



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-154969- -00000-0000

Fecha: 2012-09-10 16:01:39
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 90

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: COMPOSICIONES SOLIDAS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois
60064, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., 10 SET. 2012

000001

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-154969- -00000-0000 Fecha: 2012-09-10 16:01:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 90
---	--

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de Invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/027511	Fecha 08/03/2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/112558 A2	Fecha 15/09/2011
3	(54) TITULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES SOLIDAS			
4	CLASIFICACION INTERNACIONAL (51) CIP		
5	(71) SOLICITANTE(S) ☐ Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS O RAZON SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACION
ABBOTT LABORATORIES			TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCION		100 Abbott Park Road	No. TELEFONO
CIUDAD		Abbott Park	E-MAIL
DEPARTAMENTO/ESTADO		Illinois 60064	NACIONALIDAD O
PAIS DE RESIDENCIA		ESTADOS UNIDOS	LUGAR DE CONSTITUCION
			ESTADOUNIDENSE
7	(72) INVENTOR(ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. LIEPOLD		Bernd	ALEMANA
2. ROSENBLATT		Karin	ALEMANA
3. HÖLIG		Peter	ESTADOUNIDENSE
4. GOKHALE		Rajeev	ESTADOUNIDENSE
5. PRASAD		Leena	ESTADOUNIDENSE
6. MILLER		Jonathan	ESTADOUNIDENSE
DIRECCION DE CORREO ELECTRONICO:			
8	DATOS INVENTOR(ES)		
PAIS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCION
1. ALEMANIA		29221 Dossenheim	Birkenweg 44
2. ALEMANIA		68163 Mannheim	Eichelbergstrasse 17
3. ALEMANIA		63607 Waechtersbach	Hopfengarten 11
4. ESTADOS UNIDOS	IL 60048	Libertyville	2250 Hanlong Road
5. ESTADOS UNIDOS	IL 60608	Chicago	2309 W 21st Street, Unit 2
6. ESTADOS UNIDOS	IL 60046	Lindenhurst	1228 Meade Drive
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o demás inventores se indican en una hoja a continuación			
9	(74) ☐ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACION	
CASTELLANOS ABONDANO	MARGARITA	C.C. 39.779.654 T.P. 70.819	
DIRECCION	Calle 94A No. 7A-09		No. TELEFONO 7560770
CIUDAD	BOGOTA		E-MAIL info@castellanosyco.co
PAIS	COLOMBIA		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
1. 2. 3.	(33) PAIS DE ORIGEN ESTADOS UNIDOS	CODIGO PAIS US	(31) NUMERO 61/339.964	(32) FECHA (AAA/MM/DD) 2010/03/10
11	DECLARACION SOBRE USO DE RECURSOS GENETICOS O BIOLOGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCION DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas		Entidades sin animo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.		☐ Copia de registro vigente en Cámara de Comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar.
14	AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deber ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRONICO	N° 12-	12-	Fecha: Sept.10,2012
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
Margarita Castellanos Abondano MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO - APODERADO 10 SET. 2012				
16	ORDEN Y RELACION DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en Castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 41		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° de reivindicaciones: 20		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° de folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☐ Arte final 12 x 12		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		



HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACION			
☒ Patente de Invención		FECHA DE PRESENTACION			
☐ Patente de Modelo de Utilidad					
4	(71) SOLICITANTE(S)				
2. 3. 4.	APELLIDOS O RAZON SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACION	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE				
2. 3. 4.	PAIS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCION	
2. 3. 4.	TELEFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD	
6	(72) INVENTOR(ES)				
7. 8. 9. 10. 11. 12.	APELLIDOS SCHMITT MORRIS		NOMBRE Eric, A. John, B.		NACIONALIDAD ESTADOUNIDENSE ESTADOUNIDENSE
7	DATOS INVENTOR(ES)				
7. 8. 9. 10. 11. 12.	DIRECCION 319 Evergreen Court 1451 Churchill Lane		CIUDAD Libertyville Grayslake	DEPARTAMENTO/ESTADO IL 60048 IL 60030	PAIS RESIDENCIA ESTADOS UNIDOS ESTADOS UNIDOS
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD				
4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.	(33) PAIS DE ORIGEN	CODIGO PAIS	(31) NUMERO	(32) FECHA (AAA/MM/DD)	

COLOMBIA

PODER

El (los)

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
E.U.A.

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy **19 de Noviembre de 2008**

en **Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

por **ABBOTT LABORATORIES**
(firma ilegible) Paul D. Yasger
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

ABBOTT LABORATORIES

Of

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a.** attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters ~~they~~ may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this **19** day of November, 2008

in **Abbott Park, Illinois, USA 60064**

by **Paul D. Yasger**, Assistant Secretary, DVP, Associate General Counsel
(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

** Abbott at its sole discretion*

000005

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 19 de Nov. del año 2008
compareció (eron) personalmente
Paul D. Yasger

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada
ABBOTT LABORATORIES

Certifico :

a) Que **ABBOTT LABORATORIES**

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de Estados Unidos de
América

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

**100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA**

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. **Paul D. Yasger**

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

(Ciudad) **Abbott Park**

(Estado) **Illinois**

Hoy 19 del **Noviembre** de 2008

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 19 day of November of 2008
personally appeared Paul D. Yasger,
whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT LABORATORIES

I certify:

a) That **ABBOTT LABORATORIES**

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of United States of
America

b) That the domicile of said Corporation/Company is

**100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA**

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

d) That Mr. Paul D. Yasger

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them*: Appointment
of Corporate Officer dated March 6, 2008 and signed by Mile
D. White, Chairman of the Board and Chief Executive Office of
Abbott Laboratories

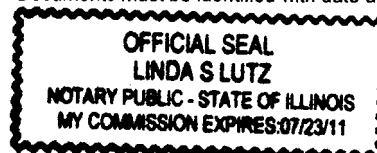
(City) **Abbott Park**

(State) **Illinois**

this 19th day of November of the year 2008

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin



CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by LINDA S LUTZ

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHENRY COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. S08DL14032

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



-----TRADUCCION OFICIAL No. 081205-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público – Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

Mi comisión vence 07/23/11

ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA S. LUTZ

3. actuando en su calidad de Notario Público, Condado de McHenry

4. lleva el sello del Estado de Illinois



CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois
6. El día 26 de Noviembre de 2008
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S08DL14032
9. Sello
10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE

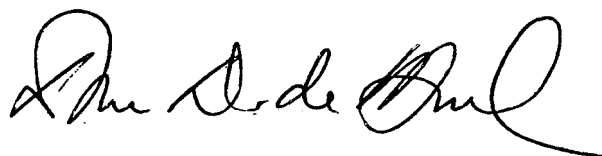
Secretario de Estado

Estado de Illinois

(Sello en oblea dorada)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2008-DIC 17 P 12:14

854400

ARC
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Don Roque
SE EN EL
SOLAMENTE SE EMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

12644754

1/4

600000

000010

* * * COMMUNICATION RESULT REPORT (SEP. 7. 2012 3:26PM) * * *

FAX HEADER 1: 617-227-4420
FAX HEADER 2:

TRANSMITTED/STORED : SEP. 7. 2012 3:12PM
FILE MODE OPTION

ADDRESS

RESULT

PAGE

5084 MEMORY TX

G3

0041223388270

OK

3/3

REASON FOR ERROR
E-1) HANG UP OR LINE FAULT
E-2) NO ANSWER
E-3) MAIL SIZE OVER

E-2) BUSY
E-4) NO FACSIMILE CONNECTION

Docket: 85809WO(304313)

THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO PCT RECEIVING OFFICE
UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY

In re Application of:

ABBOTT LABORATORIES

Int'l Appln. No.:

PCT/US2011/027511

Int'l Filing Date:

8 March 2011

For:

SOLID COMPOSITIONS

REQUEST UNDER RULE 92bis

Facsimile: 011.41.22.338.82.70
The International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Dear Sirs:

Pursuant to Rule 92bis, Applicants respectfully request that applicant Enanta Pharmaceuticals, Inc. be removed from the application.

Please DELETE the applicant:

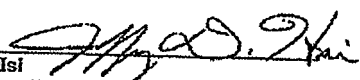
ENANTA PHARMACEUTICALS INC.
500 Arsenal Street
Watertown, Massachusetts 02472
UNITED STATES OF AMERICA
Citizenship: United States

Applicants request that Enanta Pharmaceuticals Inc. be removed from the record of the above-identified PCT application. Copies of Power of Attorney documents executed by authorized officers of the previous co-Applicants Enanta Pharmaceuticals Inc. and Abbott Laboratories are enclosed.

If any other information is required in this matter, the International Bureau is requested to contact the undersigned agent at the below-listed telephone number.

Respectfully submitted,

7 September 2012


Jeffrey D. Hsi
Agent for Applicant(s)
(Registration No. 40,024)
EDWARDS WILDMAN PALMER LLP
P.O. Box 55874
Boston, MA 02205 (USA)
FAX: (617) 227-4420

America 17(03379.1

Docket: 85809WO(304313)

THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO PCT RECEIVING OFFICE
UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY

In re Application of: ABBOTT LABORATORIES
Int'l Appln. No.: PCT/US2011/027511
Int'l Filing Date: 8 March 2011
For: SOLID COMPOSITIONS
REQUEST UNDER RULE 92bis

Facsimile: 011.41.22.338.32.70
The International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Dear Sirs:

Pursuant to Rule 92bis, Applicants respectfully request that applicant Enanta Pharmaceuticals, Inc. be removed from the application.

Please DELETE the applicant:

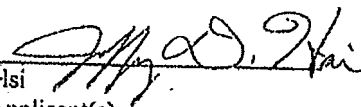
ENANTA PHARMACEUTICALS INC.
500 Arsenal Street
Watertown, Massachusetts 02472
UNITED STATES OF AMERICA
Citizenship: United States

Applicants request that Enanta Pharmaceuticals Inc. be removed from the record of the above-identified PCT application. Copies of Power of Attorney documents executed by authorized officers of the previous co-Applicants Enanta Pharmaceuticals Inc. and Abbott Laboratories are enclosed.

If any other information is required in this matter, the International Bureau is requested to contact the undersigned agent at the below-listed telephone number.

Respectfully submitted,

7 September 2012


Jeffrey D. Hsi
Agent for Applicant(s)
(Registration No. 40,024)
EDWARDS WILDMAN PALMER LLP
P.O. Box 55874
Boston, MA 02205 (USA)
FAX: (617) 227-4420

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Name should be indicated as they appear in the Request Form (PCT/RO/101)):

Abbott Laboratories
100 Abbott Park Road, 032G/AP6A-1
Abbott Park, IL 60064-6008
United States of America

hereby appoints (appoint) the following person as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address

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

James E. Armstrong, IV, 42,266; James V. Behmke, 51,448; Christopher J. Capelli, 38,405; George N. Chaclos, 46,608; Eibert Chiang, Ph.D., 60,325; David G. Conlin, 27,026; Peter F. Corless, 33,860; Adam P. Daniels, 65,681; Amy DeCloux, 54,849; Nicholas J. DiCeglie, Jr., 51,615; Kellie K. DiNapoli, Ph.D., Esq., 61,455; Richard B. Emmons, Ph.D., 68,216; Brian M. Galt, 44,691; Howard M. Gitten, 32,138; David I. Greenbaum, 46,739; Jeffrey D. Hsi, 40,024; Melissa Hunter-Ensor, Ph.D., Esq., 55,289; Steven M. Jensen, 42,693; Joshua L. Jones, 57,044; Kongsik Kim, 63,657; S. Peter Konzel, 53,152; Edmund Koundakjian, Ph.D., 65,576; Barry Kramer, 20,622; Jason LaBerteaux, 65,724; Brian R. Landry, 62,074; Peter C. Lauro, Esq., 32,360; Stephen D. LeBarron, 62,479; Ralph A. Loren, 29,325; Peter J. Manso, 32,264; Brian Matross, 64,035; Paul McGinley, 55,443; Brian P. Murphy, 34,985; * Daniel P. Murphy; George W. Nauner, 26,964; Christine C. O'Day, 38,256; * Yukko Oka; John Olsen, 29,574; Kathryn A. Piffal, Ph.D., Esq., 34,901; Rory J. Radding, 28,749; * Stephen W. Rafferty; Thomas J. Ring, 29,971; Douglas S. Rupert, 44,434; Mark D. Russell, 41,281; Philip T. Shannon, 24,278; Andrew V. Shyjan, Ph.D., Esq., 61,294; David J. Silvia, 49,036; Gregory Smith, 43,136; Elizabeth Spar, 45,123; Lisa Swiszc, 44,368; David A. Tucker, 27,840; David Weild, III, 21,094; Kathleen Williams, Ph.D., 34,380; Scott D. Wofsy, 35,413; and Weiying Yang, 61,637

EDWARDS WILDMAN PALMER LLP
P.O. Box 55874
Boston, Massachusetts 02205
United States of America

to represent the undersigned before ☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the Authority specified for supplementary search:
(please indicate the Authority(ies) specified for supplementary search)
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention: SOLID COMPOSITIONS

Applicant's or agent's file reference: 85809WO(304313)

International application number (if already available): PCT/US2011/027511

filed with the following Office _____ US _____ as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (when there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):

Date:

9/2/12

Print Name

Paul D. Yasger, DVP & Associate General
Counsel, Assistant Secretary

Form PCT/Model of power of attorney (for a given international application) (January 2009)

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the Request Form (PCT/RO/101)):

Enanta Pharmaceuticals, Inc.
500 Arsenal Street
Watertown, Massachusetts 02472
United States of America

hereby appoints (appoint) the following person as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address

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

James E. Armstrong, IV, 42,266; James M. Behmke, 51,448; Christopher J. Capelli, 38,405; George N. Chacras, 46,608; Elbert Chiang, Ph.D., 60,325; David G. Conlin, 27,026; Peter F. Corles, 33,860; Adam P. Daniels, 66,681; Amy DeCloux, 54,849; Nicholas J. DiCeglie, Jr., 51,615; Kellie K. DiNapoli, Ph.D., Esq., 61,455; Richard B. Emmoris, Ph.D., 68,216; Brian M. Gaff, 44,691; Howard M. Gitten, 32,138; David I. Greenbaum, 46,739; Jeffrey D. Hsi, 40,024; Melissa Hunter-Ensor, Ph.D., Esq., 55,289; Steven M. Jensen, 42,693; Joshua L. Jones, 57,044; Kongsik Kim, 63,867; S. Peter Konzel, 53,152; Edmund Koundakjian, Ph.D., 65,576; Barry Kramer, 20,622; Jason LaBerteaux, 65,724; Brian R. Landry, 62,074; Peter C. Lauro, Esq., 32,360; Stephen D. LeBaron, 62,479; Ralph A. Loren, 29,328; Peter J. Manso, 32,264; Brian Matross, 64,035; Paul McGinley, 55,443; Brian P. Murphy, 34,986; * Daniel P. Murphy; George W. Neuner, 26,964; Christine C. O'Day, 38,256; * Yukiko Oka; John Olsen, 29,574; Kathryn A. Piffai, Ph.D., Esq., 34,901; Rory J. Radding, 28,749; * Stephen W. Rafferty; Thomas J. Ring, 29,971; Douglas S. Rupert, 44,434; Mark D. Russett, 41,281; Philip T. Shannon, 24,278; Andrew W. Shyjan, Ph.D., Esq., 61,294; David J. Silvia, 49,036; Gregory Smith, 43,136; Elizabeth Spar, 45,123; Lisa Swiszc, 44,368; David A. Tucker, 27,840; David Weild, III, 21,094; Kathleen Williams, Ph.D., 34,380; Scott D. Woisy, 35,413; and Weiyang Yang, 61,637

EDWARDS WILDMAN PALMER LLP

P.O. Box 55874

Boston, Massachusetts 02205

United States of America

to represent the undersigned before ☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the Authority specified for supplementary search:
(please indicate the Authority(ies) specified for supplementary search)
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention: SOLID COMPOSITIONS

Applicant's or agent's file reference: 85809WO(304313)

International application number (if already available): PCT/US2011/027511

filed with the following Office _____ US _____ as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power);

Date: 9/7/12



Paul Mellett
Authorized signer for Enanta/Abbott

Form PCT/Model of power of attorney (for a given international application) (January 2009)

Traducción no oficial de facsímile enviado el 7 de Septiembre de 2012 ante la OMPI junto con formulario 92Bis en el cual se retira a ENANTA PHARMACEUTICALS INC como co-solicitante de la solicitud PCT/US/2011/027511:

Asunto: 85809WO (304313)

La Oficina Internacional de OMPI oficina receptora del PCT en el marco del tratado de cooperación de patentes

Solicitud de: ABBOTT LABORATORIES

Solicitud internacional No: PCT/US2011/027511

Fecha de presentación internacional: 8 Marzo 2011

Para: Composiciones sólidas

REQUERIMIENTO BAJO LA REGLA 92bis

Facsímile: 011.41.22.338.82.70

La Oficina internacional de OMPI

PCT Oficina receptora

34, ohemin des Colombettes

1211 Geneva 20, Suiza

Estimados señores:

De conformidad con la regla 92bis, los solicitantes respetuosamente solicitan que el solicitante Enanta Pharmaceuticals, Inc sea removido de la solicitud.

Por favor suprimir al solicitante:

ENANTA PHARMACEUTICALS INC

500 Arsenal Street

Watertown, Massachusetts 02472

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

Los solicitantes requieren que Enanta Pharmaceuticals Inc, sea removida del expediente de la solicitud PCT arriba identificada. Copias de los documentos de poder ejecutados por funcionarios autorizados de los solicitantes Enanta Pharmaceuticals Inc y Abbott Laboratories se encuentran adjuntos.

Si cualquier otra información es requerida en este asunto, se requiere a la Oficina Internacional contactar al agente que abajo firma al número de teléfono listado.

