría afectar de manera adversa a la liberación de la formulación de la forma de dosificación.

10 Los estabilizantes que pueden usarse pueden incluir, por ejemplo, algunos agentes alcalinos, incluyendo aminas, que elevan el pH aparente de la formulación de relleno.

Realizaciones Preferidas Adicionales

15

En realizaciones adicionales, la composición de la presente invención se caracteriza por no incluir (o tener sólo cantidades limitadas de) una o más clases de materiales que pueden incluirse típicamente en formulaciones farmacéuticas. En el contexto de las descripciones proporcionadas a continuación, la frase

20 "sustancialmente exento de" un cierto material generalmente significa que la formulación no contiene más que una cantidad muy pequeña del material, por ejemplo no más de 1% en peso, preferiblemente no más de 0,5%, e incluso más preferiblemente no más de 0,1% en peso.

La composición de la presente invención puede caracterizarse por una o

25 más de las siguientes características:

(1) carecer sustancialmente de cualquier compuesto de amina, o no contener ningún compuesto de amina;

(2) carecer sustancialmente de cualquier compuesto de alcohol, o no contener ningún compuesto de alcohol;

30 (3) carecer sustancialmente de cualquier compuesto de triglicérido, o no contener ningún triglicérido;

(4) carecer sustancialmente de cualquier glicérido de un ácido graso de cadena larga o no contener ninguno de estos glicéridos;

(5) carecer sustancialmente de cualquier compuesto tensioactivo adicional o

0483-PCT

no contener ningún compuesto tensioactivo adicional;

Una realización particular de la composición de acuerdo con la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o consiste esencialmente en):

- 5 (a) de aproximadamente 5% a 30% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de aproximadamente 30% a 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
- (c) de aproximadamente 20% a 50% de un tensioactivo hidrófilo
10 farmacéuticamente aceptable;
- (d) opcionalmente hasta aproximadamente 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable;

Una realización particular adicional de la composición de acuerdo con la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o
15 consiste esencialmente en):

- (a) de aproximadamente 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de aproximadamente 40% a 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
- 20 (c) de aproximadamente 25% a 35% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
- (c) de aproximadamente 5% a 15% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;

Una realización particular adicional de la composición de acuerdo con la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o
25 consiste esencialmente en):

- (a) de aproximadamente 5% a 30% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de aproximadamente 30% a 60% en peso de un lípido
30 farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos;
- (c) de aproximadamente 20% a 50% de un tensioactivo hidrófilo

farmacéuticamente aceptable seleccionado entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles, polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitinas y mezclas de los mismos.

- 5 (d) opcionalmente hasta aproximadamente 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetil acetamida, agua o mezclas de los mismos;

10 Una realización particular adicional de la composición de acuerdo con la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o consiste esencialmente en):

- (a) de aproximadamente 10% a 20% de un compuesto de fórmula (1) en forma de la sal de sodio;
- 15 (b) de aproximadamente 40% a 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre monoglicéridos de ácidos grasos caprílico y cáprico; diglicéridos de ácidos grasos caprílico y cáprico y mezclas de los mismos;
- (c) de aproximadamente 25% a 35% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre succinato de
- 20 tocoferil polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40-aceite de ricino hidrogenado y polioxil 35 aceite de ricino y mezclas de los mismos;
- (d) de aproximadamente 5% a 10% de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol,
- 25 polietilenglicol, etanol, agua y mezclas de los mismos.

Método de Fabricación y Encapsulación

- 30 La composición de la presente invención puede prepararse de una manera convencional, por ejemplo, por un método que comprende mezclar los componentes líquidos entre sí, por ejemplo, el o los lípidos, tensioactivos y disolventes farmacéuticamente aceptables; opcionalmente calentando la mezcla obtenida si es necesario para fundir suficientemente uno o más de los componentes

0483-PCT

de la mezcla; añadir el compuesto de fórmula (1) a la mezcla resultante y mezclar adicionalmente hasta que se solubiliza todo o sustancialmente todo el compuesto de fórmula I, por ejemplo, hasta que la solución es visualmente transparente. Este método de preparación de la composición constituye otro aspecto de la presente
5 invención.

La solución de relleno resultante después se formula en la forma de dosificación deseada, por ejemplo, cápsula, incluyendo cápsulas de cubierta dura o de gel blando (por ejemplo, cápsulas de gelatina duras o blandas), por medio de una tecnología de fabricación conocida. Los ejemplos de cápsulas de gelatina
10 blanda que pueden usarse incluyen los descritos en el documento EP 649651 B1 y en la Patente de Estados Unidos 5.985.321.

En una realización particularmente preferida, la composición de la presente invención se encapsula en cápsulas elásticas blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda y otras cápsulas blandas que no son de origen animal. Como la
15 composición puede carecer sustancialmente de disolvente polar, puede ofrecer la ventaja de usar una composición de gel convencional lista para su uso para la cubierta de la cápsula o un desarrollo sencillo de un nuevo gel para la cubierta de la cápsula para minimizar los desafíos y costes del desarrollo. Como una cápsula blanda puede soportar un mayor volumen de relleno, la composición de la presente
20 invención tendrá la ventaja de proporcionar una mayor carga de fármaco.