Respetuosamente,

7 de septiembre de 2012 (firma ilegible)

Jeffrey D. Hsi

Agente del(los) solicitante(s)

Registro No. 40,024

EDWARDS WILDMAN PALMER LLP

PO BOX 55874

Boston, MA 02205 (USA)

FAX: (617)227-4420

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 September 2011 (15.09.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/112558 A2

PCT

- (51) International Patent Classification: Not classified
- (21) International Application Number:
PCT/US2011/027511
- (22) International Filing Date:
8 March 2011 (08.03.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/339,964 10 March 2010 (10.03.2010) US
- (71) Applicants (*for all designated States except US*): **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, 032G/AP6A-1, Abbott Park, IL 60064-6008 (US). **ENANTA PHARMACEUTICALS INC.** [US/US]; 500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **LIEPOLD, Bernd** [DE/DE]; Birkenweg 44, 29221 Dossenheim (DE). **ROSENBLATT, Karin** [DE/DE]; Eichelbergstrasse 17, 68163 Mannheim (DE). **HÖLIG, Peter** [US/DE]; Hopfengarten 11, 63607 Waechtersbach (DE). **GOKHALE, Rajeev** [US/US]; 2250 Hanlong Road, Libertyville, IL 60048 (US). **PRASAD, Leena** [US/US]; 2309 W 21st Street, Unit 2, Chicago, IL 60608 (US). **MILLER, Jonathan** [US/US]; 1228 Meade Drive, Lindenhurst, IL 60046 (US). **SCHMITT, Eric, A.** [US/US]; 319 Evergreen Court, Libertyville, IL 60048 (US). **MORRIS, John, B.** [US/US]; 1451 Churchill Lane, Grayslake, IL 60030 (US).
- (74) Agents: **HSI, Jeffrey, D.** et al.; Edwards Angell Palmer & Dodge LLP, P.O. Box 55874, Boston, MA 02205 (US).
- (81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, RS, 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: SOLID COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention features solid compositions comprising amorphous Compound I. A solid dispersion of the present invention also contains a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer and a pharmaceutically acceptable surfactant. Compound I may be formulated in an amorphous solid dispersion which comprises a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer and preferably a pharmaceutically acceptable surfactant.

WO 2011/112558 A2

SOLID COMPOSITIONS

RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of U.S. provisional patent application Ser. No. 61/339,964, filed March 10, 2010, the contents of which are incorporated herein in its entirety by reference.

JOINT RESEARCH AGREEMENT

[0002] Inventions described in this application were made by or on behalf of Abbott Laboratories and Enanta Pharmaceuticals, Inc. whom are parties to a joint research agreement, that was in effect on or before the date such inventions were made and such inventions were made as a result of activities undertaken within the scope of the joint research agreement.

FIELD OF THE INVENTION

[0003] The present invention relates to solid compositions comprising anti-HCV compounds and methods of using the same to treat HCV infection.

BACKGROUND

[0004] The hepatitis C virus (HCV) is an RNA virus belonging to the Hepacivirus genus in the Flaviviridae family. The enveloped HCV virion contains a positive stranded RNA genome encoding all known virus-specific proteins in a single, uninterrupted, open reading frame. The open reading frame comprises approximately 9500 nucleotides and encodes a single large polyprotein of about 3000 amino acids. The polyprotein comprises a core protein, envelope proteins E1 and E2, a membrane bound protein p7, and the non-structural proteins NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A and NS5B.

[0005] HCV infection is associated with progressive liver pathology, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Chronic hepatitis C may be treated with peginterferon-alpha in combination with ribavirin. Substantial limitations to efficacy and tolerability remain as many users suffer from side effects, and viral elimination from the body is often inadequate. Therefore, there is a need for new drugs to treat HCV infection.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] The present invention features solid compositions comprising (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide (hereinafter Compound I) or a pharmaceutical acceptable salt thereof. Compound I is a potent HCV inhibitor. The solid compositions of the invention comprise (1) Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) in an amorphous form, (2) a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer, and (3) a pharmaceutically acceptable surfactant.

[0007] In one aspect, the present invention features a solid composition comprising a solid dispersion, wherein the solid dispersion comprises Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) in an amorphous form and a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer, and the solid composition further comprises a pharmaceutically acceptable surfactant. The surfactant can be, without limitation, either formulated in the solid dispersion or separately combined or mixed with the solid dispersion. Preferably, the hydrophilic polymer has a T_g of at least 50 °C. More preferably, the hydrophilic polymer has a T_g of at least 80 °C. Highly preferably, the hydrophilic polymer has a T_g of at least 100 °C. Also preferably, the surfactant has a HLB value of at least 10. Hydrophilic polymers with T_g of at least 25 °C can also be used.

[0008] In one embodiment of this aspect of the invention, the hydrophilic polymer is selected from homopolymer of N-vinyl lactam, copolymer of N-vinyl lactam, cellulose ester, cellulose ether, polyalkylene oxide, polyacrylate, polymethacrylate, polyacrylamide, polyvinyl alcohol, vinyl acetate polymer, oligosaccharide, or polysaccharide. Non-limiting examples of suitable hydrophilic polymers include homopolymer of N-vinyl pyrrolidone, copolymer of N-vinyl pyrrolidone, copolymer of N-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate, copolymer of N-vinyl pyrrolidone and vinyl propionate, polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxyalkylcelluloses, hydroxypropylcellulose, hydroxyalkylalkylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, cellulose phthalate, cellulose succinate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose succinate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, polyethylene oxide, polypropylene oxide, copolymer of ethylene oxide and propylene oxide, methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer, methacrylic acid/methyl methacrylate copolymer, butyl methacrylate/2-dimethylaminoethyl methacrylate copolymer, poly(hydroxyalkyl

acrylate), poly(hydroxyalkyl methacrylate), copolymer of vinyl acetate and crotonic acid, partially hydrolyzed polyvinyl acetate, carrageenan, galactomannan, or xanthan gum.

[0009] In another embodiment of this aspect of the invention, the surfactant is selected from polyoxyethylene castor oil derivatives, mono fatty acid ester of polyoxyethylene sorbitan, polyoxyethylene alkyl ether, polyoxyethylene alkylaryl ether, polyethylene glycol fatty acid ester, alkylene glycol fatty acid mono ester, sucrose fatty acid ester, or sorbitan fatty acid mono ester. Non-limiting examples of suitable surfactants include polyoxyethyleneglycerol triricinoleate or polyoxyl 35 castor oil (Cremophor® EL; BASF Corp.) or polyoxyethyleneglycerol oxystearate such as polyethyleneglycol 40 hydrogenated castor oil (Cremophor® RH 40, also known as polyoxyl 40 hydrogenated castor oil or macrogolglycerol hydroxystearate) or polyethyleneglycol 60 hydrogenated castor oil (Cremophor® RH 60), mono fatty acid ester of polyoxyethylene sorbitan, such as mono fatty acid ester of polyoxyethylene (20) sorbitan, e.g. polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (Tween® 80), polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate (Tween® 60), polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate (Tween® 40) or polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate (Tween® 20), polyoxyethylene (3) lauryl ether, polyoxyethylene (5) cetyl ether, polyoxyethylene (2) stearyl ether, polyoxyethylene (5) stearyl ether, polyoxyethylene (2) nonylphenyl ether, polyoxyethylene (3) nonylphenyl ether, polyoxyethylene (4) nonylphenyl ether, polyoxyethylene (3) octylphenyl ether, PEG-200 monolaurate, PEG-200 dilaurate, PEG-300 dilaurate, PEG-400 dilaurate, PEG-300 distearate, PEG-300 dioleate, propylene glycol monolaurate, sucrose monostearate, sucrose distearate, sucrose monolaurate, sucrose dilaurate, sorbitan mono laurate, sorbitan monooleate, sorbitan monopalmitate, or sorbitan stearate.

[0010] In yet another embodiment, the solid dispersion is an amorphous solid dispersion. In still another embodiment, the solid dispersion is an amorphous solid dispersion which comprises Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), the hydrophilic polymer, and the surfactant. In a further embodiment, the solid dispersion is a solid solution comprising Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and the hydrophilic polymer. In yet another embodiment, the solid dispersion is a solid solution comprising Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), the hydrophilic polymer and the surfactant.

[0011] In yet another embodiment of this aspect of the invention, the hydrophilic polymer is a homopolymer or copolymer of N-vinyl pyrrolidone. Preferably, the hydrophilic polymer is copovidone.

[0012] In still another embodiment, the surfactant is propylene glycol laurate (e.g., lauroglycol FCC from Gattefosse). The solid composition may further comprise another pharmaceutically acceptable surfactant such as D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (vitamin E TPGS).

[0013] In still yet another embodiment, the surfactant is a polysorbate. Preferably, the surfactant is polysorbate 80 (Tween 80).

[0014] In yet another embodiment, a solid composition of the invention comprises an amorphous solid dispersion or a solid solution which comprises Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), copovidone, and a surfactant selected from polysorbate (preferably polysorbate 80), vitamin E TPGS or a combination of vitamin E TPGS and propylene glycol laurate (e.g., lauroglycol FCC).

[0015] A solid composition of the present invention may further include ritonavir, preferably a solid dispersion of ritonavir. Ritonavir and Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) may be formulated in the same solid dispersion or solid solution; they may be also formulated in different solid dispersions or solid solutions.

[0016] In another aspect, the present invention features processes of making a solid composition of the present invention. In one embodiment, the process comprises drying a solvent in a liquid solution, wherein said solution comprises: (1) Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (2) a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer; and optionally (3) a pharmaceutically acceptable surfactant. The drying process can be carried out using any suitable solvent evaporation techniques including but not limited to spray-drying techniques.

[0017] In another embodiment, the process comprises solidifying a melt which comprises: (1) Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (2) a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer; and optionally (3) a pharmaceutically acceptable surfactant.

[0018] A solid composition of the invention may also contain other additives or ingredients, such as coloring agents, flavoring agents, lubricants or preservatives. A solid composition of the invention can be prepared into any suitable dosage forms, such as capsule, dragee, granule, powder, or tablet.

[0019] A solid composition of the invention may further comprise another anti-HCV agent, for example, an agent selected from HCV helicase inhibitors, HCV polymerase inhibitors, HCV protease inhibitors, HCV NS5A inhibitors, CD81 inhibitors, cyclophilin inhibitors, or internal ribosome entry site (IRES) inhibitors.

[0020] The present invention further features methods of using a solid composition of the present invention to treat HCV infection. The methods comprise administering a solid composition of the present invention to a patient in need thereof, thereby reducing the blood or tissue level of HCV virus in the patient.

[0021] Other features, objects, and advantages of the present invention are apparent in the detailed description that follows. It should be understood, however, that the detailed description, while indicating preferred embodiments of the invention, are given by way of illustration only, not limitation. Various changes and modifications within the scope of the invention will become apparent to those skilled in the art from the detailed description.

DETAILED DESCRIPTION

[0022] The present invention features solid compositions comprising amorphous Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer, and a pharmaceutically acceptable surfactant. Compound I has low aqueous solubility, and its *in vivo* absorption is expected to be dissolution-rate limited. Formulating Compound I in an amorphous form can increase the inherent drug solubility and dissolution rate, thereby enhancing the bioavailability of the compound. A solid composition of the invention can also include ritonavir. Ritonavir is a potent inhibitor of cytochrome P450 3A4 enzyme (CYP3A4), and CYP3A4 is believed to be involved in the metabolism of Compound I. Therefore, co-administering Compound I with ritonavir can reduce the metabolism of Compound I, thereby improving the bioavailability of Compound I.

[0023] A non-limiting way to form an amorphous form of Compound I or a combination of Compound I and ritonavir is through the formation of solid dispersions with a polymeric carrier. The presence of hydrophilic polymer(s) and surfactant(s), as well as the dispersion of Compound I in an amorphous form in a matrix containing the polymer(s), can significantly enhance the dissolution rate of the poorly soluble Compound I. In many cases, a solid dispersion formulation can also effectively maintain Compound I in its supersaturation state to allow for better absorption.

[0024] As used herein, the term "solid dispersion" defines a system in a solid state (as opposed to a liquid or gaseous state) comprising at least two components, wherein one component is dispersed throughout the other component or components. For example, an active ingredient or a combination of active ingredients can be dispersed in a matrix comprised of a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer(s) and a pharmaceutically acceptable surfactant(s). The term "solid dispersion" encompasses systems having small

particles of one phase dispersed in another phase. These particles are often of less than 400 μm in size, such as less than 100, 10, or 1 μm in size. When a solid dispersion of the components is such that the system is chemically and physically uniform or homogenous throughout or consists of one phase (as defined in thermodynamics), such a solid dispersion is called a "solid solution." A glassy solution is a solid solution in which a solute is dissolved in a glassy solvent.

[0025] The term " AUC_{∞} " refers to the area under the plasma concentration time curve (AUC) extrapolated to infinity.

[0026] The terms "weight percent" or "percent by weight" or "% by weight" or "wt %" denote the weight of an individual component in a composition or mixture as a percentage of the weight of the composition or mixture.

[0027] In one aspect, the present invention features a solid composition comprising Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) in an amorphous form, a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer, and a pharmaceutically acceptable surfactant. The Compound I (or the salt thereof) and the polymer are formulated in a solid dispersion. The surfactant may also be formulated in the same solid dispersion; or the surfactant can be separately combined or mixed with the solid dispersion.

[0028] In one embodiment, a solid composition of the invention comprises an amorphous solid dispersion which comprises Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer and a pharmaceutically acceptable surfactant. In another embodiment, a solid composition of the invention comprises a solid solution which comprises Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer. In still another embodiment, a solid composition of the invention comprises a solid solution which comprises Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer and a pharmaceutically acceptable surfactant. In yet another embodiment, a solid composition of the invention comprises a glassy solution which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer. In a further embodiment, a solid composition of the invention comprises a glassy solution which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer and a pharmaceutically acceptable surfactant.

[0029] A solid composition of the invention can further comprise a solid dispersion of ritonavir. Preferably, the solid composition comprises a solid solution of ritonavir. More

preferably, the solid composition comprises a glassy solution of ritonavir. Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and ritonavir can be formulated in the same solid dispersion or solid solution. They may also be formulated in separate solid dispersions or solid solutions, which can then be combined or mixed to form a solid composition of the present invention.

[0030] In yet another embodiment, a solid composition of the invention comprises an amorphous solid dispersion which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), ritonavir and a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer. In another embodiment, a solid composition of the invention comprises an amorphous solid dispersion which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), ritonavir, a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer and a pharmaceutically acceptable surfactant. In still another embodiment, a solid composition of the invention comprises a solid solution which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), ritonavir and a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer. In still yet another embodiment, a solid composition of the invention comprises a solid solution which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), ritonavir, a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer and a pharmaceutically acceptable surfactant.

[0031] In yet another embodiment, a solid composition of the invention comprises a first amorphous solid dispersion which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer, and a second amorphous solid dispersion comprising ritonavir. In another embodiment, a solid composition of the invention comprises a first amorphous solid dispersion which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer and a pharmaceutically acceptable surfactant, and a second amorphous solid dispersion comprising ritonavir. In still another embodiment, a solid composition of the invention comprises a first solid solution which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer, and a second solid solution comprising ritonavir. In another embodiment, a solid composition of the invention comprises a first solid solution which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer and a pharmaceutically acceptable surfactant, and a second solid solution comprising ritonavir.

[0032] Preferably, a solid dispersion or solid solution that contains ritonavir also includes a pharmaceutically acceptable surfactant to improve the dissolution and/or bioavailability of ritonavir.

[0033] The weight ratio of Compound I over ritonavir in a solid composition of the invention may range, without limitation, from 1:1 to 5: 1. Preferably, the weight ratio of Compound I over ritonavir is 2:1, 3:1, or 4:1.

[0034] A solid composition of the invention can contain, for example, from 1 to 50% by weight of Compound I. For instance, a solid composition of the invention can contain from 5 to 30% by weight of Compound I. Preferably, a solid composition of the invention contains from 10 to 25% by weight of Compound I.

[0035] A solid dispersion of the invention may contain at least 30% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer or a combination of such hydrophilic polymers. Preferably, the solid dispersion contains at least 40% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer or a combination of such hydrophilic polymers. More preferably, the solid dispersion contains at least 50% (including, e.g., at least 60%, 70% or 80%) by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer or a combination of such polymers. A solid dispersion of the invention may also contain at least 1% by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant or a combination of such surfactants. Preferably, the solid dispersion contains at least 2% by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant or a combination of such surfactants. More preferably, the solid dispersion contains from 4% to 20% by weight of the surfactant(s), such as from 5% to 10% by weight of the surfactant(s).

[0036] In one embodiment, a solid dispersion of the invention comprises at least 30% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer or a combination of such polymers, and at least 1% by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant or a combination of such surfactants. In another embodiment, a solid dispersion of the invention comprises at least 50% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer or a combination of such polymers, and from 2% to 20% by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant or a combination of such surfactants. In yet another embodiment, a solid dispersion of the invention comprises from 50% to 90% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer or a combination of such polymers, and from 3% to 15% by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant or a combination of such surfactants. In yet another embodiment, a solid dispersion of the invention comprises from 60% to 80% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer or a combination of such polymers, and from 5% to 10% by weight of a pharmaceutically acceptable surfactant or a combination of such surfactants.

[0037] Preferably, a hydrophilic polymer employed in the present invention has a T_g of at least 50 °C, more preferably at least 60 °C, and highly preferably at least 80 °C including, but not limited to from, 80 °C to 180 °C, or from 100 °C to 150 °C. Methods for determining T_g values of organic polymers are described in INTRODUCTION TO PHYSICAL POLYMER SCIENCE (2nd Edition by L.H. Sperling, published by John Wiley & Sons, Inc., 1992). The T_g value can be calculated as the weighted sum of the T_g values for homopolymers derived from each of the individual monomers, i.e., the polymer $T_g = \sum W_i \cdot X_i$ where W_i is the weight percent of monomer i in the organic polymer, and X_i is the T_g value for the homopolymer derived from monomer i . T_g values for the homopolymers may be taken from POLYMER HANDBOOK (2nd Edition by J. Brandrup and E.H. Immergut, Editors, published by John Wiley & Sons, Inc., 1975). Hydrophilic polymers with a T_g as described above may allow for the preparation of solid dispersions that are mechanically stable and, within ordinary temperature ranges, sufficiently temperature stable so that the solid dispersions may be used as dosage forms without further processing or be compacted to tablets with only a small amount of tableting aids. Hydrophilic polymers having a T_g of below 50°C may also be used.

[0038] Preferably, a hydrophilic polymer employed in the present invention is water-soluble. A solid composition of the present invention can also comprise poorly water-soluble or water-insoluble polymer or polymers, such as cross-linked polymers. A hydrophilic polymer comprised in a solid composition of the present invention preferably has an apparent viscosity, when dissolved at 20 °C in an aqueous solution at 2 % (w/v), of 1 to 5000 mPa.s., and more preferably of 1 to 700 mPa.s, and most preferably of 5 to 100 mPa.s.

[0039] Hydrophilic polymers suitable for use in a solid composition of the invention include, but are not limited to, homopolymers or copolymers of N-vinyl lactams, such as homopolymers or copolymers of N-vinyl pyrrolidone (e.g., polyvinylpyrrolidone (PVP), or copolymers of N-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate or vinyl propionate); cellulose esters or cellulose ethers, such as alkylcelluloses (e.g., methylcellulose or ethylcellulose), hydroxyalkylcelluloses (e.g., hydroxypropylcellulose), hydroxyalkylalkylcelluloses (e.g., hydroxypropylmethylcellulose), and cellulose phthalates or succinates (e.g., cellulose acetate phthalate and hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose succinate, or hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate); high molecular polyalkylene oxides, such as polyethylene oxide, polypropylene oxide, and copolymers of ethylene oxide and propylene oxide; polyacrylates or polymethacrylates, such as methacrylic acid/ethyl

acrylate copolymers, methacrylic acid/methyl methacrylate copolymers, butyl methacrylate/2-dimethylaminoethyl methacrylate copolymers, poly(hydroxyalkyl acrylates), and poly(hydroxyalkyl methacrylates); polyacrylamides; vinyl acetate polymers, such as copolymers of vinyl acetate and crotonic acid, and partially hydrolyzed polyvinyl acetate (also referred to as partially saponified "polyvinyl alcohol"); polyvinyl alcohol; oligo- or polysaccharides, such as carrageenans, galactomannans, and xanthan gum; polyhydroxyalkylacrylates; polyhydroxyalkyl-methacrylates; copolymers of methyl methacrylate and acrylic acid; polyethylene glycols (PEGs); or any mixture thereof.