Debe indicarse que la composición de la presente invención puede comprender además agua intrínseca a la sustancia farmacéutica, excipientes (en particular de tensioactivos de disolventes que son de naturaleza hidrófila) y generada durante el proceso de encapsulación. Particularmente durante la
25 encapsulación de la formulación de relleno con cápsulas de gelatina blanda, grandes cantidades de humedad pueden migrar al interior de la formulación de relleno desde las cintas de gelatina húmedas. Es importante retirar todo el exceso de humedad de la composición de relleno usando un proceso de secado apropiado para evitar cualquier precipitación y degradación hidrolítica de la sustancia
30 farmacéutica y el reblandecimiento excesivo de la cápsula. Típicamente, las cápsulas de gelatina blanda terminadas de la presente invención no deben comprender más de 5% en peso y más preferiblemente no más de 3% en peso de agua en la formulación de relleno.

Uno de los descubrimientos importantes en la relación con las

0483-PCT

composiciones de la presente invención es que la solubilidad de sal de sodio del Compuesto (1) aumenta según se reduce la temperatura. Esta propiedad inesperada ofrece una oportunidad única de mejorar la estabilidad del producto farmacéutico por almacenamiento en frío (por ejemplo, refrigeración) sin el problema de la posible precipitación del fármaco a una temperatura inferior. Como resultado, las composiciones de la presente invención tienen una ventaja inesperada en el desarrollo del envasado que permite usar un amplia serie de materiales de envasado.

10 **Métodos de uso terapéutico**

Los compuestos de fórmula (1) son eficaces como inhibidores de la proteasa del VHC y estos compuestos y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, por lo tanto, son útiles para inhibir la replicación del VHC y en el tratamiento de la infección por VHC en un mamífero. Por lo tanto, la presente invención también se refiere al tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Los niveles de dosificación de los compuestos de fórmula (1) y diversos regímenes de tratamiento en la monoterapia para la prevención y tratamiento de la infección por el VHC son como se indica en la Patente de Estados Unidos 7.585.845. Como apreciará el experto en la materia, sin embargo, es posible utilizar menores dosificaciones con las composiciones de la presente invención dependiendo del nivel de mejora de biodisponibilidad. También es posible una terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales como se describe con detalle en la Patente de Estados Unidos 7.585.845. El agente o agentes adicionales puede combinarse con los compuestos de esta invención para crear una sola forma de dosificación, o como alternativa, este o estos agentes adicionales pueden administrarse por separado a un mamífero como parte de una forma de dosificación múltiple. Una cantidad terapéuticamente eficaz apropiada de la composición farmacéutica a administrar puede determinarse rutinariamente por un experto habitual en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta descripción.

Para que esta invención pueda entenderse mejor, se presentan los

0483-PCT

siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen el objetivo de ilustrar realizaciones de esta invención y de ninguna manera deben considerarse limitantes del alcance de la invención.

5 **Características del Producto Farmacéutico**

El sistema de liberación de fármaco basado en lípidos de la presente invención se seleccionó debido a la naturaleza lipófila de la sal de sodio del Compuesto (1). Las formulaciones SEDDS (sistema de liberación de fármaco auto-emulsionante) basadas en lípidos pueden solucionar la absorción limitada por la solubilidad. Como la sustancia farmacéutica está en solución en la forma de dosificación y se mantiene en solución después del contacto con el medio acuoso debido a las propiedades auto-emulsionantes de la formulación, la absorción no está limitada por la velocidad de disolución.

Se ha desarrollado una formulación de cápsula de gelatina blanda rellena de líquido de acuerdo con la presente invención para uso en ensayos clínicos. Los atributos de comportamiento importantes incluyen:

- la biodisponibilidad (liberación rápida durante la disolución *in vitro*; absorción comparable en perros al polvo previo para formulaciones de solución oral)
- estabilidad (estabilidad química y física demostrada de la forma de dosificación en condiciones de almacenamiento a largo plazo ICH, 25°C/60%HR)
- facilidad de fabricación (tamaños de lotes de hasta 25 kg posibles para soportar los requisitos del ensayo)

En la sección de Ejemplos del presente documento se proporcionan datos que demuestran las características superiores de estabilidad y biodisponibilidad de la formulación de cápsula de la presente invención.

La claridad óptica de las formulaciones de la presente invención se observó visualmente y se midió espectroscópicamente. Las formulaciones de relleno se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 1 proporcionado a continuación (así como las formulaciones correspondientes de vehículo y placebo), y se diluyeron hasta soluciones de 100 veces en medio acuoso. La absorbancia de cada solución se midió a 400 nm y 450 nm, usando un patrón de agua purificada, y los resultados detallados se proporcionan en la sección de Ejemplos del presente documento. Los

0483-PCT

resultados demuestran absorbancias de las dispersiones en el intervalo de 2,36 a 2,99 a 400 nm de 0,35 a 2,96 a 450 nm. Por consiguiente, una realización adicional se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención en la que después de la dilución con una solución acuosa a una relación entre solución
5 acuosa y composición de 100:1 en peso, la composición forma una dispersión acuosa que tiene una absorbancia mayor de aproximadamente 1,0 a una longitud de onda de aproximadamente 400 nm, y preferiblemente mayor de aproximadamente 2,0 a una longitud de onda de aproximadamente 400 nm.