[0040] Non-limiting examples of preferred hydrophilic polymers for the invention include polyvinylpyrrolidone (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, HPMC acetate succinate (AS) LF, HPMC AS MF, HPMC AS HF, HPMC AS LG, HPMC AS MG, HPMC AS HG, HPMC phthalate (P) 50, HPMC P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, copovidone (vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer 60/40), polyvinyl acetate, methacrylate/methacrylic acid copolymer (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, polyethylene glycol (PEG) 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, poloxamer 124, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338, and poloxamer 407.

[0041] Of these, homopolymers or copolymers of N-vinyl pyrrolidone, such as copolymers of N-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate, are preferred. A non-limiting example of a preferred polymer is a copolymer of 60 % by weight of N-vinyl pyrrolidone and 40 % by weight of vinyl acetate. Other preferred polymers include, without limitation, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, also known as hypromellose in USP), such as hydroxypropyl methylcellulose grade E5 (HPMC-E5); and hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMC-AS).

[0042] A pharmaceutically acceptable surfactant employed in the present invention is preferably a non-ionic surfactant. More preferably, a solid composition of the present invention comprises a pharmaceutically acceptable surfactant having an HLB value of at least 10. A solid composition of the present invention can also include a mixture of pharmaceutically acceptable surfactants, with at least one surfactant having an HLB value of no less than 10 and at least another surfactant having an HLB value of below 10. In one example, each surfactant comprised in a solid composition of the invention has an HLB value of at least 10. In another example, each surfactant comprised in a solid composition of the invention has an HLB value of below 10. In yet another example, a solid composition of the

present invention includes at least two pharmaceutically acceptable surfactants, one having an HLB value of at least 10 and the other having an HLB value of below 10. The HLB system (Fiedler, H.B., *ENCYCLOPEDIA OF EXCIPIENTS*, 5th ed., Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) attributes numeric values to surfactants, with lipophilic substances receiving lower HLB values and hydrophilic substances receiving higher HLB values.

[0043] Non-limiting examples of pharmaceutically acceptable surfactants that are suitable for the present invention include polyoxyethylene castor oil derivatives, e.g. polyoxyethyleneglycerol triricinoleate or polyoxyl 35 castor oil (Cremophor® EL; BASF Corp.) or polyoxyethyleneglycerol oxystearate such as polyethyleneglycol 40 hydrogenated castor oil (Cremophor® RH 40, also known as polyoxyl 40 hydrogenated castor oil or macrogolglycerol hydroxystearate) or polyethyleneglycol 60 hydrogenated castor oil (Cremophor® RH 60); or a mono fatty acid ester of polyoxyethylene sorbitan, such as a mono fatty acid ester of polyoxyethylene (20) sorbitan, e.g. polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (Tween® 80), polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate (Tween® 60), polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate (Tween® 40), or polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate (Tween® 20). Other non-limiting examples of suitable surfactants include polyoxyethylene alkyl ethers, e.g. polyoxyethylene (3) lauryl ether, polyoxyethylene (5) cetyl ether, polyoxyethylene (2) stearyl ether, polyoxyethylene (5) stearyl ether; polyoxyethylene alkylaryl ethers, e.g. polyoxyethylene (2) nonylphenyl ether, polyoxyethylene (3) nonylphenyl ether, polyoxyethylene (4) nonylphenyl ether, polyoxyethylene (3) octylphenyl ether; polyethylene glycol fatty acid esters, e.g. PEG-200 monolaurate, PEG-200 dilaurate, PEG-300 dilaurate, PEG-400 dilaurate, PEG-300 distearate, PEG-300 dioleate; alkylene glycol fatty acid mono esters, e.g. propylene glycol monolaurate (Lauroglycol®); sucrose fatty acid esters, e.g. sucrose monostearate, sucrose distearate, sucrose monolaurate, sucrose dilaurate; sorbitan fatty acid mono esters such as sorbitan mono laurate (Span® 20), sorbitan monooleate, sorbitan monopalmitate (Span® 40), or sorbitan stearate. Other suitable surfactants include, but are not limited to, block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide, also known as polyoxyethylene polyoxypropylene block copolymers or polyoxyethylene polypropyleneglycol, such as Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, or Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.). As described above, a mixture of surfactants can be used in a solid composition of the present invention.

[0044] Non-limiting examples of preferred surfactants for the invention include to polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, Cremophor RH 40,

Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (vitamin E TPGS), propylene glycol laurate, sodium lauryl sulfate, and sorbitan monolaurate.

[0045] In one embodiment, a solid composition of the present invention comprises an amorphous solid dispersion or a solid solution which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer. The solid composition also includes a pharmaceutically acceptable surfactant which preferably is formulated in the amorphous solid dispersion or solid solution. The hydrophilic polymer can be selected, for example, from the group consisting of homopolymer of N-vinyl lactam, copolymer of N-vinyl lactam, cellulose ester, cellulose ether, polyalkylene oxide, polyacrylate, polymethacrylate, polyacrylamide, polyvinyl alcohol, vinyl acetate polymer, oligosaccharide, and polysaccharide. As a non-limiting example, the hydrophilic polymer is selected from the group consisting of homopolymer of N-vinyl pyrrolidone, copolymer of N-vinyl pyrrolidone, copolymer of N-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate, copolymer of N-vinyl pyrrolidone and vinyl propionate, polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxyalkylcelluloses, hydroxypropylcellulose, hydroxyalkylalkylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, cellulose phthalate, cellulose succinate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose succinate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, polyethylene oxide, polypropylene oxide, copolymer of ethylene oxide and propylene oxide, methacrylic acid/ethyl acrylate copolymer, methacrylic acid/methyl methacrylate copolymer, butyl methacrylate/2-dimethylaminoethyl methacrylate copolymer, poly(hydroxyalkyl acrylate), poly(hydroxyalkyl methacrylate), copolymer of vinyl acetate and crotonic acid, partially hydrolyzed polyvinyl acetate, carrageenan, galactomannan, and xanthan gum. Preferably, the hydrophilic polymer is selected from polyvinylpyrrolidone (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, HPMC acetate succinate (AS) LF, HPMC AS MF, HPMC AS HF, HPMC AS LG, HPMC AS MG, HPMC AS HG, HPMC phthalate (P) 50, HPMC P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, copovidone (vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer 60/40), polyvinyl acetate, methacrylate/methacrylic acid copolymer (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, polyethylene glycol (PEG) 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, poloxamer 124, poloxamer 188, poloxamer 237, poloxamer 338, or poloxamer 407. More preferably, the hydrophilic polymer is selected from homopolymers of vinylpyrrolidone

(e.g., PVP with Fikentscher K values of from 12 to 100, or PVP with Fikentscher K values of from 17 to 30), or copolymers of 30 to 70% by weight of N-vinylpyrrolidone (VP) and 70 to 30% by weight of vinyl acetate (VA) (e.g., a copolymer of 60% by weight VP and 40% by weight VA). The surfactant can be selected, for example, from the group consisting of polyoxyethyleneglycerol triricinoleate or polyoxyl 35 castor oil (Cremophor® EL; BASF Corp.) or polyoxyethyleneglycerol oxystearate, mono fatty acid ester of polyoxyethylene sorbitan, polyoxyethylene alkyl ether, polyoxyethylene alkylaryl ether, polyethylene glycol fatty acid ester, alkylene glycol fatty acid mono ester, sucrose fatty acid ester, and sorbitan fatty acid mono ester. As a non-limited example, the surfactant is selected from the group consisting of polyethylenglycol 40 hydrogenated castor oil (Cremophor® RH 40, also known as polyoxyl 40 hydrogenated castor oil or macrogolglycerol hydroxystearate), polyethylenglycol 60 hydrogenated castor oil (Cremophor® RH 60), a mono fatty acid ester of polyoxyethylene (20) sorbitan (e.g. polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (Tween® 80), polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate (Tween® 60), polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate (Tween® 40), or polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate (Tween® 20)), polyoxyethylene (3) lauryl ether, polyoxyethylene (5) cetyl ether, polyoxyethylene (2) stearyl ether, polyoxyethylene (5) stearyl ether, polyoxyethylene (2) nonylphenyl ether, polyoxyethylene (3) nonylphenyl ether, polyoxyethylene (4) nonylphenyl ether, polyoxyethylene (3) octylphenyl ether, PEG-200 monolaurate, PEG-200 dilaurate, PEG-300 dilaurate, PEG-400 dilaurate, PEG-300 distearate, PEG-300 dioleate, propylene glycol monolaurate, sucrose monostearate, sucrose distearate, sucrose monolaurate, sucrose dilaurate, sorbitan mono laurate, sorbitan monooleate, sorbitan monopalmitate, and sorbitan stearate. Preferably, the surfactant is selected from polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (vitamin E TPGS), propylene glycol laurate, sodium lauryl sulfate, or sorbitan monolaurate. More preferably, the surfactant is selected from Tween (e.g., Tween 80, 60, 40 or 20) or D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate. The solid composition may also comprise an amorphous solid dispersion or solid solution of ritonavir, and preferably, ritonavir and Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) are formulated in the same amorphous solid dispersion or solid solution.

[0046] In another embodiment, a solid composition of the present invention comprises an amorphous solid dispersion or solid solution which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and a homopolymer or copolymer of N-vinyl

pyrrolidone (e.g., copovidone). The solid composition also comprises a pharmaceutically acceptable surfactant (e.g., vitamin E TPGS, or polysorbate such as polysorbate 80), wherein the surfactant preferably is formulated in the amorphous solid dispersion or solid solution. The solid composition may also comprise an amorphous solid dispersion or solid solution of ritonavir, and preferably, ritonavir and Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) are formulated in the same amorphous solid dispersion or solid solution.

[0047] In yet another embodiment, a solid composition of the present invention comprises an amorphous solid dispersion or solid solution which includes Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof), copovidone, and a pharmaceutically acceptable surfactant selected from vitamin E TPGS or polysorbate (e.g., polysorbate 80). The amorphous solid dispersion or solid solution may also include another pharmaceutically acceptable surfactant such as propylene glycol laurate (e.g., lauroglycol FCC). The solid composition may comprise an amorphous solid dispersion or solid solution of ritonavir, and preferably, ritonavir and Compound I (or a pharmaceutically acceptable salt thereof) are formulated in the same amorphous solid dispersion or solid solution.

[0048] A solid dispersion employed in the present invention preferably comprises or consists of a single-phase (defined in thermodynamics) in which the therapeutic agent (e.g., Compound I and/or ritonavir) and the pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer are molecularly dispersed. In such cases, thermal analysis of the solid dispersion using differential scanning calorimetry (DSC) typically shows only one single T_g , and the solid dispersion does not contain any detectable crystalline Compound I or ritonavir as measured by X-ray powder diffraction spectroscopy.

[0049] Compound I can be prepared according to the procedures described in U.S. Patent Application No. 12/584,716, filed September 10, 2009. Boc-2(S)-amino-non-8-eoic acid dicyclohexylamine salt can be suspended in isopropyl acetate, washed several times with an aqueous citric acid solution and then once with water. The washed product, concentrated and then re-diluted in isopropyl acetate, can be reacted with HCl to produce 2(S)-amino-non-8-eoic acid HCl salt. 5-Methyl-2-pyrazinecarboxylic acid, N,N'-disuccinimidyl carbonate, and N,N-dimethylaminopyridine can be dissolved in N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and stirred. 2(S)-Amino-non-8-eoic acid HCl salt is subsequently added, followed by triethylamine, and stirred to produce (S)-2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)non-8-enoic acid, which can be crystallized out by adding HCl followed by water. (2S,4R)-N-Boc-4-hydroxyproline can be reacted with 6-chlorophenanthridine in NMP, in the presence of sodium t-butoxide, to produce (2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(phenanthridin-6-

yloxy)pyrrolidine-2-carboxylic acid. Methyl tertiary butyl ether (MTBE) and water can then be added. The aqueous layer is separated, washed, and then HCl is added, followed by extraction with MTBE. The extracted product can be mixed with diisopropylethylamine (DIPEA) and HATU (CAS # 148893-10-1), and then reacted with (1R,2S)-ethyl-1-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylate tosylate salt in dimethylformide (DMF) and toluene. The reaction produces (2S,4R)-tert-butyl 2-((1R,2S)-1-(ethoxycarbonyl)-2-vinylcyclopropylcarbamoyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-1-carboxylate, which can be extracted with MTBE and washed with HCl, further extracted, washed, dried, and dissolved in 2-propanol.

[0050] HCl can be added to the 2-propanol solution to produce (1R,2S)-ethyl 1-((2S,4R)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate, which can be crystallized out by neutralizing with NaOH. (1R,2S)-ethyl 1-((2S,4R)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate, (S)-2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)non-8-enoic acid, N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarboximide, and N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride can be mixed and stirred in DMF, followed by addition of N,N-dimethylethylene diamine. The reaction produces (1R,2S)-ethyl 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)non-8-enoyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate, which can be dissolved in isopropyl acetate and extracted with aqueous H₃PO₄, and then extracted with aqueous K₂HPO₄. The product can be reacted with di-tert-butyl dicarbonate in the presence of dimethylaminopyridine, followed by extraction with a mixture of a citric acid solution and a sodium chloride solution, to produce (1R,2S)-ethyl 1-((2S,4R)-N-(tert-butoxycarbonyl)-1-((S)-2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)non-8-enoyl)-4-(phenanthridin-6-yloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-2-vinylcyclopropanecarboxylate, which can be subject to ring-closing metathesis in the presence of Zhan Catalyst-1B (Zannan Pharma Ltd., Shanghai, China) in toluene to produce (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-tert-butyl 14a-ethyl 6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a,15(1H)-dicarboxylate. The catalyst can be quenched with imidazole after the reaction.

[0051] The ring-closed product in toluene can be solvent switched to acetonitrile, followed by addition of hydrogen chloride in dioxane and heated to produce (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-ethyl-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate hydrochloride, which can then be isolated, mixed with tetrahydrofuran, water and $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, and then heated and stirred. The reaction mixture can be later cooled, added with aqueous H_3PO_4 , aqueous NaCl and 2-methyl tetrahydrofuran, and the organic layer is separated, washed and filtered. MeCN is added to the concentrated organic layer, heated and cooled, and then diethylamine is added. The slurry is heated and cooled to form (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-Methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxylate diethylamine salt, which can be further washed and dried.

[0052] The diethylamine salt can be mixed with tetrahydrofuran, 2-methyl tetrahydrofuran and aqueous H_3PO_4 . The organic layer is separated, washed with aqueous NaCl , and then concentrated and/or purified. The product can be subsequently mixed with NMP, followed by addition of carbonyldiimidazole (CDI) and then 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). Cyclopropylsulfonamide can be subsequently added. The reaction mixture is stirred for hours. Isopropyl acetate can then be added, followed by aqueous KH_2PO_4 and then aqueous H_3PO_4 . The organic layer can be isolated, washed, and purified to produce Compound I, which can be further dissolved in isopropyl acetate and then the solution is diluted with ethanol. Water can be added to the resulting solution in portion-wise manner with adequate hold-times after each addition to ensure de-super-saturation. Water addition is terminated just as the ternary solvent system becomes bi-phasic due to the partial immiscibility of isopropyl acetate, ethanol, water solvent system. The slurry can be stirred for hours and then the solid is isolated via filtration and drying to produce the crystalline hydrate of Compound I.

[0053] A solid composition of the present invention can further include one or more other anti-HCV agents. These other anti-HCV agents can be, for example, HCV polymerase inhibitors (including nucleoside or non-nucleoside type of polymerase inhibitors), HCV protease inhibitors, HCV helicase inhibitors, CD81 inhibitors, cyclophilin inhibitors, internal ribosome entry site inhibitors, or HCV NS5A inhibitors. Specific examples of these other anti-HCV agents include, but are not limited to, ribavirin, α -interferon, β -interferon, pegylated interferon- α , pegylated interferon-lambda, telaprevir, boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500 (Vertex), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191

(Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche), PSI-7851 (Pharmasset), MK-3281 (Merck), PF-868554 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), and Albuferon (Novartis).

[0054] A solid composition of the present invention preferably is a solid oral dosage form. Common solid oral dosage forms suitable for the present invention include, but are not limited to, capsules, dragees, granules, pills, powders and tablets, with capsules and tablets being preferred. A solid oral dosage form of the present invention can also include other excipients or inert diluents, such as sucrose, lactose or starch. Lubricants, coloring agents, releasing agents, coating agents, sweetening or flavoring agents, buffering agents, preservatives, or antioxidants can also be included in a solid oral dosage form of the present invention.

[0055] A solid composition of the present invention can be prepared by a variety of techniques such as, without limitation, melt-extrusion, spray-drying, co-precipitation, freeze drying, or other solvent evaporation techniques, with melt-extrusion and spray-drying being preferred. The melt-extrusion process typically comprises the steps of preparing a melt which includes the active ingredient(s), the hydrophilic polymer(s) and preferably the surfactant(s), and then cooling the melt until it solidifies. "Melting" means a transition into a liquid or rubbery state in which it is possible for one component to get embedded, preferably homogeneously embedded, in the other component or components. In many cases, the polymer component(s) will melt and the other components including the active ingredient(s) and surfactant(s) will dissolve in the melt thereby forming a solution. Melting usually involves heating above the softening point of the polymer(s). The preparation of the melt can take place in a variety of ways. The mixing of the components can take place before, during or after the formation of the melt. For example, the components can be mixed first and then melted or be simultaneously mixed and melted. The melt can also be homogenized in order to disperse the active ingredient(s) efficiently. In addition, it may be convenient first to melt the polymer(s) and then to mix in and homogenize the active ingredient(s). In one example, all materials except surfactant(s) are blended and fed into an extruder, while the surfactant(s) is molten externally and pumped in during extrusion.

[0056] In another example, the melt comprises Compound I and one or more hydrophilic polymers described above, and the melt temperature is in the range of from 100 to 170 °C, preferably from 120 to 150 °C, and highly preferably from 135 to 140 °C.

[0057] In yet another example, the melt comprises Compound I, ritonavir and one or more hydrophilic polymers described above. The melt can also include a pharmaceutically acceptable surfactant described above.

[0058] In still another example, the melt comprises Compound I, ritonavir, at least another HCV agent described above, and one or more hydrophilic polymers described above. The melt can also include a pharmaceutically acceptable surfactant described above.

[0059] To start a melt-extrusion process, the active ingredient(s) (e.g., Compound I, or a combination of Compound I and ritonavir, or a combination of Compound I, ritonavir and at least another anti-HCV agent) can be employed in their solid forms, such as their respective crystalline forms. The active ingredient(s) can also be employed as a solution or dispersion in a suitable liquid solvent such as alcohols, aliphatic hydrocarbons, esters or, in some cases, liquid carbon dioxide. The solvent can be removed, e.g. evaporated, upon preparation of the melt.

[0060] Various additives can also be included in the melt, for example, flow regulators (e.g., colloidal silica), binders, lubricants, fillers, disintegrants, plasticizers, colorants, or stabilizers (e.g., antioxidants, light stabilizers, radical scavengers, and stabilizers against microbial attack).

[0061] The melting and/or mixing can take place in an apparatus customary for this purpose. Particularly suitable ones are extruders or kneaders. Suitable extruders include single screw extruders, intermeshing screw extruders or multiscrew extruders, preferably twin screw extruders, which can be corotating or counterrotating and, optionally, be equipped with kneading disks. It will be appreciated that the working temperatures will be determined by the kind of extruder or the kind of configuration within the extruder that is used. Part of the energy needed to melt, mix and dissolve the components in the extruder can be provided by heating elements. However, the friction and shearing of the material in the extruder may also provide a substantial amount of energy to the mixture and aid in the formation of a homogeneous melt of the components.

[0062] The melt can range from thin to pasty to viscous. Shaping of the extrudate can be conveniently carried out by a calender with two counter-rotating rollers with mutually matching depressions on their surface. The extrudate can be cooled and allow to solidify. The extrudate can also be cut into pieces, either before (hot-cut) or after solidification (cold-cut).

[0063] The solidified extrusion product can be further milled, ground or otherwise reduced to granules. The solidified extrudate, as well as each granule produced, comprises a

solid dispersion, preferably a solid solution, of the active ingredient(s) in a matrix comprised of the hydrophilic polymer(s) and optionally the pharmaceutically acceptable surfactant(s). Where the granules do not contain any surfactant, a pharmaceutically acceptable surfactant described above can be added to and blended with the granules. The extrusion product can also be blended with other active ingredient(s) and/or additive(s) before being milled or ground to granules. The granules can be further processed into suitable solid oral dosage forms.

[0064] In one example, copovidone and one or more surfactants are mixed and granulated, followed by the addition of aerosil, Compound I and ritonavir. The mixture is then milled. The weight ratio of Compound I over ritonavir can range, for example, from 1:1 to 5:1, such as 1:1, 2:1 or 4:1. For instance, the mixture can contain 10% Compound I and 5% ritonavir by weight. For another instance, the mixture can contain 15% Compound I and 7.5% ritonavir by weight. The mixture is then subject to extrusion, and the extrudate thus produced can be milled and sieved for further processing to make capsules or tablets. Surfactant(s) employed in this example can also be added through liquid dosing during extrusion.

[0065] In another example, copovidone and one or more surfactants are mixed and granulated, following by the addition of aerosil and Compound I. The mixture, which may contain for example 15% by weight of Compound I, is then milled and extruded. The extrudate thus produced can be further milled and sieved. Ritonavir extrudate can be similarly prepared. Compound I extrudate can be blended with ritonavir extrudate and then co-compressed to make tablets. Preferably, the weight ratio of Compound I over ritonavir in the blend can range, without limitation, from 1:1 to 1:5, such as 1:1, 2:1 or 4:1.

[0066] The approach of solvent evaporation, via spray-drying, provides the advantage of allowing for processability at lower temperatures, if needed, and allows for other modifications to the process in order to further improve powder properties. The spray-dried powder can then be formulated further, if needed, and final drug product is flexible with regards to whether capsule, tablet and/or co-formulation with ritonavir is desired.

[0067] Exemplary spray-drying processes and spray-drying equipment are described in K. Masters, SPRAY DRYING HANDBOOK (Halstead Press, New York, 4th ed., 1985). Non-limiting examples of spray-drying devices that are suitable for the present invention include spray dryers manufactured by Niro Inc. or GEA Process Engineering Inc., Buchi Labortechnik AG, and Spray Drying Systems, Inc. A spray-drying process generally involves breaking up a liquid mixture into small droplets and rapidly removing solvent from

the droplets in a container (spray drying apparatus) where there is a strong driving force for evaporation of solvent from the droplets. Atomization techniques include, for example, two-fluid or pressure nozzles, or rotary atomizers. The strong driving force for solvent evaporation can be provided, for example, by maintaining the partial pressure of solvent in the spray drying apparatus well below the vapor pressure of the solvent at the temperatures of the drying droplets. This may be accomplished by either (1) maintaining the pressure in the spray drying apparatus at a partial vacuum; (2) mixing the liquid droplets with a warm drying gas (e.g., heated nitrogen); or (3) both.

[0068] The temperature and flow rate of the drying gas, as well as the spray dryer design, can be selected so that the droplets are dry enough by the time they reach the wall of the apparatus. This help to ensure that the dried droplets are essentially solid and can form a fine powder and do not stick to the apparatus wall. The spray-dried product can be collected by removing the material manually, pneumatically, mechanically or by other suitable means. The actual length of time to achieve the preferred level of dryness depends on the size of the droplets, the formulation, and spray dryer operation. Following the solidification, the solid powder may stay in the spray drying chamber for additional time (e.g., 5-60 seconds) to further evaporate solvent from the solid powder. The final solvent content in the solid dispersion as it exits the dryer is preferably at a sufficiently low level so as to improve the stability of the final product. For instance, the residual solvent content of the spray-dried powder can be less than 2% by weight. Highly preferably, the residual solvent content is within the limits set forth in the International Conference on Harmonization (ICH) Guidelines. In addition, it may be useful to subject the spray-dried composition to further drying to lower the residual solvent to even lower levels. Methods to further lower solvent levels include, but are not limited to, fluid bed drying, infra-red drying, tumble drying, vacuum drying, and combinations of these and other processes.

[0069] Like the solid extrudate described above, the spray dried product contains a solid dispersion, preferably a solid solution, of the active ingredient(s) in a matrix comprised of the hydrophilic polymer(s) and optionally the pharmaceutically acceptable surfactant(s). Where the spray dried product does not contain any surfactant, a pharmaceutically acceptable surfactant described above can be added to and blended with the spray-dried product before further processing.

[0070] Before feeding into a spray dryer, the active ingredient(s) (e.g., Compound I, or a combination of Compound I and ritonavir, or a combination of Compound I, ritonavir and at least another anti-HCV agent), the hydrophilic polymer(s), as well as other optional

active ingredients or excipients such as the pharmaceutically acceptable surfactant(s), can be dissolved in a solvent. Suitable solvents include, but are not limited to, alkanols (e.g., methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol or mixtures thereof), acetone, acetone/water, alkanol/water mixtures (e.g., ethanol/water mixtures), or combinations thereof. The solution can also be preheated before being fed into the spray dryer.

[0071] The solid dispersion produced by melt-extrusion, spray-drying or other techniques can be prepared into any suitable solid oral dosage forms. In one embodiment, the solid dispersion prepared by melt-extrusion, spray-drying or other techniques (e.g., the extrudate or the spray-dried powder) can be compressed into tablets. The solid dispersion can be either directly compressed, or milled or ground to granules or powders before compression. Compression can be done in a tablet press, such as in a steel die between two moving punches. When a solid composition of the present invention comprises Compound I and ritonavir, or Compound I and another anti-HCV agent, it is possible to separately prepare solid dispersions of each individual active ingredient and then blend the optionally milled or ground solid dispersions before compacting. Compound I and other active ingredient(s) can also be prepared in the same solid dispersion, optionally milled and/or blended with other additives, and then compressed into tablets.

[0072] At least one additive selected from flow regulators, disintegrants, bulking agents (fillers) and lubricants may be used in compressing the solid dispersion. These additives can be mixed with ground or milled solid dispersion before compacting. Disintegrants promote a rapid disintegration of the compact in the stomach and keeps the liberated granules separate from one another. Non-limiting examples of suitable disintegrants are cross-linked polymers such as cross-linked polyvinyl pyrrolidone and cross-linked sodium carboxymethylcellulose. Non-limiting examples of suitable bulking agents (also referred to as "fillers") are lactose, calcium hydrogenphosphate, microcrystalline cellulose (e.g., Avicell), silicates, in particular silicium dioxide, magnesium oxide, talc, potato or corn starch, isomalt, or polyvinyl alcohol. Non-limiting examples of suitable flow regulators include highly dispersed silica (e.g., Aerosil), and animal or vegetable fats or waxes. Non-limiting examples of suitable lubricants include polyethylene glycol (e.g., having a molecular weight of from 1000 to 6000), magnesium and calcium stearates, sodium stearyl fumarate, and the like.

[0073] Various other additives may also be used in preparing a solid composition of the present invention, for example dyes such as azo dyes, organic or inorganic pigments such

as aluminium oxide or titanium dioxide, or dyes of natural origin; stabilizers such as antioxidants, light stabilizers, radical scavengers, stabilizers against microbial attack.

[0074] Solid compositions according to certain embodiments of the present invention may contain several layers, for example laminated or multilayer tablets. They can be in open or closed form. "Closed dosage forms" are those in which one layer is completely surrounded by at least one other layer.

[0075] In order to facilitate the intake of a solid dosage form, it is advantageous to give the dosage form an appropriate shape. Large tablets that can be swallowed comfortably are therefore preferably elongated rather than round in shape.

[0076] A film coat on the tablet further contributes to the ease with which it can be swallowed. A film coat also improves taste and provides an elegant appearance. The film-coat usually includes a polymeric film-forming material such as hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, and acrylate or methacrylate copolymers. Besides a film-forming polymer, the film-coat may further comprise a plasticizer, e.g. polyethylene glycol, a surfactant, e.g. polysorbates, and optionally a pigment, e.g. titanium dioxide or iron oxides. The film-coating may also comprise talc as anti-adhesive. Preferably, the film coat accounts for less than 5 % by weight of a pharmaceutical composition of the present invention.

[0077] In another aspect, the present invention feature methods of using solid compositions of the present invention to treat HIV infection. The methods comprise administering a solid composition of the present invention to a patient in need thereof. A solid composition of the present invention can be administered either alone, or in combination with one or more other anti-HCV agents, such as those described hereinabove. The specific inhibitory dose for any particular patient will depend upon a variety of factors including the severity of the HCV infection; the activity of Compound I in the particular patient; the specific solid composition employed; the age, body weight, general health, sex and diet of the patient; the time of administration and rate of excretion; the duration of the treatment; drugs used in combination or coincidental with Compound I; and like factors well known in the medical arts.

[0078] In one embodiment, a method of the present invention comprises administering to a patient in need thereof a solid composition of the present invention and at least another anti-HCV agent, wherein said another anti-HCV agent is selected from HCV polymerase inhibitors (e.g., nucleoside or non-nucleoside HCV polymerase inhibitors), HCV protease inhibitors, HCV helicase inhibitors, CD81 inhibitors, cyclophilin inhibitors, internal

ribosome entry site inhibitors, or HCV NS5A inhibitors. Preferably, said another anti-HCV agent is an HCV polymerase inhibitor (e.g., nucleoside or non-nucleoside HCV polymerase inhibitor) or an HCV NS5A inhibitor. The administration of a solid composition of the present invention and another anti-HCV agent(s) can be concurrent or sequential.

[0079] The present invention also features use of a solid composition of the present invention for the manufacture of medicaments for the treatment of HCV infection.

[0080] It should be understood that the above-described embodiments and the following examples are given by way of illustration, not limitation. Various changes and modifications within the scope of the present invention will become apparent to those skilled in the art from the present description.

Example 1

[0081] Pharmacokinetic (PK) parameters of Compound I and ritonavir were estimated using WinNonlin 5.2 (Pharsight, Mountain View, CA), using non-compartmental analysis. Values below limit of quantification were replaced by zero. Missing values were treated as if they were never drawn. Nominal blood sampling times and doses as specified in the protocol were used for PK analysis.

[0082] The following primary pharmacokinetic (PK) parameters were determined for Compound I and ritonavir:

AUC_{∞} Area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity calculated as $AUC_{\infty} = AUC_{last} + (C_{last}/K_{el})$, where C_{last} is the last quantifiable concentration

Dose-normalized AUC_{∞} Dose-normalized area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity (AUC_{∞} or $AUC_{(0-Inf)}$)

$$AUC_{(0-Inf) \text{ norm}} = AUC_{(0-Inf)} * \frac{\text{normalized dose}}{\text{actual dose}}$$

C_{max} Maximum observed plasma concentration

Dose-normalized C_{max} Dose-normalized maximum observed plasma concentration:

$$C_{max \text{ norm}} = C_{max} * \frac{\text{normalized dose}}{\text{actual dose}}$$

$T_{\max}$

Time of maximum plasma concentration

Example 2

[0083] Compound I in crystalline monohydrate and dihydrate forms was mixed with hydrophilic polymers and pharmaceutically acceptable surfactants at various ratios, and dissolved in an organic solvent (acetone or ethanol/water mixtures). The solvent was then removed from the system under heat (75°C) and vacuum, using a Genevac rotary evaporatory or Buchi Rotavap. Solid dispersions of Compound I at various drug loading levels and using different surfactants or polymers were sieved through a 30 mesh screen to reduce particle size. The resultant solid dispersion samples were used for amorphous characterization by X-ray powder diffraction (PXRD), chemical stability, in-vitro dissolution test and dog bioavailability studies.

[0084] For dog bioavailability studies, the solid dispersion powder was filled into hard gelatin capsules to achieve target dose of 50 mg. The capsule was co-dosed with a 50 mg of ritonavir. For in-vitro dissolution studies, the release of Compound I was evaluated.

[0085] The hydrophilic polymers tested included copovidone, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMC-AS), and hydroxypropyl methylcellulose grade E5 (HPMC-E5). The surfactants tested included Vitamin E TPGS, polysorbate 20, polysorbate 80, poloxamer, propylene glycol laurate, and span 20. The amount of the surfactant(s) in each solid dispersion tested was no more than 10% by weight, and the amount of Compound I in each solid dispersion ranged from 10 to 40% by weight.

[0086] All solid dispersions tested showed that Compound I was in an amorphous form, as indicated by their PXRD patterns. Solid dispersions containing copovidone or HPMC-AS were tested for stability and showed chemical stability after 4 weeks at 40 °C and 75% relative humidity in open dish studies. These solid dispersions also exhibited rapid dissolution rate.

Example 3

[0087] Two tablet formulations were prepared using spray-drying to produce a solid dispersion powder of amorphous Compound I within a polymer matrix. For the 1st tablet formulation, the spray dried powder contained 17.5% by weight of Compound I, 72.5% by weight of copovidone, and 10% by weight of polysorbate 80. For the 2nd tablet formulation, the spray dried powder contained 17.5% by weight of Compound I, 72.5% by weight of

copovidone, 7% by weight of propylene glycol monolaurate, and 3% by weight of Vitamin E TPGS. For both formulations, acetone was used as a solvent for spray-drying.

[0088] The spray dried powder was further dried under vacuum to remove residual solvent. The vacuum dried powder was blended with microcrystalline cellulose, anhydrous dibasic calcium phosphate, pregelatinized starch, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, and sodium stearyl fumarate. This blend was optionally dry granulated via roller compaction and then milled to produce granules. The resulting granules were then blended with additional sodium stearyl fumarate prior to being compressed into the final tablet dosage form.

Example 4

[0089] Compound I and ritonavir were co-extruded using melt-extrusion. Four extrudates were prepared, and then milled and filled into capsules. The 1st extrudate contained Compound I, ritonavir, copovidone, lauroglycol FCC, and Vitamin E TPGS in a weight ratio of 10:5:77:5:3 (hereinafter Formulation 1). The 2nd extrudate contained Compound I, ritonavir, copovidone, and polysorbate 80 in a weight ratio of 15:7.5:67.5:10 (hereinafter Formulation 2). The 3rd extrudate contained Compound I, ritonavir, copovidone, lauroglycol FCC, and Vitamin E TPGS in a weight ratio of 10:5:79:4:2 (hereinafter Formulation 3). The 4th extrudate contained Compound I, ritonavir, copovidone, lauroglycol FCC, and Vitamin E TPGS in a weight ratio of 15:7.5:69.5:5:3 (hereinafter Formulation 4). Each of these extrudate capsules contained 50 mg Compound I and 25 mg ritonavir.

[0090] Compound I and ritonavir were also separately extruded using melt-extrusion. The Compound I extrudate contained Compound I, copovidone, Lauroglycol FCC, Vitamin E TPGS and aerosol in a weight ratio of 15:76:5:3:1. The ritonavir extrudate contained ritonavir, copovidone, span 20 and aerosol in a weight ratio of 15:74:10:1. Both extrudates were milled, mixed together, and then co-compressed into tablets. Each tablet contained 100 mg Compound I and 50 mg ritonavir (hereinafter Formulation 5).

[0091] The bioavailability of the extrudate capsules and the co-compressed tablet was assessed in Beagle dogs after single oral administration. The administered doses were 100 mg Compound I and 50 mg ritonavir per animal. Four dogs (two male and two female dogs) were used in the study. Thirty minutes prior to dosing, each dog received a subcutaneous dose of histamine (100 µg/kg 0.05 ml/kg in water). See Kahlson *et al.* J PHYSIOL 174:400–416 (1964); and Akimoto *et al.* EUR J PHARM BIOPHARM 49:99–102 (2000). Each dogs was subjected to single oral doses of Formulations 1-5 in different weeks, each week with one

single dose administration. Plasma samples were collected at 0.33, 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours post-dose administration, and were analyzed for Compound I and ritonavir by LC-MS/MS.

[0092] The mean dose-normalized AUC_{∞} values of Compound I for Formulations 1-5 were 183.6, 131.6, 188.9, 190.3, and 299.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectively, at a 10 mg/kg dose. The mean dose-normalized C_{max} values of Compound I for Formulations 1-5 were 28.5, 24.5, 23.6, 26.8, and 43.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively, at a 10 mg/kg dose.

[0093] The mean dose-normalized AUC_{∞} values of ritonavir for Formulations 1-5 were 3.9, 2.8, 2.4, 1.3, and 3.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectively, at a 5 mg/kg dose. The mean dose-normalized C_{max} values of ritonavir for Formulations 1-5 were 1.1, 0.8, 0.7, 0.5, and 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively, at a 5 mg/kg dose.