10

Ejemplos

Se fabricaron tres formulaciones de relleno líquidas diferentes, dos de las cuales se encapsularon en cápsulas de gel blando (SGC) y una encapsuló en una cápsula de cubierta dura (HSC).

15

Ejemplo 1 - Formulación N° 1 de Cápsula de Gel Blando

La composición de la formulación de relleno líquida:

	Monografía	Funcionalidad	% p/p
Ingrediente			
Sal de Na del Compuesto (1)		API	15,0
Mono-, Diglicéridos de Ácido Caprílico/Cáprico (Capmul® MCM)		Lípido	46,3
Polioxil 35 aceite de ricino (Cremophor® EL)	NF	Tensioactivo	30,8
Propilenglicol	USP	Disolvente	7,7
DL-α-tocoferol	USP	Antioxidante	0,2
Total			100,0

20 Se prepararon dos formulaciones de producto farmacéutico de cápsula de gel blando específicas de acuerdo con la formulación N° 1 general anterior, un producto de 40 mg y un producto de 120 mg:

0483-PCT

Ingrediente	Función	40 mg	120 mg
		mg/cápsula	mg/cápsula
Sal de Na del Compuesto (1) (triturado)	Sustancia farmacéutica	42,30 ¹	126,90 ²
Mono/Diglicéridos de Ácido Caprílico/Cáprico	Fase de lípido	130,57	391,70
Polioxil 35 Aceite de ricino (NF) Macrogolglicerol Ricinoleato (Ph. Eur.)	Tensioactivo	86,86	260,57
Propilenglicol	Disolvente	21,71	65,14
Vitamina E (dl-alfa tocoferol) (USP) All-rac-alfa-tocoferol (Ph. Eur.)	Antioxidante	0,56	1,69
Nitrógeno ³	Adyuvante de procesamiento	c.s.	c.s.
Peso de relleno total		282,00	846,00
Cubierta de cápsula de gelatina blanda	Cubierta	280 ⁴	590 ⁵
Peso húmedo de cápsula total		562	1436
Peso seco de cápsula total		480	1250

¹ 42,30 mg de sal de Na del Compuesto (1) es equivalente a 40,0 mg del resto activo.

² 126,90 mg de sal de Na del Compuesto (1) es equivalente a 120,0 mg del resto activo.

³ El nitrógeno se usa como adyuvante de procesamiento y no aparece en el producto final.

⁴ El peso aproximado de la cubierta de la cápsula antes del secado y acabado es de 280 mg. El peso aproximado de la cubierta de la cápsula después del secado y acabado es de 198 mg.

⁵ El peso aproximado de la cubierta de la cápsula antes del secado y acabado es de 590 mg. El peso aproximado de la cubierta de la cápsula después del secado y acabado es de 404 mg.

5 **Ejemplo 2 - Formulación N° 2 de Cápsula de Gel Blando**

La composición de la formulación de relleno líquida:

	Monografía	Funcionalidad	% p/p
Ingrediente			
Sal de Na del Compuesto (1)		API	15,0
Mono-, Diglicéridos de Ácido Caprílico/Cáprico (Capmul® MCM)		Lípido	42,4
Polioxil 35 aceite de ricino (Cremophor® EL)	NF	Tensioactivo	33,9
Propilenglicol	USP	Disolvente	-
ácido oleico		Lípido	8,5
DL-α-tocoferol	USP	Antioxidante	0,2
Total			100,0

Se preparo una formulación de producto farmacéutico de cápsula de gel de
10 blando de 150 mg específica de acuerdo con la fórmula general anterior.

Ejemplo 3 - Formulación N° 3 de Cápsula de Cubierta Dura

La composición de la formulación de relleno líquida:

	Monografía	Funcionalidad	% p/p
Ingrediente			
Sal de Na del Compuesto (1)		API	20,0
Mono-, Diglicéridos de Ácido Caprílico/Cáprico (Capmul® MCM)		Lípido	53,8
Polioxil 35 aceite de ricino	NF	Tensioactivo	23,0

0483-PCT

(Cremophor® EL)			
Propilenglicol	USP	Disolvente	3,0
DL-α-tocoferol	USP	Antioxidante	0,2
Total			100,0

Se preparo una formulación de producto farmacéutico de cápsula de cubierta dura de 150 mg específica de acuerdo con la fórmula general anterior.

5 Preparación de formulaciones 1-3:

La sustancia farmacéutica se tritura en un molino de chorro para eliminar los agregados grandes de manera que el tiempo de mezcla para la fabricación del material de relleno sea consistente y razonablemente corta. La distribución diana de tamaño de partículas de la sustancia farmacéutica es reducir el x90 (v/v) a no más de 10 micrómetros y el x98 (v/v) a no más de 20 micrómetros como se mide por Sympatec. Todos los excipientes en la formulación de relleno se combinan en un recipiente de mezcla y se mezclan hasta la uniformidad antes de añadir la sustancia farmacéutica. Después de la adición de la sustancia farmacéutica, la mezcla continua hasta que la solución de relleno es transparente por inspección visual. A lo largo de la preparación se usa una atmósfera de nitrógeno sobre la solución de relleno como práctica convencional. La solución de relleno se pasa a través de un filtro para retirar cualquier partícula extraña. La encapsulación del material de relleno filtrado en cápsula se realiza utilizando la tecnología y los controles en proceso convencionales de las cápsulas de gelatina blanda o de gelatina dura. Las cápsulas rellenas se secan y después se lavan con una solución de acabado/lavado antes del envasado dando como resultado cápsulas brillantes y farmacéuticamente elegantes.