[0094] The foregoing description of the present invention provides illustration and description, but is not intended to be exhaustive or to limit the invention to the precise one disclosed. Modifications and variations are possible in light of the above teachings or may be acquired from practice of the invention. Thus, it is noted that the scope of the invention is defined by the claims and their equivalents.

What is claimed is:

1. A solid composition comprising
 - (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in an amorphous form;
 - (2) a pharmaceutically acceptable hydrophilic polymer; and
 - (3) a pharmaceutically acceptable surfactant.
2. The composition of claim 1, comprising a solid dispersion which includes:
 - (1) said (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide, or said pharmaceutically acceptable salt thereof, and
 - (2) said polymer.
3. The composition of claim 2, wherein said polymer has a T_g of at least 50 °C.
4. The composition of claim 3, wherein said surfactant has a HLB value of at least 10.
5. The composition of claim 4, further comprising another surfactant having a HLB value of below 10.
6. The composition of claim 3, wherein said solid dispersion is an amorphous solid dispersion which further comprises said surfactant.
7. The composition of claim 3, wherein said polymer is a homopolymer or copolymer of N-vinyl pyrrolidone.
8. The composition of claim 2, wherein said polymer is copovidone.

9. The composition of claim 8, wherein said surfactant is propylene glycol laurate.
10. The composition of claim 9, further comprising D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
11. The composition of claim 8, wherein said surfactant is polysorbate.
12. The composition of claim 8, wherein said surfactant is polysorbate 80.
13. The composition of claim 8, wherein said solid dispersion is an amorphous solid dispersion.
14. The composition of claim 8, where said solid dispersion is a solid solution which comprises said surfactant.
15. The composition of claim 1, further comprising ritonavir.
16. The composition of claim 2, wherein said solid dispersion further comprises ritonavir.
17. The composition of claim 6, wherein said solid dispersion further comprises ritonavir.
18. The composition of claim 14, wherein said solid solution further comprises ritonavir.
19. A process of making the composition of claim 1, comprising drying a solvent in a liquid solution, wherein said solution comprises:
 - (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (2) said polymer; and
 - (3) said surfactant.

20. A process of making the composition of claim 1, comprising solidifying a melt, wherein said melt comprises:

(1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-a][1,4]diazacyclopentadecine-14a-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(2) said polymer; and

(3) said surfactant.

COMPOSICIONES SÓLIDAS

Solicitudes relacionadas

5 [0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional número 61/339,964, presentada el 10 de marzo de 2010, cuyo contenido se incorpora en la presente en su totalidad como referencia.

Acuerdo de investigación conjunta

10 [0002] Las invenciones que se describen en esta solicitud fueron realizadas por Abbott Laboratories y Enanta Pharmaceuticals, Inc., o en su nombre. Estas compañías están asociadas en un acuerdo de investigación conjunta que estaba en efecto en el momento en que se realizaron dichas invenciones o antes de dicho momento. Estas invenciones se realizaron como resultado de actividades que tuvieron lugar dentro del alcance del acuerdo de investigación conjunta.

campo de la invención

15 [0003] La presente invención se relaciona con composiciones sólidas que comprenden compuestos anti-HCV y con métodos para usarlas en el tratamiento de infecciones del HCV.

antecedentes

20 [0004] El virus de la hepatitis C (HCV) es un virus de ARN que pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. El virión del HCV encapsulado contiene un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas conocidas específicas del virus en un solo marco abierto de lectura ininterrumpido. El marco abierto de lectura comprende aproximadamente 9500 nucleótidos y codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. La poliproteína comprende una proteína nuclear, las proteínas de la cápside E1 y E2, una proteína unida a la membrana p7 y las proteínas no
25 estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

[0005] Las infecciones del HCV están asociadas a las patologías en el hígado, que incluyen la cirrosis y el carcinoma hepatocellular. La hepatitis C crónica puede tratarse

con peginterferón-alfa en combinación con ribavirina. Subsisten limitaciones sustanciales en la eficacia y la tolerabilidad, ya que muchos usuarios sufren efectos colaterales, y la eliminación del virus del cuerpo frecuentemente es inapropiada. Entonces, subsiste la necesidad de nuevas drogas para tratar las infecciones del HCV.

5 RESUMEN de la invención

- [0006] La presente invención se relaciona con composiciones sólidas que comprenden (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilo)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida (que se conocerá de aquí en adelante como el compuesto I) o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta. El compuesto I es un inhibidor potente del HCV. Las composiciones sólidas de la invención comprenden (1) el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) en una forma amorfa, (2) un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.
- 15 [0007] En un aspecto, la presente invención se relaciona con una composición sólida que comprende una dispersión sólida, donde la dispersión sólida comprende el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) en una forma amorfa y un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable, y donde la composición sólida también comprende un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Sin limitaciones, el
- 20 agente tensioactivo puede formularse en la dispersión sólida o puede combinarse o mezclarse por separado con la dispersión sólida. Preferiblemente, el polímero hidrofílico tiene una Tg de al menos 50°C. Más preferiblemente, el polímero hidrofílico tiene una Tg de al menos 80°C. Aun más preferiblemente, el polímero hidrofílico tiene una Tg de al menos 100°C. También preferiblemente, el agente tensioactivo tiene un valor de HLB de
- 25 al menos 10. También pueden usarse polímeros hidrofílicos con Tg de al menos 25°C.

[0008] En una forma de realización de este aspecto de la invención, el polímero hidrofílico se selecciona entre un homopolímero de N-vinil lactama, un copolímero de N-vinil

lactama, un éster de celulosa, un éter de celulosa, un óxido de polialquileo, un poliacrilato, un polimetacrilato, una poliacrilamida, el alcohol polivinílico, un polímero de acetato de vinilo, un oligosacárido o un polisacárido. Los ejemplos no limitativos de polímeros hidrofílicos apropiados incluyen un homopolímero de N-vinil pirrolidona, un
5 copolímero de N-vinil pirrolidona, un copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo, un copolímero de N-vinil pirrolidona y propionato de vinilo, la polivinilpirrolidona, la metilcelulosa, la etilcelulosa, las hidroxialquilcelulosas, la hidroxipropilcelulosa, una hidroxialquilalquilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, el ftalato de celulosa, el succinato de celulosa, el acetato ftalato de celulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el
10 succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, el óxido de polietileno, el óxido de polipropileno, un copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, un copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, un copolímero de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, un poli(acrilato de hidroxialquilo), un poli(metacrilato de hidroxialquilo),
15 un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotónico, el poliacetato de vinilo parcialmente hidrolizado, el carragenano, el galactomanano o la goma xantana.

[0009] En otra forma de realización de este aspecto de la invención, el agente tensioactivo se selecciona entre los derivados de polioxietileno de aceite de ricino, los ésteres de mono ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, los éteres alquílicos de
20 polioxietileno, los éteres alquilarílicos de polioxietileno, los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, los ésteres de mono ácidos grasos de alquilenglicol, los ésteres de ácidos grasos de sacarosa o los ésteres de ácidos grasos de sorbitán. Los ejemplos no limitativos de agentes tensioactivos apropiados incluyen el triricinoleato de polioxietileneglicerol o aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL, BASF Corp.), un
25 oxiestearato de polioxietileneglicerol, tal como el polietilenglicol 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 40, también conocido como aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 o hidroxiestearato de macrogolglicerol) o el polietilenglicol 60 aceite de ricino

- hidrogenado (Cremophor® RH 60), un éster de mono ácido graso de polioxietilen sorbitán, tal como un éster de mono ácido graso de polioxietilen (20) sorbitán, por ejemplo, el monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 80), el monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 60), el monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 40), el
- 5 monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 20), el éter laurílico de polioxietileno (3), el éter cetílico de polioxietileno (5), el éter estearílico de polioxietileno (2), el éter estearílico de polioxietileno (5), el éter nonilfenílico de polioxietileno (2), el éter nonilfenílico de polioxietileno (3), el éter nonilfenílico de polioxietileno (4), el éter octilfenílico de polioxietileno (3), el monolaurato de PEG-200, el dilaurato de PEG-200, el
- 10 dilaurato de PEG-300, el dilaurato de PEG-400, el diestearato de PEG-300, el dioleato de PEG-300, el monolaurato de propilenglicol, el monoestearato de sacarosa, el diestearato de sacarosa, el monolaurato de sacarosa, el dilaurato de sacarosa, el monolaurato de sorbitán, el monooleato de sorbitán, el monopalmitato de sorbitán o el estearato de sorbitán.
- 15 **[0010]** En aun otra forma de realización, la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa. En aun otra forma de realización, la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa que comprende el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), el polímero hidrofílico y el agente tensioactivo. En otra forma de realización, la dispersión sólida es una solución sólida que comprende el compuesto I (o una sal
- 20 farmacéuticamente aceptable de éste) y el polímero hidrofílico. En aun otra forma de realización, la dispersión sólida es una solución sólida que comprende el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), el polímero hidrofílico y el agente tensioactivo.
- 25 **[0011]** En aun otra forma de realización de este aspecto de la invención, el polímero hidrofílico es un homopolímero o un copolímero de N-vinil pirrolidona. Preferiblemente, el polímero hidrofílico es la copovidona.

[0012] En aun otra forma de realización, el agente tensioactivo es el laurato de propilenglicol (por ejemplo, lauroglicol FCC, de Gattefosse). La composición sólida también puede comprender otro agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como el succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol (la vitamina E TPGS).

5 [0013] En aun otra forma de realización, el agente tensioactivo es un polisorbato. Preferiblemente, el agente tensioactivo es el polisorbato 80 (Tween 80).

[0014] En aun otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida amorfa que comprenden el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), copovidona y un agente
10 tensioactivo seleccionado entre un polisorbato (preferiblemente el polisorbato 80), la vitamina E TPGS o una combinación de vitamina E TPGS y laurato de propilenglicol (por ejemplo, lauroglicol FCC).

[0015] Una composición sólida de la presente invención también puede incluir ritonavir, preferiblemente una dispersión sólida de ritonavir. El ritonavir y el compuesto I (o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de éste) pueden formularse en la misma dispersión sólida o solución sólida, pero también pueden formularse en dispersiones sólidas o soluciones sólidas diferentes.

[0016] En otro aspecto, la presente invención se relaciona con procesos para elaborar una composición sólida de la presente invención. En una forma de realización, el proceso
20 comprende secar el solvente de una solución líquida, donde dicha solución comprende (1) el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, (2) un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y opcionalmente (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El proceso de secado puede llevarse a cabo usando cualquier técnica apropiada para evaporar los solventes, lo que incluye, sin limitaciones,
25 las técnicas de secado por aspersión.

[0017] En otra forma de realización, el proceso comprende solidificar una mezcla fundida que comprende (1) el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, (2) un

polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y opcionalmente (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

[0018] Una composición sólida de la invención también puede contener otros aditivos o ingredientes, tales como agentes colorantes, agentes saborizantes, lubricantes o preservantes. Una composición sólida de la invención puede prepararse en cualquier forma de dosificación apropiada, tal como una cápsula, una gragea, un gránulo, un polvo o una tableta.

[0019] Una composición sólida de la invención también puede comprender otro agente anti-HCV, por ejemplo, un agente seleccionado entre los inhibidores de la helicasa del HCV, los inhibidores de la polimerasa del HCV, los inhibidores de la proteasa del HCV, los inhibidores de NS5A del HCV, los inhibidores de CD81, los inhibidores de la ciclofilina o los inhibidores de los sitios internos de ingreso a los ribosomas (IRES).

[0020] La presente invención también se relaciona con métodos para usar una composición sólida de la presente invención en el tratamiento de una infección del HCV. Los métodos comprenden administrarle una composición sólida de la presente invención a un paciente que la necesita, con lo que se reduce el nivel del virus del HCV en la sangre o los tejidos del paciente.

[0021] Otras características, objetos y ventajas de la presente invención han de resultar evidentes a partir de la descripción detallada más adelante. Sin embargo, ha de comprenderse que la descripción detallada, si bien sirve para ilustrar formas de realización preferidas de la invención, se provee solamente con fines ilustrativos, no a modo de limitación. A partir de la descripción detallada, aquellos versados en la técnica han de poder concebir diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención.

25 Descripción detallada

[0022] La presente invención se relaciona con composiciones sólidas que comprenden el compuesto I amorfo (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), un polímero

hidrofílico farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El compuesto I tiene una baja solubilidad en agua, y se espera que su absorción in vivo esté limitada por la velocidad de disolución. La formulación del compuesto I en una forma amorfa puede incrementar la solubilidad y la velocidad de disolución inherentes de la droga, lo que puede dar como resultado un incremento en la biodisponibilidad del compuesto. Una composición sólida de la invención también puede incluir ritonavir. El ritonavir es un inhibidor potente de la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), y se cree que CYP3A4 participa en el metabolismo del compuesto I. Entonces, la administración concurrente del compuesto I con ritonavir puede reducir el metabolismo del compuesto I, lo que puede resultar en una mejora en la biodisponibilidad del compuesto I.

[0023] Una manera no limitativa para formular una forma amorfa del compuesto I o una combinación del compuesto I y ritonavir es mediante la formación de dispersiones sólidas con un vehículo polimérico. La presencia de uno o más polímeros hidrofílicos y de uno o más agentes tensioactivos junto con la dispersión de compuesto I en una forma amorfa, en una matriz que contiene uno o más polímeros como los mencionados, puede mejorar significativamente la velocidad de disolución del compuesto I, que es poco soluble. En muchos casos, una formulación en forma de dispersión sólida también puede permitir mantener el compuesto I efectivamente en un estado de sobresaturación, lo que da como resultado una mejora en la absorción.

[0024] Como se lo usa en la presente, el término "dispersión sólida" define un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, donde un componente está disperso en los uno o más componentes restantes. Por ejemplo, un ingrediente activo o una combinación de ingredientes activos pueden dispersarse en una matriz compuesta por uno o más polímeros hidrofílicos farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables. El término "dispersión sólida" abarca sistemas que tienen partículas pequeñas

de una fase dispersas en otra fase. Estas partículas frecuentemente tienen un tamaño menor que 400 μm , tal como un tamaño menor que 100, 10 ó 1 μm . Cuando una dispersión sólida de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consiste en una sola fase (definida en términos termodinámicos), esta dispersión sólida se conoce como una "solución sólida." Una solución vítrea es una solución sólida en la que hay un soluto disuelto en un solvente vítreo.

[0025] El término " AUC_∞ " hace referencia al área bajo la curva de la concentración en el plasma en función del tiempo (AUC) extrapolada hasta el infinito.

10 **[0026]** Los términos "porcentaje en peso" o "% en peso" hacen referencia al peso de un componente individual en una composición o en una mezcla, expresado como un porcentaje del peso total de la composición o la mezcla.

[0027] En un aspecto, la presente invención se relaciona con una composición sólida que comprende el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) en una forma amorfa, un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El compuesto I (o la sal de éste) y el polímero se formulan en una dispersión sólida. El agente tensioactivo también puede formularse en la misma dispersión sólida, o bien puede combinarse o mezclarse por separado con la dispersión sólida.

20 **[0028]** En una forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa que comprende el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. En otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una solución sólida que comprende el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) y un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable. En aun otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una solución sólida que comprende el

25

compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. En aun otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una solución vítrea que incluye el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) y un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable. En otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una solución vítrea que incluye el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

[0029] Una composición sólida de la invención también puede comprender una dispersión sólida de ritonavir. Preferiblemente, la composición sólida comprende una solución sólida de ritonavir. Más preferiblemente, la composición sólida comprende una solución vítrea de ritonavir. El compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) y el ritonavir pueden formularse en la misma dispersión sólida o solución sólida. También es posible formularlos en dispersiones sólidas o soluciones sólidas separadas, que posteriormente pueden combinarse o mezclarse para formar una composición sólida de la presente invención.

[0030] En aun otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa que incluye el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), ritonavir y un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable. En otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una dispersión sólida amorfa que incluye el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), ritonavir, un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. En aun otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una solución sólida que incluye el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), ritonavir y un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable. En aun otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una solución sólida que

incluye el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), ritonavir, un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

- 5 **[0031]** En aun otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una primera dispersión sólida amorfa que incluye el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) y un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable, y una segunda dispersión sólida amorfa que comprende ritonavir. En otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una primera dispersión sólida amorfa que incluye el compuesto I (o una sal farmacéuticamente
- 10 aceptable de éste), un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, y una segunda dispersión sólida amorfa que comprende ritonavir. En aun otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una primera solución sólida que incluye el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) y un polímero hidrofílico farmacéuticamente
- 15 aceptable, y una segunda solución sólida que comprende ritonavir. En otra forma de realización, una composición sólida de la invención comprende una primera solución sólida que incluye el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, y una segunda solución sólida que comprende ritonavir.
- 20 **[0032]** Preferiblemente, una dispersión sólida o una solución sólida que contienen ritonavir también incluyen un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable para mejorar la disolución y/o la biodisponibilidad del ritonavir.

- [0033]** La proporción en peso entre el compuesto I y el ritonavir en una composición sólida de la invención puede variar, sin limitaciones, entre 1:1 y 5: 1. Preferiblemente, la
- 25 proporción en peso entre el compuesto I y el ritonavir es de 2:1, 3:1 ó 4:1.

[0034] Una composición sólida de la invención puede contener, por ejemplo, entre 1 y 50% en peso del compuesto I. Por ejemplo, una composición sólida de la invención puede

contener entre 5 y 30% en peso del compuesto I. Preferiblemente, una composición sólida de la invención contiene entre 10 y 25% en peso del compuesto I.

[0035] Una dispersión sólida de la invención puede contener al menos 30% en peso de un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable o de una combinación de polímeros hidrofílicos de este tipo. Preferiblemente, la dispersión sólida contiene al menos 40% en peso de un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable o de una combinación de polímeros hidrofílicos de este tipo. Más preferiblemente, la dispersión sólida contiene al menos 50% (incluyendo, por ejemplo, al menos 60%, 70% u 80%) en peso de un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable o de una combinación de polímeros de este tipo.

Una dispersión sólida de la invención también puede contener al menos 1% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o de una combinación de agentes tensioactivos de este tipo. Preferiblemente, la dispersión sólida contiene al menos 2% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o de una combinación de agentes tensioactivos de este tipo. Más preferiblemente, la dispersión sólida contiene entre 4% y 20% en peso de los uno o más agentes tensioactivos, tal como entre 5% y 10% en peso de los uno o más agentes tensioactivos.

[0036] En una forma de realización, una dispersión sólida de la invención comprende al menos 30% en peso de un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable o de una combinación de polímeros de este tipo y al menos 1% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o de una combinación de agentes tensioactivos de este tipo. En otra forma de realización, una dispersión sólida de la invención comprende al menos 50% en peso de un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable o de una combinación de polímeros de este tipo y entre 2% y 20% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o de una combinación de agentes tensioactivos de este tipo. En aun otra forma de realización, una dispersión sólida de la invención comprende entre 50% y 90% en peso de un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable o de una combinación de polímeros de este tipo y entre 3% y 15% en peso de

un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o de una combinación de agentes tensioactivos de este tipo. En aun otra forma de realización, una dispersión sólida de la invención comprende entre 60% y 80% en peso de un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable o de una combinación de polímeros de este tipo y entre 5% y 10% en peso de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable o de una combinación de agentes tensioactivos de este tipo.