25 Ejemplo 4 - Estudios de Estabilidad Química

La estabilidad se ha evaluado en una formulación prototipo de una cápsula de mayor concentración (150 mg, con respecto a la sal de sodio) con las mismas cantidades relativas de excipientes de relleno y una formulación de gel como la Formulación N° 1 (Ejemplo 1) y que es cualitativamente igual a la Formulación N° 1.

0483-PCT

No se detectó ningún cambio significativo en el ensayo o en perfil de impurezas después de 12 meses a 25°C/60%HR o 30°C/70%HR.

Ejemplo 5 - Estudios de Disolución y Biodisponibilidad

5

Se ha usado un método de disolución *in vitro* para evaluar la formulaciones 1-3. Los resultados demuestran la liberación de la formulación de relleno de la cápsula y la dispersión de la sustancia farmacéutica en el sistema de liberación de fármaco auto-emulsionante basado en lípidos tras el contacto con el medio acuoso.

10 Véase la Figura 1. El ensayo de disolución se realizó de acuerdo con el siguiente protocolo: 2 cápsula de 150 mg para cada formulación; realizado en 500 ml de solución de tampón acetato pH 4,5 por recipiente; 100 rpm, cestas a 37° C.

Además, la biodisponibilidad de las cápsulas de formulación SEDDS se ha demostrado *in vivo* en perros, mostrando una absorción comparable a 15 formulaciones de solución oral de "polvo en frasco" anteriores que se ha demostrado que da como resultado una exposición suficiente en estudios clínicos humanos. A continuación se proporcionan el protocolo y los resultados de estos estudios *in vivo*.

20 Estudio de Formulación Cruzada de Cinco Vías en Perros Beagle

Animales/Diseño: 6 perros beagle macho en un diseño cruzado. Hubo un periodo de eliminación de una semana entre las visitas 1 y 2 y las visitas 3 y 4. Hubo una eliminación de dos semanas entre las visitas 2 y 3 y las visitas 4 y 5.

25

Pretratamiento: Pentagastrina a 6 µg/kg IM una hora antes de la dosificación con formulaciones.

Estado de alimentación: Alimentado durante una noche (alimentado después del punto de tiempo de 4 horas)

30 Formulaciones: A— Fase solución oral de polvo en frasco (PIB), dosis 150 mg, 48 mg/ml

B— Fase Ib/II solución oral de polvo en frasco (PIB), dosis 150 mg, 48 mg/ml

C— Formulación N° 1 cápsula SGC 1, dosis 150 mg

0483-PCT

D— Formulación N° 2 cápsula SGC 2, dosis 150 mg
E— Formulación N° 3 cápsula HGC, dosis 150 mg

Dosificación: Las soluciones orales PIB de fase Ia y Ib/II se formularon con 48 mg/ml de sal de Na del Compuesto (1). Los perros recibieron la dosis a un volumen de aproximadamente 3,13 ml (dosis de 150 mg) seguido de 50 ml de agua por medio de una sonda. Las formulaciones C, D y E se formularon para que contuvieran 150 mg de sal de Na del Compuesto (1) en cada cápsula. Los perros recibieron una cápsula seguida de 50 ml de agua a través de una sonda.

Extracción de muestra de sangre: Se extrajeron muestras de sangre (~2 ml) antes de la dosis, y 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 30 y 48 h después de la dosis.

Anticoagulante: Li-Heparina

Tabla 1. Resumen de Parámetros farmacocinéticos del Compuesto (1) en Perros Beagle (n = 6) después de la Administración Oral de Sal de Na del Compuesto (1) en Cinco Formulaciones Diferentes^a

Parámetro PK	Formulación				
	A	B	C	D	E
C _{máx} (ng/ml)	6.271 (57)	6.326 (43)	7.391 (50)	10.394 (30)	8.036 (42)
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/ml)	33.980 (70)	33.523 (57)	45.565 (55)	57.485 (35)	43.647 (52)
t _{máx} (h)	3 (2-3)	2 (0,67-2)	3,5 (1,5-24)	3 (2-4)	2,5 (1-4)

^a Los datos se presentan como media (%RSD) excepto para el valor de t_{máx} que se presenta como mediana (intervalo). La tabla incluye los datos de todos los perros independientemente de la emesis.

Las concentraciones plasmáticas medias correspondientes del Compuesto (1) en todos los perros después de la dosificación con las cinco formulaciones diferentes de sal de Na del Compuesto (1) (n = 6) se muestran en la **Figura 2**.

5

10

Tabla 2. Resumen de Parámetros Farmacocinéticos del Compuesto
 (1) en Perros Beagle (n = 3) después de la Administración
 Oral de Sal de Na del Compuesto (1) en Cinco
 Formulaciones Diferentes^a

15

Parámetro PK	Formulación				
	A	B	C	D	E
C _{máx} (ng/ml)	8.315 (35)	8.416 (21)	9.846 (19)	12.744 (15)	9.707 (30)
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/ml)	47.336 (58)	42.623 (35)	65.399 (25)	72.894 (16)	48.214 (11)
t _{máx} (h)	3 (2-3)	2 (1,5-2)	4 (2-6)	3 (2-4)	3 (2-4)

^a Los datos se presentan como media (%RSD) excepto para el valor de t_{máx} que se presenta como mediana (intervalo). La tabla excluye todos los datos de todas las formulaciones para los perros que vomitaron; 1494, 1912, 1916.

20

Las concentraciones plasmáticas medias correspondientes del Compuesto (1) en los tres perros después de la dosificación con las cinco formulaciones diferentes de sal de Na del Compuesto (1) (n = 3) se muestran en la **Figura 3**.

Ejemplo 6 - Estudios de Claridad Óptica

25

La claridad óptica de las formulaciones de la presente invención se observó visualmente y se midió espectroscópicamente. Las formulaciones de relleno se

0483-PCT

prepararon de acuerdo con la Formulación N° 1 (Ejemplo 1), así como las formulaciones correspondientes de vehículo y placebo, y cada una se diluyó hasta soluciones de 100 veces en tres medios acuosos diferentes a diferentes niveles de pH. La absorbancia de cada solución se midió tanto inmediatamente como después
5 de 30 minutos a 400 nm y 450 nm, usando un patrón de agua purificada, y los resultados detallados se proporcionan más adelante. Los resultados demuestran absorbancias de las dispersiones resultantes en el intervalo de 2,36 a 2,99 a 400 nm y de 0,35 a 2,96 a 450 nm.

10

Formulaciones:

% diana	Formulación 1	Vehículo	Placebo
Sal de Na del Compuesto (1)	15,0	-	-
Capmul MCM	46,3	54,5	61,3
Cremophor EL	30,8	36,2	30,8
Alfa tocoferol	0,2	0,2	0,2
Propilenglicol	7,7	9,1	7,7
Total	100,0	100,0	100,0

Procedimiento General:

- Añadir 0,1 g de muestra de formulación a 20 ml de vial de centelleo
- 15 Añadir 9,9 ml de medio acuoso al vial
- Dispersar bien mediante mezcla manual
- Medir inmediatamente o dejar en reposo durante 30 minutos
- Dispersar la muestra antes de la lectura uv
- Transferir una alícuota a una celda uv con una longitud de trayectoria de 1 cm
- 20 Absorbancia medida como una sola determinación o a través de un intervalo de longitudes de onda
- Medio acuoso: fluido gástrico simulado (SGF)
tampón acetato
fluido intestinal simulado (SIF)
- 25 Equipo espectrofotómetro Cary 50 UV-Vis
- Software: programa software Cary "simple reads"

5

10

Resultados de Claridad Óptica (tiempo cero):

Dilución 100x de Formulación 1	Absorbancia	Absorbancia	Observación
	400 nm	450 nm	Visual a Tiempo Cero
SGF pH 1,2	2,94	0,38	Translucido/Transparente
Tampón acetato pH 4,5	2,62	2,46	Turbio
SIF pH 6,8	2,60	2,46	Turbio
Dilución 100x de Vehículo			
SGF pH 1,2	2,40	2,36	Turbio
Tampón acetato pH 4,5	2,36	2,31	Turbio
SIF pH 6,8	2,45	2,39	Turbio
Dilución 100x de Placebo			
SGF pH 1,2	2,61	2,48	Turbio
Tampón acetato pH 4,5	2,56	2,51	Turbio
SIF pH 6,8	2,57	2,64	Turbio

Resultados de Claridad Óptica (30 minutos):

Dilución 100x de Formulación 1	Absorbancia	Absorbancia	Observación visual después de 30 minutos Translucido/ Transparente
	400 nm	450 nm	
SGF pH 1,2	2,99	0,35	Transparente

0483-PCT

Tampón acetato pH 4,5	2,92	2,96	Turbio
SIF pH 6,8	2,67	2,64	Turbio
Dilución 100x de Vehículo			
SGF pH 1,2	2,44	2,41	Turbio
Tampón acetato pH 4,5	2,47	2,44	Turbio
SIF pH 6,8	2,37	2,34	Turbio
Dilución 100x de Placebo			
SGF pH 1,2	2,68	2,55	Turbio
Tampón acetato pH 4,5	2,48	2,41	Turbio
SIF pH 6,8	2,50	2,42	Turbio

Ejemplos 7 a 12 - Fabricación de sal de Na del Compuesto (1)

Pueden encontrarse métodos que pueden usarse para preparar el
 5 Compuesto (1) amorfo en la Patente de Estados Unidos N° 6.323.180, Patente de
 Estados Unidos 7.514.557 y Patente de Estados Unidos 7.585.845, que se
 incorporan en el presente documento como referencia. Pueden encontrarse
 métodos que pueden usarse para preparar la sal de sodio del Compuesto (1) en la
 Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2010/0093792, y en los
 10 ejemplos presentados a continuación.

Ejemplo 7 – Preparación del Tipo A del Compuesto (1)

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

0483-PCT

durante 1,5 horas. Mediante XPRD se confirmó que el sólido resultante (12,6 g, rendimiento corregido 95,5%) era Compuesto (1) de tipo A.