[0037] Preferiblemente, los polímeros hidrofílicos que se emplean en la presente invención tienen una Tg de al menos 50°C, más preferiblemente de al menos 60°C, y aun más preferiblemente de al menos 80°C, lo que incluye, sin limitaciones, entre 80°C y 180°C o entre 100°C y 150°C. Se describen métodos para determinar los valores de la Tg de los polímeros orgánicos en Introduction to Physical Polymer Science (2ª edición, L.H. Sperling, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1992). El valor de la Tg puede calcularse como la suma ponderada de los valores de las Tg de homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales, es decir, la Tg del polímero = $\sum W_i \cdot X_i$, donde W_i es el porcentaje en peso del monómero i en el polímero orgánico y X_i es el valor de la Tg para un homopolímero derivado del monómero i . Los valores de la Tg de los homopolímeros pueden consultarse en Polymer Handbook (2ª edición, J. Brandrup y E.H. Immergut, editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975). Con polímeros hidrofílicos con Tg como las que se describieron con anterioridad pueden elaborarse dispersiones sólidas mecánicamente estables, y dentro de los rangos de temperatura usuales, suficientemente estables con relación a la temperatura, de modo que dichas dispersiones podrán usarse directamente como formas de dosificación, sin que sea necesario un procesamiento adicional, o podrán ser compactadas en tabletas con una cantidad mínima de coadyuvantes de tableteo. También pueden usarse polímeros hidrofílicos con una Tg menor que 50°C.

[0038] Preferiblemente, los polímeros hidrofílicos que se emplean en la presente invención son solubles en agua. Una composición sólida de la presente invención también

puede comprender uno o más polímeros poco solubles en agua o insolubles en agua, por ejemplo, polímeros entrecruzados. Un polímero hidrofílico incluido en una composición sólida de la presente invención preferiblemente tiene una viscosidad aparente, cuando se lo disuelve a 20°C en una solución acuosa en una proporción de 2% (p/v), de entre 1 y 5000 mPa·s., más preferiblemente de entre 1 y 700 mPa·s, y más preferiblemente de entre 5 y 100 mPa·s.

[0039] Los polímeros hidrofílicos apropiados para usar en una composición sólida de la invención incluyen, sin limitaciones, los homopolímeros o los copolímeros de N-vinil lactamas, tales como los homopolímeros o los copolímeros de N-vinil pirrolidona (por ejemplo, la polivinilpirrolidona (PVP) o los copolímeros de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo); los ésteres de celulosa o los éteres de celulosa, tales como las alquilcelulosas (por ejemplo, la metilcelulosa o la etilcelulosa), las hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, la hidroxipropilcelulosa), las hidroxialquilalquilcelulosas (por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa) y los ftalatos o los succinatos de celulosa (por ejemplo, el acetato ftalato de celulosa y el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa); los óxidos de polialquileo de alto peso molecular, tales como el óxido de polietileno, el óxido de polipropileno y los copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; los poliacrilatos o los polimetacrilatos, tales como los copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, los copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, los copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, los poli(acrilatos de hidroxialquilo) y los poli(metacrilatos de hidroxialquilo); las poliacrilamidas; los polímeros de acetato de vinilo, tales como los copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, y los poliacetatos de vinilo parcialmente hidrogenados (que también se conocen como "alcoholes polivinílicos" parcialmente saponificados); los alcoholes polivinílicos; los oligosacáridos o los polisacáridos, tales como los carragenanos, los galactomananos y la goma xantana; los

polihidroxiálquilacrilatos; los polihidroxiálquil-metacrilatos; los copolímeros de metacrilato de metilo y ácido acrílico; los polietilenglicoles (PEG); o cualquier mezcla de los anteriores.

[0040] Los ejemplos no limitativos de polímeros hidrofílicos preferidos para la invención incluyen la polivinilpirrolidona (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, la hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, el acetato succinato de HPMC (AS) LF, HPMC AS MF, HPMC AS HF, HPMC AS LG, HPMC AS MG, HPMC AS HG, el ftalato de HPMC (P) 50, HPMC P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, la copovidona (un copolímero 60/40 de vinilpirrolidona-acetato de vinilo), el poliacetato de vinilo, el copolímero de metacrilato/ácido metacrílico (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, el polietilenglicol (PEG) 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, el poloxámero 124, el poloxámero 188, el poloxámero 237, el poloxámero 338 y el poloxámero 407.

[0041] De éstos, se prefieren los homopolímeros o los copolímeros de N-vinil pirrolidona, tales como los copolímeros de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo. Un ejemplo no limitativo de un polímero preferido es un copolímero con 60% en peso de N-vinil pirrolidona y 40% en peso de acetato de vinilo. Otros polímeros preferidos incluyen, sin limitaciones, la hidroxipropil metilcelulosa (HPMC, que también se conoce como hipromelosa en la USP), tal como la hidroxipropil metilcelulosa de grado E5 (HPMC-E5), y el acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS).

[0042] Los agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables que se emplean en la presente invención preferiblemente son agentes tensioactivos no iónicos. Más preferiblemente, una composición sólida de la presente invención comprende un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable que tiene un valor de HLB de al menos 10. Una composición sólida de la presente invención también puede incluir una mezcla de agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables, donde al menos un agente tensioactivo tiene

un valor de HLB no menor que 10 y al menos otro agente tensioactivo tiene un valor de HLB menor que 10. En un ejemplo, cada agente tensioactivo incluido en una composición sólida de la invención tiene un valor de HLB de al menos 10. En otro ejemplo, cada agente tensioactivo incluido en una composición sólida de la invención tiene un valor de HLB menor que 10. En aun otro ejemplo, una composición sólida de la presente invención incluye al menos dos agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables, donde uno tiene un valor de HLB de al menos 10 y el otro tiene un valor de HLB menor que 10. En el sistema HLB (Fiedler, H.B., Encyclopedia of Excipients, 5ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)), se le atribuyen valores numéricos a los agentes tensioactivos, donde las sustancias lipofílicas reciben menores valores de HLB y las sustancias hidrofílicas reciben mayores valores de HLB.

[0043] Los ejemplos no limitativos de agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables que son apropiados para la presente invención incluyen los derivados de polioxietileno de aceite de ricino, por ejemplo, el triricinoleato de polioxietilenglicerol, el aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL, BASF Corp.), el oxiestearato de polioxietilenglicerol, tal como el polietilenglicol 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 40, también conocido como aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 o hidroxistearato de macrogolglicerol), el polietilenglicol 60 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 60), un éster de mono ácido graso de polioxietilen sorbitán, tal como un éster de mono ácido graso de polioxietilen (20) sorbitán, por ejemplo, el monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 80), el monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 60), el monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 40) o el monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 20). Otros ejemplos no limitativos de agentes tensioactivos apropiados incluyen los éteres alquílicos de polioxietileno, por ejemplo, el éter laurílico de polioxietileno (3), el éter cetílico de polioxietileno (5), el éter estearílico de polioxietileno (2), el éter estearílico de polioxietileno (5), el éter nonilfenílico de polioxietileno (2), el éter nonilfenílico de polioxietileno (3), el éter nonilfenílico de

polioxietileno (4), el éter octilfenílico de polioxietileno (3); los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, por ejemplo, el monolaurato de PEG-200, el dilaurato de PEG-200, el dilaurato de PEG-300, el dilaurato de PEG-400, el diestearato de PEG-300, el dioleato de PEG-300; los ésteres de mono ácidos grasos de alquilenglicol, por ejemplo, el monolaurato de propilenglicol (Lauroglicol®); los ésteres de ácidos grasos de sacarosa, por ejemplo, el monoestearato de sacarosa, el diestearato de sacarosa, el monolaurato de sacarosa, el dilaurato de sacarosa; los ésteres de mono ácidos grasos de sorbitán, tales como el monolaurato de sorbitán (Span® 20), el monooleato de sorbitán, el monopalmitato de sorbitán (Span® 40) o el estearato de sorbitán. Otros agentes tensioactivos apropiados incluyen, sin limitaciones, los copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, que también se conocen como copolímeros de bloques de polioxietileno y polioxipropileno o de polioxietileno y polipropilenglicol, tales como el poloxámero [Poloxamer®] 124, el poloxámero 188, el poloxámero 237, el poloxámero 388 o el poloxámero 407 (BASF Wyandotte Corp.). Como se describió con anterioridad, en una composición sólida de la presente invención puede usarse una mezcla de agentes tensioactivos.

[0044] Los ejemplos no limitativos de agentes tensioactivos preferidos para la invención incluyen el polisorbato 20, el polisorbato 40, el polisorbato 60, el polisorbato 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, el succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (la vitamina E TPGS), el laurato de propilenglicol, el lauril sulfato de sodio y el monolaurato de sorbitán.

[0045] En una forma de realización, una composición sólida de la presente invención comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida amorfa que incluyen el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) y un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable. La composición sólida también incluye un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, que preferiblemente se formula en la dispersión sólida amorfa o en la solución sólida amorfa. El polímero hidrofílico puede

seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en un homopolímero de N-vinil lactama, un copolímero de N-vinil lactama, un éster de celulosa, un éter de celulosa, un óxido de polialquileno, un poliacrilato, un polimetacrilato, una poliacrilamida, el alcohol polivinílico, un polímero de acetato de vinilo, un oligosacárido y un polisacárido. A modo

5 de ejemplo no limitativo, el polímero hidrofílico se selecciona del grupo que consiste en un homopolímero de N-vinil pirrolidona, un copolímero de N-vinil pirrolidona, un copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo, un copolímero de N-vinil pirrolidona y propionato de vinilo, la polivinilpirrolidona, la metilcelulosa, la etilcelulosa, las hidroxialquilcelulosas, la hidroxipropilcelulosa, una hidroxialquilalquilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, el ftalato

10 de celulosa, el succinato de celulosa, el acetato ftalato de celulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, el óxido de polietileno, el óxido de polipropileno, un copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, un copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, un

15 copolímero de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, un poli(acrilato de hidroxialquilo), un poli(metacrilato de hidroxialquilo), un copolímero de acetato de vinilo y ácido crotónico, el poliacetato de vinilo parcialmente hidrolizado, el carragenano, el galactomanano y la goma xantana. Preferiblemente, el polímero hidrofílico se selecciona entre la polivinilpirrolidona (PVP) K17, PVP K25, PVP K30, PVP K90, la hidroxipropil

20 metilcelulosa (HPMC) E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, el acetato succinato de HPMC (AS) LF, HPMC AS MF, HPMC AS HF, HPMC AS LG, HPMC AS MG, HPMC AS HG, el ftalato de HPMC (P) 50, HPMC P 55, Ethocel 4, Ethocel 7, Ethocel 10, Ethocel 14, Ethocel 20, la copovidona copovidona (un copolímero 60/40 de vinilpirrolidona-acetato de vinilo), el poliacetato de vinilo, el copolímero de

25 metacrilato/ácido metacrílico (Eudragit) L100-55, Eudragit L100, Eudragit S100, el polietilenglicol (PEG) 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, el poloxámero 124, el poloxámero 188, el poloxámero 237, el poloxámero 338 o el

poloxámero 407. Más preferiblemente, el polímero hidrofílico se selecciona entre los homopolímeros de vinilpirrolidona (por ejemplo, PVP con valores K de Fikentscher de entre 12 y 100, o PVP con valores K de Fikentscher de entre 17 y 30) o los copolímeros con entre 30 y 70% en peso de N-vinilpirrolidona (VP) y entre 70 y 30% en peso de acetato de vinilo (VA) (por ejemplo, un copolímero con 60% en peso de VP y 40% en peso de VA). El agente tensioactivo puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en el triricinoleato de polioxietilenglicerol, el aceite de ricino polioxil 35 (Cremophor® EL; BASF Corp.), el oxiestearato de polioxietileneglicerol, un éster de mono ácido graso de polioxietilen sorbitán, un éter alquílico de polioxietileno, un éter alquilarílico de polioxietileno, un éster de ácido graso de polietilenglicol, un éster de mono ácido graso de alquilenglicol, un éster de ácido graso de sacarosa y un éster de mono ácido graso de sorbitán. A modo de ejemplo no limitativo, el agente tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en el polietilenglicol 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 40, también conocido como aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 o hidroxiestearato de macrogolglicerol), el polietilenglicol 60 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 60), un éster de mono ácido graso de polioxietilen sorbitán, tal como un éster de mono ácido graso de polioxietilen (20) sorbitán (por ejemplo, el monooleato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 80), el monoestearato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 60), el monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 40) o el monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (Tween® 20)), el éter laurílico de polioxietileno (3), el éter cetílico de polioxietileno (5), el éter estearílico de polioxietileno (2), el éter estearílico de polioxietileno (5), el éter nonilfenílico de polioxietileno (2), el éter nonilfenílico de polioxietileno (3), el éter nonilfenílico de polioxietileno (4), el éter octilfenílico de polioxietileno (3), el monolaurato de PEG-200, el dilaurato de PEG-200, el dilaurato de PEG-300, el dilaurato de PEG-400, el diestearato de PEG-300, el dioleato de PEG-300, el monolaurato de propilenglicol, el monoestearato de sacarosa, el diestearato de sacarosa, el monolaurato de sacarosa, el dilaurato de sacarosa, el monolaurato de sorbitán, el monooleato de

sorbitán, el monopalmitato de sorbitán y el estearato de sorbitán. Preferiblemente, el agente tensioactivo se selecciona entre el polisorbato 20, el polisorbato 40, el polisorbato 60, el polisorbato 80, Cremophor RH 40, Cremophor EL, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, el succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (la vitamina E TPGS), el laurato de propilenglicol, el laúril sulfato de sodio o el monolaurato de sorbitán. Más preferiblemente, el agente tensioactivo se selecciona entre un Tween (por ejemplo, Tween 80, 60, 40 ó 20) o el succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000. La composición sólida también puede comprender una dispersión sólida amorfa o una solución sólida amorfa de ritonavir, y preferiblemente, el ritonavir y el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) se formulan en la misma dispersión sólida amorfa o en la misma solución sólida amorfa.

[0046] En otra forma de realización, una composición sólida de la presente invención comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida amorfa que incluyen el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) y un homopolímero o un copolímero de N-vinil pirrolidona (por ejemplo, la copovidona). La composición sólida también comprende un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, la vitamina E TPGS o un polisorbato, tal como el polisorbato 80), donde el agente tensioactivo preferiblemente se formula en la dispersión sólida amorfa o en la solución sólida amorfa. La composición sólida también puede comprender una dispersión sólida amorfa o una solución sólida amorfa de ritonavir, y preferiblemente, el ritonavir y el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste) se formulan en la misma dispersión sólida amorfa o en la misma solución sólida amorfa.

[0047] En aun otra forma de realización, una composición sólida de la presente invención comprende una dispersión sólida amorfa o una solución sólida amorfa que incluyen el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), copovidona y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre la vitamina E TPGS o el polisorbato (por ejemplo, el polisorbato 80). La dispersión sólida amorfa o la solución

sólida amorfa también pueden incluir otro agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como el laurato de propilenglicol (por ejemplo, el lauroglicol FCC). La composición sólida puede comprender una dispersión sólida amorfa o una solución sólida amorfa de ritonavir, y preferiblemente de ritonavir y el compuesto I (o una sal farmacéuticamente aceptable de éste), que se formulan en la misma dispersión sólida amorfa o en la misma solución sólida amorfa.

[0048] Una dispersión sólida empleada en la presente invención preferiblemente comprende una fase única (definida en términos termodinámicos) donde el agente terapéutico (por ejemplo, el compuesto I y/o el ritonavir) y el polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable están dispersos a nivel molecular, o bien consiste en dicha fase única. En estos casos, en un análisis térmico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la dispersión sólida típicamente se observa una única Tg, y en la dispersión sólida no puede detectarse el compuesto I o el ritonavir en forma cristalina, lo cual puede determinarse con una espectroscopia de difracción de rayos X en polvo.

[0049] El compuesto I puede prepararse de acuerdo los procedimientos que se describen en la Solicitud de Patente de los EEUU N° 12/584716, presentada el 10 de Septiembre de 2009. Puede suspenderse la sal de dicitohexilamina del ácido boc-2(S)-amino-non-8-eoico en acetato de isopropilo, para luego lavarla varias veces con una solución acuosa de ácido cítrico y seguidamente una vez con agua. El producto lavado, concentrado y posteriormente diluido nuevamente en acetato de isopropilo puede hacerse reaccionar con HCl para producir la sal de HCl del ácido 2(S)-amino-non-8-eoico. Puede disolverse ácido 5-metil-2-pirazincarboxílico, carbonato de N,N'-disuccinimidilo y N,N-dimetilaminopiridina en N-metil-2-pirrolidona (NMP), para luego agitar. A continuación, se agrega la sal de HCl del ácido 2(S)-amino-non-8-eoico, seguida por trietilamina, y se agita para producir ácido (S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoico, que puede separarse por cristalización agregando HCl seguido por agua. Puede hacerse reaccionar (2S,4R)-N-boc-4-hidroxiprolina con 6-clorofenantridina en NMP, en presencia de t-

butóxido de sodio, para producir ácido (2S,4R)-1-(ter-butoxicarbonil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxílico. Luego puede agregarse éter metil ter-butílico (MTBE) y agua. La capa acuosa se separa y se lava, y posteriormente se le agrega HCl, a lo que sigue una extracción con MTBE. El producto extraído puede mezclarse con diisopropiletilamina (DIPEA) y HATU (CAS N° 148893-10-1), y luego puede hacerse reaccionar con la sal de tosilato del 1-amino-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo en dimetilformamida (DMF) y tolueno. El producto de la reacción es el 2-((1R,2S)-1-(etoxicarbonil)-2-vinilciclopropilcarbamil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-ter-butilo, que puede extraerse con MTBE y lavarse con HCl, para luego extraerlo nuevamente, lavarlo, secarlo y disolverlo en 2-propanol.

[0050] Puede agregarse HCl a la solución en 2-propanol para producir 1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, que puede separarse por cristalización a través de una neutralización con NaOH.

Puede combinarse el 1-((2S,4R)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, el ácido (S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoico, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y realizar una agitación en DMF, seguida por la adición de N,N-dimetiletilen diamina. Mediante esta reacción, se produce 1-((2S,4R)-1-((S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-

carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, que puede disolverse en acetato de isopropilo y extraerse con H₃PO₄ acuoso, después de lo cual se lo extrae con K₂HPO₄ acuoso. El producto puede hacerse reaccionar con dicarbonato de di-ter-butilo, en presencia de dimetilaminopiridina, a lo que sigue una extracción con una mezcla de una solución de ácido cítrico y una solución de cloruro de sodio, para producir 1-((2S,4R)-N-(ter-butoxicarbonil)-1-((S)-2-(5-metilpirazin-2-carboxamido)non-8-enoil)-4-(fenantridin-6-iloxi)pirrolidin-2-carboxamido)-2-vinilciclopropanocarboxilato de (1R,2S)-etilo, que puede someterse a una metatesis de cierre de anillo en presencia del catalizador de 1B (Zannan

Pharma Ltd., Shanghai, China) en tolueno para producir 14a-etil-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a,15(1H)-dicarboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-15-ter-butilo. El catalizador puede fraguarse
5 con imidazol después de la reacción.

[0051] Puede cambiarse el solvente del producto sometido al cierre del anillo, el tolueno, por acetonitrilo, después de lo cual puede agregarse cloruro de hidrógeno en dioxano y calentarse para producir clorhidrato de 6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-

10 hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-etilo, que luego puede aislarse, mezclarse con tetrahidrofurano, agua y LiOH·H₂O, y luego calentarse y agitarse. Después, la mezcla de reacción puede enfriarse, combinarse con H₃PO₄ acuoso, NaCl acuoso y 2-metil tetrahidrofurano, para luego separar, lavar y filtrar la capa orgánica. Se agrega MeCN a la
15 capa orgánica concentrada, se calienta y se enfría, y luego se agrega dietilamina. La suspensión se calienta y se enfría para formar la sal de dietilamina del (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxilato, que posteriormente puede lavarse y secarse.

20 **[0052]** La sal de dietilamina puede mezclarse con tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano y H₃PO₄ acuoso. La capa orgánica se separa, se lava con NaCl acuoso y luego se concentra y/o se purifica. Después, el producto puede mezclarse con NMP, a lo que sigue la adición de carbonildiimidazol (CDI) y luego de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Luego puede agregarse ciclopropilsulfonamida. La mezcla de reacción se
25 agita durante varias horas. Después, puede agregarse acetato de isopropilo, seguido por KH₂PO₄ acuoso y posteriormente por H₃PO₄ acuoso. La capa orgánica puede aislarse, lavarse y purificarse para producir el compuesto I, que ulteriormente puede disolverse en

acetato de isopropilo. Seguidamente, la solución se diluye con etanol. Puede agregarse agua a la solución resultante en porciones, con períodos de retención apropiados después de cada adición para asegurar la eliminación de la sobresaturación. La adición del agua se interrumpe en el momento en que el sistema de solventes ternario se torna bifásico debido al carácter parcialmente inmiscible del sistema de solventes – que comprende acetato de isopropilo, etanol y agua. La suspensión puede agitarse durante varias horas, después de lo cual puede aislarse el sólido por medio de una filtración y un secado, para producir un hidrato cristalino del compuesto I.

[0053] Una composición sólida de la presente invención también puede incluir uno o más agentes anti-HCV. Estos otros agentes anti-HCV pueden ser, por ejemplo, inhibidores de la polimerasa del HCV (lo que abarca inhibidores de la polimerasa de tipo nucleosídico o no nucleosídico), inhibidores de la proteasa del HCV, inhibidores de la helicasa del HCV, inhibidores de CD81, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de los sitios internos de ingreso a los ribosomas o inhibidores de NS5A del HCV. Los ejemplos específicos de estos otros agentes anti-HCV incluyen, sin limitaciones, la ribavirina, el interferón α , el interferón β , el interferón α pegilado, el interferón lambda pegilado, el telaprevir, el boceprevir, ITMN-191, BI-201335, TMC-435, MK-7009, VBY-376, VX-500 (Vertex), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec), ITMN-191 (Intermune, Roche), MK-7009 (Merck), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche), PSI-7851 (Pharmasset), MK-3281 (Merck), PF-868554 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS) y el albuferón (Novartis).

[0054] Una composición sólida de la presente invención preferiblemente es una forma de dosificación oral sólida. Las formas de dosificación orales sólidas comunes y apropiadas para la presente invención incluyen, sin limitaciones, las cápsulas, las grageas, los gránulos, las píldoras, los polvos y las tabletas, de los cuales las cápsulas y las tabletas son las preferidas. Una forma de dosificación oral sólida de la presente invención también

puede incluir otros excipientes o diluyentes inertes, tales como la sacarosa, la lactosa o el almidón. En forma de dosificación oral sólida de la presente invención, también pueden incluirse lubricantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes o saborizantes, agentes amortiguadores, preservantes o
5 antioxidantes.

[0055] Una composición sólida de la presente invención puede prepararse con una variedad de técnicas, tales como, sin limitaciones, la fusión-extrusión, el secado por aspersión, la precipitación concurrente, el secado por congelación y otras técnicas para evaporar los solventes. La fusión-extrusión y el secado por aspersión son las técnicas
10 preferidas. El proceso de fusión-extrusión típicamente comprende los pasos de preparar una mezcla fundida que incluye los uno o más ingredientes activos, los uno o más polímeros hidrofílicos y preferiblemente uno o más agentes tensioactivos, y luego enfriar la mezcla fundida hasta que se solidifica. La "fusión" hace referencia a una transición a un estado líquido o gomoso en el que es posible embeber un componente en los uno o más
15 componentes restantes, preferiblemente de manera homogénea. En muchos casos, los uno o más componentes poliméricos se fundirán y los otros componentes, incluyendo los uno o más ingredientes activos y los uno o más agentes tensioactivos, se disolverán en la mezcla fundida, con lo que se formará una solución. La fusión usualmente comprende un calentamiento a una temperatura superior al punto de ablandamiento de los uno o más
20 polímeros. La preparación de la mezcla fundida puede realizarse de una variedad de maneras. La combinación de los componentes puede realizarse antes de la formación de la mezcla fundida, durante la formación de la mezcla fundida o después de ella. Por ejemplo, los componentes pueden ser mezclados primero, y luego pueden ser fundidos, o bien pueden ser mezclados y fundidos simultáneamente. La mezcla fundida también
25 puede homogenizarse para dispersar los ingredientes activos de manera eficiente. Además, puede resultar conveniente fundir primero los uno o más polímeros y luego introducir, mezclar y homogenizar los uno o más ingredientes activos. En un ejemplo,

todos los materiales menos los agentes tensioactivos se combinan y se colocan en un extrusor, al tiempo que los uno o más agentes tensioactivos se funden externamente y se bombean durante la extrusión.

5 [0056] En otro ejemplo, la mezcla fundida comprende el compuesto I y uno o más de los polímeros hidrofílicos que se describieron con anterioridad, y la temperatura de la mezcla fundida se halla en el rango de entre 100 y 170°C, preferiblemente entre 120 y 150°C, y aun más preferiblemente entre 135 y 140°C.

10 [0057] En aun otro ejemplo, la mezcla fundida comprende el compuesto I, ritonavir y uno o más de los polímeros hidrofílicos que se describieron con anterioridad. La mezcla fundida también puede incluir un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable como los que se describieron con anterioridad.

15 [0058] En aun otro ejemplo, la mezcla fundida comprende el compuesto I, ritonavir, al menos otro agente anti-HCV como los que se describieron con anterioridad y uno o más polímeros hidrofílicos como los que se describieron con anterioridad. La mezcla fundida también puede incluir un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable como los que se describieron con anterioridad.

20 [0059] Para comenzar un proceso de fusión-extrusión, los uno o más ingredientes activos (por ejemplo, el compuesto I, una combinación del compuesto I y ritonavir o una combinación del compuesto I, ritonavir y al menos otro agente anti-HCV) pueden emplearse en formas sólidas, tales como las sales cristalinas respectivas. Los uno o más ingredientes activos también pueden emplearse como una solución o una dispersión en un solvente líquido apropiado, tal como un alcohol, un hidrocarburo alifático o – en algunos casos – dióxido de carbono líquido. El solvente puede eliminarse, por ejemplo, por evaporación, una vez preparada la mezcla fundida.

25 [0060] También pueden incluirse diversos aditivos en la mezcla fundida, por ejemplo, reguladores del flujo (por ejemplo, la sílice coloidal), aglutinantes, lubricantes, rellenos, desintegrantes, plastificadores, colorantes o estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes,

estabilizadores ante la luz, capturadores de radicales y estabilizadores contra los ataques de microbios).

[0061] La fusión y/o la mezcla pueden tener lugar en un aparato apropiado para este propósito. Los aparatos particularmente apropiados son los extrusores o los amasadores.

5 Los extrusores apropiados incluyen los extrusores con un solo tornillo, los extrusores con tornillos entrecruzados o los extrusores con tornillos múltiples, preferiblemente los extrusores con dos tornillos, que pueden rotar en el mismo sentido o en sentidos opuestos, y que opcionalmente pueden estar equipados con discos de amasado. Ha de apreciarse que las temperaturas de trabajo se determinarán en función del tipo de
10 extrusor o del tipo de configuración en el extrusor usado. Parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en el extrusor puede proveerse con elementos de calentamiento. Sin embargo, la fricción y la cizalla del material en el extrusor también pueden proveer una cantidad sustancial de energía para la mezcla y pueden contribuir en la formación de una mezcla fundida homogénea de los
15 componentes.

[0062] La mezcla fundida puede tener un carácter entre pastoso y viscoso. Convenientemente, el extruido puede moldearse con un dispositivo con dos rodillos contrarrotativos con depresiones coincidentes en su superficie. El extruido puede enfriarse y dejarse solidificar. El extruido también puede cortarse en trozos, tanto antes (corte en
20 caliente) como después de la solidificación (corte en frío).

[0063] El producto solidificado de la extrusión también puede molerse, triturarse o reducirse en gránulos de otro modo. El extruido solidificado, así como cada gránulo producido, comprende una dispersión sólida, preferiblemente una solución sólida de los uno o más ingredientes activos, en una matriz compuesta por uno o más polímeros
25 hidrofílicos y opcionalmente uno o más agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Cuando los gránulos no contienen ningún agente tensioactivo, puede agregarse y combinarse con los gránulos un agente tensioactivo farmacéuticamente

aceptable como los que se describieron con anterioridad. El producto de la extrusión también puede combinarse con otros ingredientes activos y/o aditivos, antes de molerlo o triturarlo en gránulos. Los gránulos también pueden procesarse para obtener formas de dosificación orales sólidas apropiadas.

- 5 **[0064]** En un ejemplo, se mezcla y se granula copovidona y uno o más agentes tensioactivos, a lo que sigue la adición de Aerosil, el compuesto I y ritonavir. Posteriormente, se tritura la mezcla. La proporción en peso entre el compuesto I y el ritonavir puede variar, por ejemplo, entre 1:1 y 5:1, tal como 1:1, 2:1 ó 4:1. Por ejemplo, la mezcla puede contener 10% en peso del compuesto I y 5% en peso de ritonavir. En otro
- 10 ejemplo, la mezcla puede contener 15% en peso del compuesto I y 7,5% en peso de ritonavir. Después, la mezcla se somete a la extrusión, y el extruido producido puede molerse y tamizarse, para luego realizar un procesamiento adicional y obtener cápsulas o tabletas. Los uno o más agentes tensioactivos que se emplean en este ejemplo también pueden agregarse en forma líquida durante la extrusión.
- 15 **[0065]** En otro ejemplo, se mezcla y se granula copovidona y uno o más agentes tensioactivos, a lo que sigue la adición de Aerosil y el compuesto I. Seguidamente, la mezcla, que puede contener, por ejemplo, 15% en peso del compuesto I, se muele y se extruye. El extruido producido también puede molerse y tamizarse. El extruido de ritonavir puede prepararse de manera similar. El extruido del compuesto I puede combinarse con
- 20 el extruido de ritonavir, después de lo cual ambos se combinan para preparar tabletas. Preferiblemente, la proporción en peso entre el compuesto I y el ritonavir en la mezcla puede variar, sin limitaciones, entre 1:1 y 1:5, tal como 1:1, 2:1 ó 4:1.

- [0066]** El abordaje de la evaporación del solvente por medio de un secado por aspersión tiene la ventaja de que permite realizar el procesamiento a menores temperaturas, de ser
- 25 necesario, y permite realizar otras modificaciones en el proceso para mejorar aun más las propiedades del polvo. Posteriormente, el polvo secado por aspersión puede someterse a una formulación adicional, de ser necesario, y el producto de droga final es flexible con

relación a la posibilidad de elaborar una cápsula, una tableta y/o una formulación concurrente con ritonavir.

- [0067]** Se describen ejemplos de procesos de secado por aspersión y de equipos para realizar el secado por aspersión en K. Masters, Spray Drying Handbook (Halstead Press, Nueva York, 4ª edición, 1985). Los ejemplos no limitativos de dispositivos para realizar el secado por aspersión que son apropiados para la presente invención incluyen los secadores por aspersión que son manufacturados por Niro Inc., GEA Process Engineering Inc., Buchi Labortechnik AG o Spray Drying Systems, Inc. Un proceso secado por aspersión generalmente comprende descomponer una mezcla líquida en pequeñas gotas y eliminar rápidamente el solvente de las gotas en un recipiente (el aparato donde se realiza el secado por aspersión), donde se ejerce una gran fuerza para evaporar el solvente de las gotas. Las técnicas de atomización incluyen, por ejemplo, las toberas para dos fluidos o a presión, así como los atomizadores rotativos. La gran fuerza para evaporar el solvente puede proveerse, por ejemplo, manteniendo la presión parcial del solvente en el aparato donde se realiza el secado por aspersión debajo de la presión de vapor del solvente (a la temperatura a la que se secan las gotas). Esto puede efectuarse (1) manteniendo la presión en el aparato donde se realiza el secado por aspersión en un vacío parcial, (2) mezclando las gotas líquidas con un gas de secado tibio (por ejemplo, hidrógeno caliente) o (3) a través de ambos procedimientos.
- [0068]** La temperatura y la velocidad de flujo del gas usado para el secado, así como el diseño del dispositivo donde se efectúa el secado por aspersión, pueden seleccionarse de manera tal que las gotas estén suficientemente secas en el momento en que alcancen la pared del aparato. Esto permitirá asegurar que las gotas secas sean esencialmente sólidas, que puedan formar un polvo y que no se adhieran a la pared del aparato. El producto secado por aspersión puede recolectarse removiendo el material por medios manuales, neumáticos, mecánicos o de otro tipo. El período de tiempo necesario para realizar el secado depende del tamaño de las gotas, de la formulación y del dispositivo

donde se efectúa la operación de secado por aspersión. Después de la solidificación, el polvo sólido puede permanecer en la recámara de secado por aspersión durante un período de tiempo adicional (por ejemplo, 5-60 segundos) para evaporar más solvente del polvo sólido. El contenido final de solvente en la dispersión sólida que sale del secador

5 preferiblemente es suficientemente bajo para mejorar la estabilidad del producto final. Por ejemplo, el contenido de solvente residual del polvo secado por aspersión puede ser menor que 2% en peso. Aun más preferiblemente, el contenido de solvente residual se halla dentro de los límites fijados en los Lineamientos de la Conferencia Internacional de

10 aspersión a un secado adicional, con el propósito de disminuir aun más el contenido de solvente residual. Los métodos para realizar este secado adicional incluyen, sin limitaciones, el secado en lecho fluido, el secado con radiación infrarroja, el secado en tambor, el secado al vacío y las combinaciones de estos y otros procesos.

[0069] Al igual que el extruido sólido que se describió con anterioridad, el producto

15 secado por aspersión contiene una dispersión sólida, preferiblemente una solución sólida de los uno o más ingredientes activos, en una matriz compuesta por uno o más polímeros hidrofílicos y opcionalmente uno o más agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Cuando el producto secado por aspersión no contiene ningún agente tensioactivo, antes de continuar con el procesamiento puede agregarse y combinarse con

20 los gránulos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable como los que se describieron con anterioridad.

[0070] Antes de colocarlos en el dispositivo donde ha de efectuarse el secado por aspersión, los uno o más ingredientes activos (por ejemplo, el compuesto I, una combinación del compuesto I y ritonavir o una combinación del compuesto I, ritonavir y al

25 menos otro agente anti-HCV), los uno o más polímeros hidrofílicos y los otros ingredientes activos o excipientes opcionales, tales como los agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables, pueden disolverse en un solvente. Los solventes apropiados incluyen, sin

limitaciones, los alcoholes (por ejemplo, el metanol, el etanol, el 1-propanol, el 2-propanol o las mezclas de éstos), la acetona, las mezclas de acetona/agua o de alcohol/agua (por ejemplo, las mezclas de etanol/agua) o las combinaciones de los anteriores. La solución también puede precalentarse antes de colocarla en el dispositivo donde ha de efectuarse el secado por aspersión.

5 [0071] La dispersión sólida producida mediante la fusión-extrusión, por secado por aspersión o con otras técnicas puede adaptarse a cualquier forma de dosificación oral sólida apropiada. En una forma de realización, la dispersión sólida preparada mediante la fusión-extrusión, por secado por aspersión o con otras técnicas (por ejemplo, el polvo

10 extruido o secado por aspersión) puede comprimirse en tabletas. La dispersión sólida puede comprimirse directamente o puede molerse o triturarse en gránulos o polvos antes de comprimirla. La compresión puede realizarse en una prensa para tabletas, tal como en un molde de acero entre dos punzones móviles. Cuando una composición sólida de la presente invención comprende el compuesto I y ritonavir o el compuesto I y otro agente

15 anti-HCV, es posible preparar por separado dispersiones sólidas de cada ingrediente activo individual, para luego combinar las dispersiones sólidas opcionalmente molidas o trituradas antes de la compactación. El compuesto I y los otros ingredientes activos también pueden prepararse en la misma dispersión sólida, que opcionalmente se muele y/o se combina con otros aditivos, y luego se comprime en tabletas.

20 [0072] Puede usarse al menos un aditivo seleccionado entre los reguladores del flujo, los desintegrantes, los agentes de relleno (los rellenos) y los lubricantes para comprimir la dispersión sólida. Estos aditivos pueden mezclarse con la dispersión sólida triturada o molidas antes de la compactación. Los desintegrantes promueven una dispersión rápida de la forma compacta en el estómago y mantienen los gránulos liberados separados unos de

25 los otros. Los ejemplos no limitativos de desintegrantes apropiados incluyen los polímeros entercruzados, tales como la polivinil pirrolidona entercruzada y la carboximetilcelulosa de sodio entercruzada. Los ejemplos no limitativos de agentes de relleno apropiados (que

también se conocen como "rellenos") incluyen la lactosa, el hidrógenofosfato de sodio, la celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicell), los silicatos, particularmente el dióxido de silicio, el óxido de magnesio, el talco, el almidón de papa o de maíz, la isomaltosa o el alcohol polivinílico. Los ejemplos no limitativos de reguladores del flujo apropiados
5 incluyen la sílice altamente dispersada (por ejemplo, Aerosil) y las grasas o las ceras animales o vegetales. Los ejemplos no limitativos de lubricantes apropiados incluyen el polietilenglicol (por ejemplo, con un peso molecular de entre 1000 y 6000), los estearatos de magnesio y de calcio, el estearil fumarato de sodio y semejantes.