Ejemplo 8 - Preparación de la sal sódica del Compuesto (1) - Método 1

5

Se añadieron a un vial 2,1 g de sal sódica amorfa del Compuesto (1) y 8,90 g de acetona, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separaron por filtración las aguas madres de la suspensión, y los sólidos resultantes se secaron durante 20 minutos con flujo de nitrógeno. Se obtuvieron 1,51 g de sal sódica cristalina del Compuesto (1) en forma de un sólido.

10

Ejemplo 9 - Preparación de la sal sódica del Compuesto (1) - Método 2

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

15

20

25

Ejemplo 10 - Preparación de la sal sódica del Compuesto (1) - Método 3

Se cargaron en un reactor 25,4 kg del Compuesto (1) amorfo, 228 l de THF y 11,1 kg de NaOH (ac) al 10% en peso. Se mezclaron los componentes a 25°C para disolver todo el sólido. Se filtró la disolución resultante, y se lavaron el reactor y el filtro con 23 l de THF. Se eliminaron 180 l de disolvente por medio de destilación atmosférica a 65°C. Se añadieron 195 l de MIBK y se eliminaron 166 l de disolvente mediante destilación a vacío a ~ 44°C. Se añadieron de nuevo al

30

44

0483-PCT

reactor 161 l de MIBK y 0,41 kg de agua, y se calentó su contenido a 70°C. Se añadieron 255 g de semillas de la sal de sodio del Compuesto (1) a 70 grados C y se añadieron 1,42 l de agua en 1,5 horas. Después de añadido el agua, se mantuvo la suspensión a 70°C durante 45 minutos, y después se enfrió hasta 45°C en el transcurso de 1 hora. Se filtró la suspensión resultante, y se lavó con 64 l de MIBK que contenía ~0,8% en peso de agua. Se secó a 55°C la torta húmeda para proporcionar ~ 25 kg de sal sódica cristalina del Compuesto (1).

Ejemplo 11 - Preparación de la sal sódica del Compuesto (1) - Método 4

10

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

25

Ejemplo 12 - Preparación de la sal sódica del Compuesto (1) - Método 5

A temperatura ambiente, se añadió una solución de etóxido de sodio en etanol (21% en peso; 306 ml) a una solución del Compuesto (1) (745 g) en THF (2000 ml) y agua (76,5 ml) con agitación. Después de la agitación durante 30 minutos, la mezcla se filtró y el filtro se lavó con THF (85 ml). La solución resultante se calentó a 65°C y se trató con acetato de butilo filtrado (6640 ml, opcionalmente pre-calentado a 65°C) en 30 minutos. Se añadieron cristales seminales (0,50 g), y la mezcla se agitó a 65°C durante 2 horas, comenzando la cristalización después

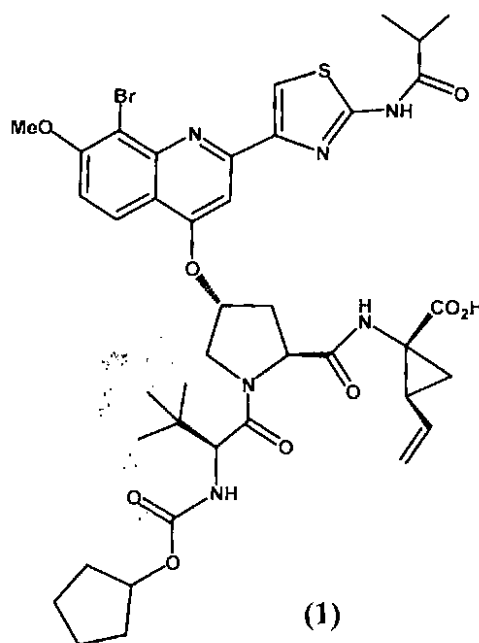
de aproximadamente 30 minutos. La suspensión se enfrió a 50°C en menos de 1 hora y se agitó a esta temperatura durante una hora más. El compuesto del título se aisló por filtración, se lavó con acetato de butilo filtrado (765 ml, opcionalmente precalentado a 50°C) y se secó a 65°C durante aproximadamente 16 h dando sal de sodio cristalina del Compuesto (1) (~ 725 g).

0483-PCT

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende:
 - (a) un compuesto de fórmula (1):

5



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) uno o más lípidos farmacéuticamente aceptables; y
- (c) uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables;

10

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto del fórmula (1) está presente como la sal de sodio.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 1 a 50% en peso.

15

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el lípido farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 20% a 70% en peso.

20

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las

0483-PCT

reivindicaciones anteriores, en la que el lípido farmacéuticamente aceptable se selecciona entre: ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua, y mezclas de los mismos.

5

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 70% en peso.

10

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitinas y mezclas de los mismos.

15

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

20

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable se selecciona entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetil-acetamida, agua o sus mezclas.

25

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicaciones 8 ó 9, en la que el disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de hasta 30% en peso.

30

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que después de la dilución con una solución acuosa a una relación entre solución acuosa y composición de 100:1 en peso, la composición forma una dispersión acuosa que tiene una absorbancia mayor de aproximadamente 1,0 a una longitud de onda de aproximadamente 400 nm.