[0073] También pueden usarse otros aditivos diversos para preparar una composición
10 sólida de la presente invención, por ejemplo, colorantes, tales como colorantes azo, pigmentos orgánicos o inorgánicos, tales como el óxido de aluminio o el dióxido de titanio, o colorantes de origen natural; estabilizadores, tales como antioxidantes, estabilizadores ante la luz, capturadores de radicales o estabilizadores contra los ataques de microbios.

[0074] Las composiciones sólidas de acuerdo con determinadas formas de realización de
15 la presente invención pueden contener diversas capas, por ejemplo, si son tabletas laminadas o multicapa. Pueden tomar formas abiertas o cerradas. Las "formas de dosificación cerradas" son aquellas donde una capa está completamente rodeada por al menos una capa diferente.

[0075] Con el fin de facilitar la ingesta de una forma de dosificación sólida, resulta
20 ventajoso darle una forma apropiada a la forma de dosificación. Por lo tanto, las tabletas grandes que pueden ser deglutidas con comodidad preferiblemente tienen una forma alargada en lugar de redonda.

[0076] Una película de recubrimiento sobre la tableta también puede contribuir a facilitar la deglución de la tableta. Una película de recubrimiento también mejora el sabor y provee
25 una apariencia elegante. La película de recubrimiento usualmente incluye un material polimérico que forma una película, tal como la hidroxipropil metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa o los copolímeros de acrilato o de metacrilato. Además de un

polímero formador de películas, la película de recubrimiento también puede comprender un plastificador, por ejemplo, polietilenglicol, un agente tensioactivo, por ejemplo, un polisorbato, y opcionalmente un pigmento, por ejemplo, dióxido de titanio u óxido de hierro. La película de recubrimiento también puede comprender talco como antiadherente.

- 5 Preferiblemente, la película de recubrimiento representa menos de 5% en peso de una composición farmacéutica de la presente invención.

[0077] En otro aspecto, la presente invención se relaciona con métodos para usar las composiciones sólidas de la presente invención en el tratamiento de infecciones del HCV.

- Los métodos comprenden administrarle una composición sólida de la presente invención
10 a un paciente que la necesita. Una composición sólida de la presente invención puede administrarse tanto sola como en combinación con uno o más agentes anti-HCV diferentes, tales como los que se describieron con anterioridad. La dosis inhibidora específica para un paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluirán la severidad de la infección del HCV; la actividad del compuesto I en dicho
15 paciente particular; la composición sólida específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el cronograma de administración y la velocidad de excreción; la duración del tratamiento; las drogas usadas en combinación o de manera concurrente con el compuesto I; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

- 20 **[0078]** En una forma de realización, un método de la presente invención comprende administrarle a un paciente que lo necesita una composición sólida de la presente invención y al menos otro agente anti-HCV, donde dicho otro agente anti-HCV se selecciona entre los inhibidores de la polimerasa del HCV (por ejemplo, inhibidores de la polimerasa del HCV de tipo nucleosídico o no nucleosídico), los inhibidores de la proteasa
25 del HCV, los inhibidores de la helicasa del HCV, los inhibidores de CD81, los inhibidores de la ciclofilina, los inhibidores de los sitios internos de ingreso a los ribosomas o los inhibidores de NS5A del HCV. Preferiblemente, dicho otro agente anti-HCV es un inhibidor

de la polimerasa del HCV (por ejemplo, un inhibidor de la polimerasa del HCV de tipo nucleosídico o no nucleosídico) o un inhibidor de NS5A del HCV. La administración de una composición sólida de la presente invención y de los otros agentes anti-HCV puede ser concurrente o consecutiva.

5 **[0079]** La presente invención también se relaciona con el uso de una composición sólida de la presente invención en la manufactura de medicamentos para tratar infecciones del HCV.

[0080] Ha de comprenderse que las formas de realización que se describieron con anterioridad y los siguientes ejemplos se proveen con fines ilustrativos, no limitativos. A
10 partir de la descripción precedente, aquellos versados en la técnica han de poder concebir diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

[0081] Los parámetros farmacocinéticos (PK) del compuesto I y el ritonavir se estimaron usando WinNonlin 5.2 (Pharsight, Mountain View, CA), con un análisis no
15 compartimentalizado. Los valores inferiores al límite de cuantificación fueron reemplazados por cero. Los valores ausentes fueron tratados como si nunca hubieran sido analizados. En el análisis PK se usaron períodos para el muestreo de sangre y dosis nominales, según se especifica en el protocolo.

[0082] Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos (PK) primarios para el
20 compuesto I y el ritonavir.

AUC [∞]	Área bajo la curva de la concentración en función del tiempo, desde el tiempo 0 hasta el infinito, calculada como $AUC^{\infty} = AUC_{\text{última}} + (C_{\text{última}}/K_{el})$, donde $C_{\text{última}}$ es la última concentración cuantificable
AUC [∞] normalizada en	Área bajo la curva de la concentración en función del tiempo, desde el tiempo 0 hasta el infinito, normalizada en función de la

función de la dosis	dosis (AUC ∞ o AUC(0-Inf):) $AUC_{(0-Inf)norm} = AUC_{(0-Inf)} * \frac{\text{dosis normalizada}}{\text{dosis real}}$
Cmax	Concentración máxima observada en el plasma
Cmax normalizada en función de la dosis	Concentración máxima observada en el plasma normalizada en función de la dosis $C_{max\,norm} = C_{max} * \frac{\text{dosis normalizada}}{\text{dosis real}}$
Tmax	Tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima en el plasma

Ejemplo 2

[0083] Se mezcló el compuesto I en formas cristalinas de monohidrato y de dihidrato con polímeros hidrofílicos y agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables en diversas proporciones, después de lo cual se lo disolvió en un solvente orgánico (acetona o mezclas de etanol/agua). Posteriormente, el solvente se separó del sistema con calor (75°C) y vacío, usando un evaporador rotativo Genevac o Buchi Rotavap. Se tamizaron dispersiones sólidas del compuesto I, con diversos niveles de carga y con el uso de distintos agentes tensioactivos o polímeros, a través de un tamiz de malla 30, con el fin de reducir el tamaño de partícula. Se usaron muestras de la dispersión sólida resultante para caracterizar la forma amorfa en una difracción de rayos X en polvo (PXRD), para analizar su estabilidad química, para realizar una prueba de disolución in vitro y para efectuar estudios de su biodisponibilidad en perros.

[0084] Para los estudios de la biodisponibilidad en perros, la dispersión sólida en polvo se colocó en cápsulas de gelatina duras hasta alcanzar una dosis deseada de 50 mg. La cápsula también se cargó con una dosis de 50 mg de ritonavir. Para los estudios de la disolución in vitro, se evaluó la liberación del compuesto I.

[0085] Los polímeros hidrofílicos evaluados incluyeron la copovidona, el acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS) y la hidroxipropil metilcelulosa de grado E5 (HPMC-E5). Los agentes tensioactivos evaluados incluyeron la vitamina E TPGS, el polisorbato 20, el polisorbato 80, el poloxámero, el laurato de propilenglicol y span 20. La cantidad de agentes tensioactivos en cada dispersión sólida evaluada no fue superior a 10% en peso, y la cantidad del compuesto I en cada dispersión sólida varió entre 10 y 40% en peso.

[0086] Se comprobó que, en todas las dispersiones sólidas evaluadas, el compuesto I se hallaba en una forma amorfa, como lo reflejaron los patrones en la PXRD. Se evaluó la estabilidad de dispersiones sólidas que contenían copovidona o HPMC-AS, y se determinó su estabilidad química después de 4 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa en estudios en placas abiertas. Estas dispersiones sólidas también presentaron una velocidad de disolución elevada.

Ejemplo 3

[0087] Se elaboraron dos formulaciones en tabletas usando un secado por aspersión para producir una dispersión sólida en polvo del compuesto I amorfo en una matriz polimérica. Para la formulación de la primera tableta, el polvo secado por aspersión contenía 17,5% en peso del compuesto I, 72,5% en peso de copovidona y 10% en peso de polisorbato 80. Para la formulación de la segunda tableta, el polvo secado por aspersión contenía 17,5% en peso del compuesto I, 72,5% en peso de copovidona, 7% en peso de monolaurato de propilenglicol y 3% en peso de vitamina E TPGS. En ambas formulaciones se usó acetona como solvente para el secado por aspersión.

[0088] El polvo secado por aspersión también se secó al vacío para eliminar el solvente residual. El polvo secado al vacío se combinó con celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, almidón pregelificado, croscarmellose de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearil fumarato de sodio. Opcionalmente, esta mezcla se granuló por medio de una compactación en rodillos, y luego se molió para producir gránulos. Los gránulos

resultantes se combinaron con más estearil fumarato de sodio, antes de comprimirlos en la forma de dosificación final en tabletas.

Ejemplo 4

[0089] Se extruyó de manera concurrente el compuesto I y el ritonavir usando una fusión-extrusión. Se prepararon cuatro extruidos, y luego se los molió y se los colocó en cápsulas. El primer extruido contenía el compuesto I, ritonavir, copovidona, lauroglicol FCC y vitamina E TPGS en una proporción en peso de 10:5:77:5:3 (se lo conocerá de aquí en adelante como la formulación 1). El segundo extruido contenía el compuesto I, ritonavir, copovidona y polisorbato 80 en una proporción en peso de 15:7,5:67,5:10 (se lo conocerá de aquí en adelante como la formulación 2). El tercer contenía el compuesto I, ritonavir, copovidona, lauroglicol FCC y vitamina E TPGS en una proporción en peso de 10:5:79:4:2 (se lo conocerá de aquí en adelante como la formulación 3). El cuarto extruido contenía el compuesto I, ritonavir, copovidona, lauroglicol FCC y vitamina E TPGS en una proporción en peso de 15:7,5:69,5:5:3 (se lo conocerá de aquí en adelante como la formulación 4). Cada una de las cápsulas con estos extruidos contenía 50 mg del compuesto I y 25 mg de ritonavir.

[0090] El compuesto I y el ritonavir también fueron extruidos por separado usando una fusión-extrusión. El extruido del compuesto I contenía el compuesto I, copovidona, lauroglicol FCC, vitamina E TPGS y Aerosil en una proporción en peso de 15:76:5:3:1. El extruido de ritonavir contenía ritonavir, copovidona, span 20 y Aerosil en una proporción en peso de 15:74:10:1. Ambos extruidos se molieron, se mezclaron y luego se comprimieron de manera concurrente en tabletas. Cada tableta contenía 100 mg del compuesto I y 50 mg de ritonavir (esto se conocerá de aquí en adelante como la formulación 5).

[0091] La biodisponibilidad de las cápsulas con los extruidos y de las tabletas sometidas a la compresión concurrente se evaluó en perros Beagle después de una sola administración oral. Las dosis administradas fueron de 100 mg del compuesto I y 50 mg

- de ritonavir por animal. En el estudio se usaron cuatro perros (dos machos y dos hembras). Treinta minutos antes de la dosificación, cada perro recibió una dosis subcutánea de histamina (de 100 µg/kg, a razón de 0,05 ml/kg en agua). Véanse Kahlson et al. J Physiol 174:400–416 (1964), y Akimoto et al. Eur J Pharm Biopharm 49:99–102 (2000). Cada perro fue sometido a la administración de una sola dosis oral de las formulaciones 1-5 en distintas semanas, cada semana con la administración de una sola dosis. Se tomaron muestras de plasma 0,33, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración de la dosis, y en ellas se analizó el compuesto I y el ritonavir por LC-MS/MS.
- 10 **[0092]** Con la dosis de 10 mg/kg, los valores medios del AUC ∞ normalizada en función de la dosis para el compuesto I en las formulaciones 1-5 fueron 183,6, 131,6, 188,9, 190,3 y 299,1 µg·h/ml, respectivamente. Con la dosis de 10 mg/kg, los valores medios de la Cmax normalizada en función de la dosis para el compuesto I en las formulaciones 1-5 fueron 28,5, 24,5, 23,6, 26,8 y 43,3 µg/ml.
- 15 **[0093]** Con la dosis de 5 mg/kg, los valores medios del AUC ∞ normalizada en función de la dosis para el ritonavir en las formulaciones 1-5 fueron 3,9, 2,8, 2,4, 1,3, y 3,4 µg·h/ml, respectivamente. Con la dosis de 5 mg/kg, los valores medios de la Cmax normalizada en función de la dosis para el ritonavir en las formulaciones 1-5 fueron 1,1, 0,8, 0,7, 0,5 y 1,1 µg/ml, respectivamente.
- 20 **[0094]** La descripción precedente de la presente invención ha sido provista con fines ilustrativos y descriptivos, pero no ha de ser interpretada de manera exhaustiva o como una limitación de la invención a las formas de realización descriptas. A la luz de la descripción anterior o a través de la práctica de la invención, han de poder concebirse numerosas modificaciones y variaciones. Por consiguiente, vale destacar que el alcance
- 25 de la invención está definido por las reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida CARACTERIZADA PORQUE comprende
 - (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, en una forma amorfa;
 - (2) un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable; y
 - (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.
2. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende una dispersión sólida que incluye
 - (1) dicha (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de ésta, y
 - (2) dicho polímero.
3. La composición de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero tiene una Tg de al menos 50°C.
4. La composición de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente tensioactivo tiene un valor de HLB de al menos 10.
5. La composición de la reivindicación 4, CARACTERIZADA PORQUE también comprende otro agente tensioactivo con un valor de HLB menor que 10.
6. La composición de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE dicha dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa que también comprende el agente tensioactivo mencionado.

7. La composición de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero es un homopolímero o un copolímero de N-vinil pirrolidona.
8. La composición de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero es la copovidona.
- 5 9. La composición de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente tensioactivo es el laurato de propilenglicol.
- 10 10. La composición de la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE también comprende succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.
11. La composición de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente
- 10 11. tensioactivo es un polisorbato.
12. La composición de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente tensioactivo es el polisorbato 80.
13. La composición de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicha dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa.
- 15 14. La composición de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicha dispersión sólida es una solución sólida que comprende el agente tensioactivo mencionado.
15. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE también comprende ritonavir.
- 20 16. La composición de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE dicha dispersión sólida también comprende ritonavir.
17. La composición de la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE dicha dispersión sólida también comprende ritonavir.
18. La composición de la reivindicación 14, CARACTERIZADA PORQUE dicha
- 25 18. solución sólida también comprende ritonavir.

19. Un proceso para elaborar la composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende secar el solvente de una solución líquida, donde dicha solución comprende

- (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-
5 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta;
- (2) el polímero mencionado; y
- 10 (3) el agente tensioactivo mencionado.

20. Un proceso para elaborar la composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende solidificar una mezcla fundida, donde dicha mezcla fundida comprende

- (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-
15 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta;
- (2) el polímero mencionado; y
- 20 (3) el agente tensioactivo mencionado.

COMPOSICIONES SÓLIDAS**RESUMEN**

Composiciones sólidas que comprenden el compuesto I amorfo. Una dispersión sólida de la presente invención también contiene un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable. El
5 compuesto I puede formularse en una dispersión sólida amorfa que comprende un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable, y preferiblemente un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante(s)		ABBOTT LABORATORIES			
(72) Inventor(es)		LIEPOLD, Bernd; ROSENBLATT, Karin; HÖLIG, Peter; GOKHALE, Rajeev; PRASAD, Leena; MILLER, Jonathan; SCHMITT, Eric, A.; MORRIS, John, B.			
(74) Apoderado:		DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO			
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		61/339.964		10/03/2010	US
(85) Fecha inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 15/09/2011	
Fecha de presentación de la solicitud: 08/03/2011				N° publicación: WO 2011/112558 A2	
No. de solicitud PCT/US2011/027511					
(54) Titulo: COMPOSICIONES SOLIDAS					

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
---	--

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) ABBOTT LABORATORIES
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/339.964 (32) Fecha 10/03/2010 (33) Pais US	(72) Interventor (es) LIEPOLD, Bernd ROSENBLATT, Karin HÖLIG, Peter GOKHALE, Rajeev PRASAD, Leena MILLER, Jonathan SCHMITT, Eric, A. MORRIS, John, B.
(54) Título COMPOSICIONES SOLIDAS	(74) Apoderado (s) DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 08/03/2011 No. de solicitud PCT/US2011/027511	(87) Publicación internacional Fecha 15/09/2011 No. Publicación WO 2011/112558 A2

Resumen reivindicación (es):

1. Una composición sólida CARACTERIZADA PORQUE comprende
 - (1) (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, en una forma amorfa;
 - (2) un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable; y
 - (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.
2. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE comprende una dispersión sólida que incluye
 - (1) dicha (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida, o la sal farmacéuticamente aceptable de ésta, y
 - (2) dicho polímero.
3. La composición de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero tiene una Tg de al menos 50°C.
4. La composición de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente tensioactivo tiene un valor de HLB de al menos 10.
5. La composición de la reivindicación 4, CARACTERIZADA PORQUE también comprende otro agente tensioactivo con un valor de HLB menor que 10.
6. La composición de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE dicha dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa que también comprende el agente tensioactivo mencionado.
7. La composición de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero es un homopolímero o un copolímero de N-vinil pirrolidona.
8. La composición de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero es la copovidona.
9. La composición de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente tensioactivo es el laurato de propilenglicol.
10. La composición de la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE también comprende succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.
11. La composición de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente tensioactivo es un polisorbato.
12. La composición de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente tensioactivo es el polisorbato 80.
13. La composición de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicha dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa.
14. La composición de la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicha dispersión sólida es una solución sólida que comprende el agente tensioactivo mencionado.
15. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE también comprende ritonavir.
16. La composición de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE dicha dispersión sólida también comprende ritonavir.
17. La composición de la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE dicha dispersión sólida también comprende ritonavir.
18. La composición de la reivindicación 14, CARACTERIZADA PORQUE dicha solución sólida también comprende ritonavir.

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0092592
		Bogotá D.C., Septiembre 10 de 2012 - 15:43:56

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	462586832	10/09/2012	8.690.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			<u>\$590.000.00</u>
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-154969- -00000-0000
Fecha: 2012-09-10 16:01:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0092600

Bogotá D.C., Septiembre 10 de 2012 - 15:43:56

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	462586832	10/09/2012	8.690.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
10 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	300.000.00
				\$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-154969- -00000-0000

Fecha: 2012-09-10 16:01:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90

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

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

Septiembre 10 de 2012 - 15:43:59

PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD Art 33 Decisión 486/00

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

Completa Incompleta

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

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

Completa X 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