0483-PCT

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

(A)

- 5 (a) de aproximadamente 5% a 30% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de aproximadamente 30% a 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
- (c) de aproximadamente 20% a 50% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
- 10 (d) opcionalmente hasta aproximadamente 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable;

o

(B)

- 15 (a) de aproximadamente 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de aproximadamente 40% a 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
- (c) de aproximadamente 25% a 35% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
- 20 (d) de aproximadamente 5% a 15% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;

o

(C)

- 25 (a) de aproximadamente 5% a 30% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de aproximadamente 30% a 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos;
- 30 (c) de aproximadamente 20% a 50% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles, polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitinas y mezclas de los

mismos.

- 5 (d) opcionalmente hasta aproximadamente 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetil acetamida, agua o mezclas de los mismos;

o

- 10 (D) (a) de aproximadamente 10% a 20% de un compuesto de fórmula (1) en forma de la sal de sodio;
- (b) de aproximadamente 40% a 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre monoglicéridos de ácidos grasos caprílico y cáprico; diglicéridos de ácidos grasos caprílico y cáprico y mezclas de los mismos;
- 15 (c) de aproximadamente 25% a 35% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre succinato de tocoferil polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40-aceite de ricino hidrogenado y polioxil 35 aceite de ricino y mezclas de los mismos;
- 20 (d) de aproximadamente 5% a 10% de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polietilenglicol, etanol, agua y mezclas de los mismos.

43

0483-PCT

RESUMEN

Se describe una composición farmacéutica de un inhibidor de proteasa del virus de la hepatitis C que es adecuada para administración oral a través de una cápsula rellena de líquidos semisólidos y métodos para usar esta composición para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (VHC) y para el tratamiento de una infección por VHC. La composición farmacéutica líquida o semisólida de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más lípidos y tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables.

1/3

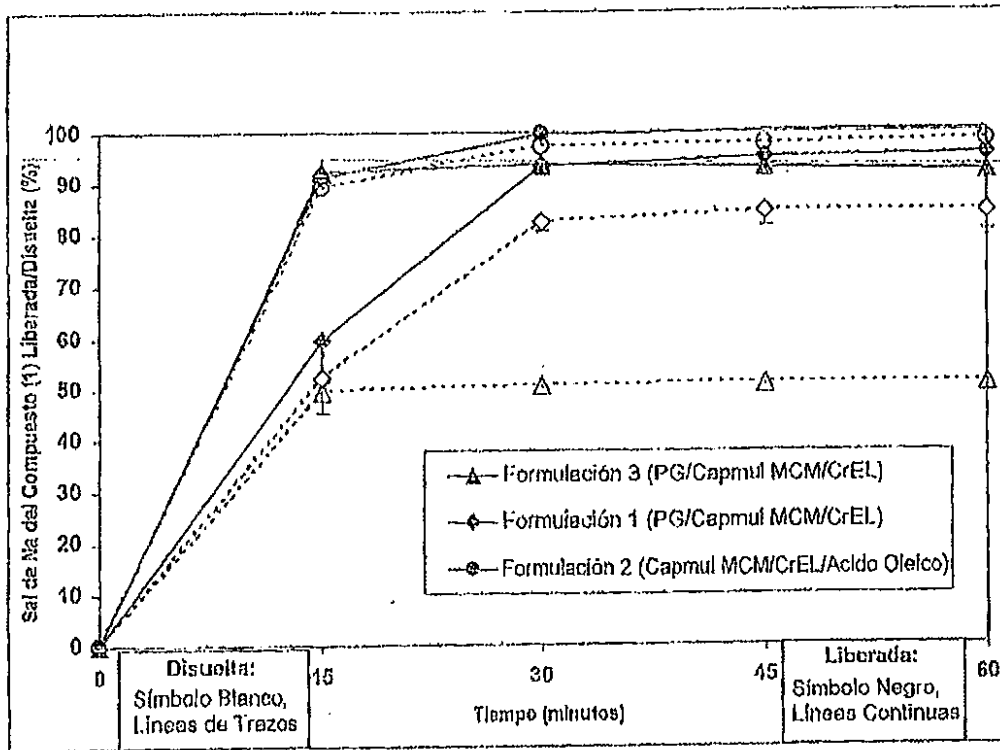


FIG. 1

2/3

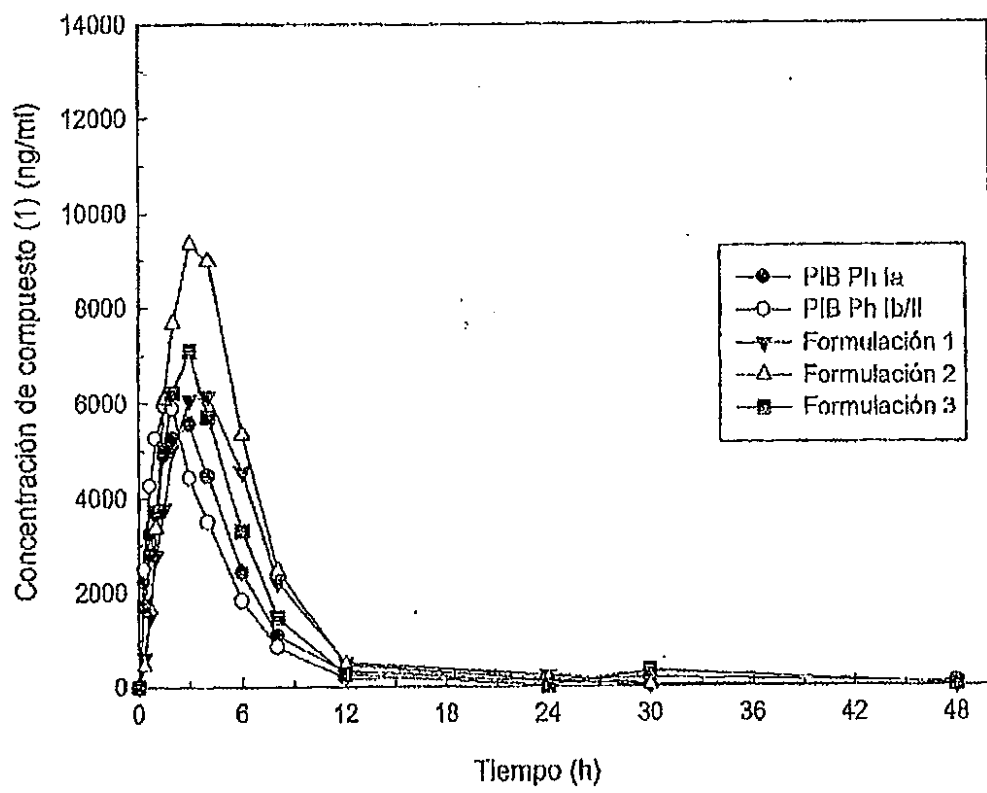


FIG. 2

3/3

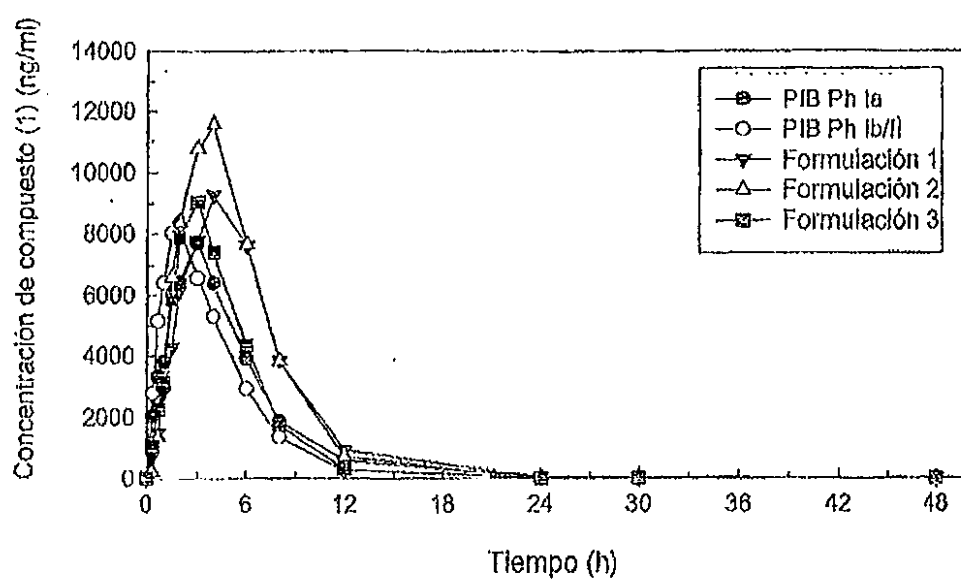


FIG. 3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 09 - 0483 - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/040734	International filing date (day/month/year) 01/07/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/07/2009
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

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

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

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

1. Basis of the report

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

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/040734

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/107 A61K9/48 A61K31/427 A61K47/10 A61K47/12
A61K47/14 A61K47/44

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/020503 A1 (LLINAS-BRUNET MONTSE [CA] ET AL) 27 January 2005 (2005-01-27) cited in the application column 20, line 21 - line 51 compound #1055; column 123 claim 36	1-12
A	US 2004/033959 A1 (CHEN SHIRLYNN [US] ET AL) 19 February 2004 (2004-02-19) cited in the application paragraph [0134] - paragraph [0192]	1-12

☐

Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 October 2011

Date of mailing of the international search report

25/10/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Palma, Vera

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/040734

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005020503	A1	27-01-2005	AT 378334 T 15-11-2007
		AU 2004240704 A1	02-12-2004
		BR P10410456 A	06-06-2006
		CA 2522577 A1	02-12-2004
		WO 2004103996 A1	02-12-2004
		CL 11612004 A1	08-04-2005
		CN 1791599 A	21-06-2006
		CO 5630024 A2	28-04-2006
		DE 602004010137 T2	11-09-2008
		DK 1654261 T3	14-01-2008
		EC SP056181 A	19-04-2006
		EP 1654261 A1	10-05-2006
		ES 2297424 T3	01-05-2008
		HR 20080014 T3	29-02-2008
		JP 4447603 B2	07-04-2010
		JP 2006528937 A	28-12-2006
		JP 2010043129 A	25-02-2010
		KR 20060013671 A	13-02-2006
		MX PA05012545 A	08-02-2006
		NZ 544076 A	30-04-2009
		PE 02042005 A1	04-05-2005
		PT 1654261 E	18-01-2008
		RS P20050871 A	03-08-2007
		UY 28323 A1	31-12-2004
		ZA 200508201 A	28-02-2007

US 2004033959	A1	19-02-2004	NONE



No. 11-181070- -00000-0000

Fecha: 2011-12-29 16:53:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO I

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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