



Industria y Comercio

SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-146892- -00000-0000

Fecha: 2014-07-08 16:23:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL T = F = 6
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS DE UN
POTENTE INHIBIDOR DE HCV

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 8 de julio de 2014

P2014/000090



No. 14-146892- -00000-0000

Fecha: 2014-07-08 16:23:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000090

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBHDirección: Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein (DE).Nacionalidad o Domicilio: AlemaniaLugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/020934Fecha Enero 10, 2013Publicación Internacional No. WO2013/106506Fecha Julio 18, 2013

6

Título (54) FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS DE UN POTENTE
INHIBIDOR DE HCVClasificación Internacional (51) A61K 9/08, A61K 9/107, A61K 9/48, A61K 31/4709,
A61K 47/10, A61K 47/14, A61K 47/44.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 12, 2012

(31) Número de Solicitud

61/586,087

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

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

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Poderes, si fuere el caso.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 417(ii) del PCT.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☒

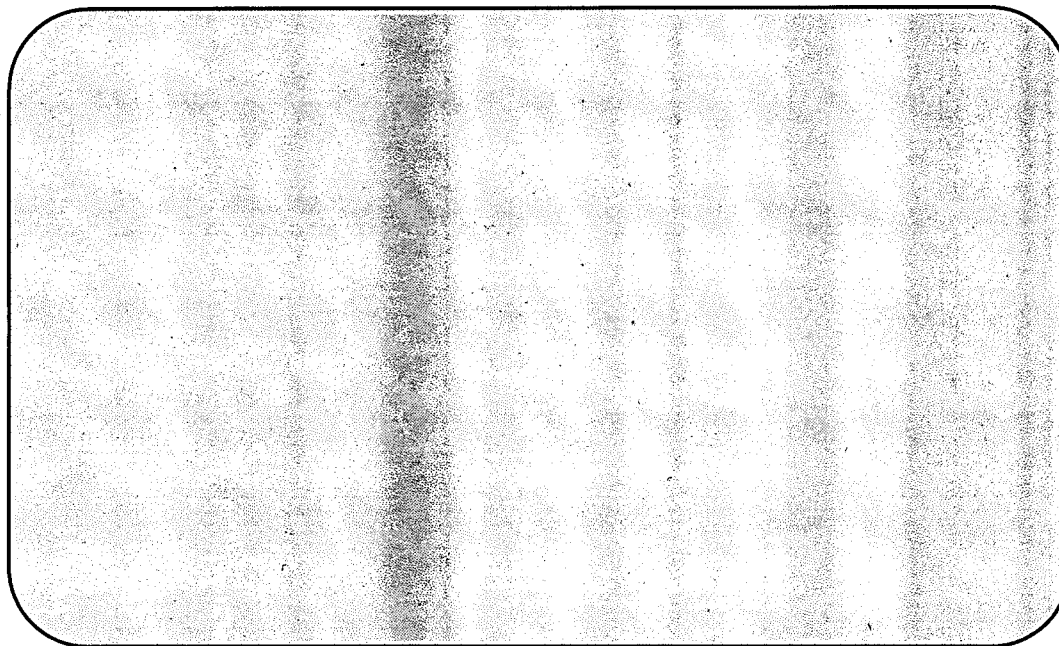
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2013/020934

Mathias BRAUN

Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Carl Alan BUSACCA

c/o VP, IP Legal,
Boehringer Ingelheim USA Corp.,
900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Feng-Jing CHEN

251 Stonecliffe Aisle, Irvine,
California 92603
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Edwin Louis GUMP

c/o VP, IP Legal,
Boehringer Ingelheim USA Corp.,
900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Jenness B MAJESKA

c/o VP, IP Legal,
Boehringer Ingelheim USA Corp.,
900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Scott PENNINO

c/o VP, IP Legal,
Boehringer Ingelheim USA Corp.,
900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Fenghe QIU

c/o VP, IP Legal,
Boehringer Ingelheim USA Corp.,
900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Maria Fernanda VILLAGRA
Boehringer Ingelheim S.A.
AV Libertador 7208
Buenos Aires, C1429BMS
Argentina
Nacionalidad: Argentina

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0066770

Bogotá D.C., Junio 25 de 2014 - 11:38:53

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601291880	24/06/2014	13.071.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-146892- -00000-0000

Fecha: 2014-07-08 16:23:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

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

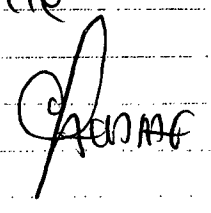
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 25 de 2014 - 11:38:59

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 7 8	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		Recorrido: 4	
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-146892-0		7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El cd anexo contiene un total de Archivos: 8 Archivos en formato PDF, los cuales fueron procesados en el folio (6) correctamente 



ADMIS



No. 14-146892- -00000-0000

Fecha: 2014-07-08 16:23:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000090

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

Dirección: Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim am Rhein (DE).

Nacionalidad o Domicilio: Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/020934

Fecha Enero 10, 2013

Publicación Internacional No. WO2013/106506

Fecha Julio 18, 2013

6

Título (54) FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS DE UN POTENTE
INHIBIDOR DE HCV

Clasificación Internacional (51) A61K 9/08, A61K 9/107, A61K 9/48, A61K 31/4709,
A61K 47/10, A61K 47/14, A61K 47/44.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 12, 2012

(31) Número de Solicitud

61/586,087

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

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

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☒

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2013/020934

Mathias BRAUN

Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Carl Alan BUSACCA

c/o VP, IP Legal,
Boehringer Ingelheim USA Corp.,
900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Feng-Jing CHEN

251 Stonecliffe Aisle, Irvine,
California 92603
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Edwin Louis GUMP

c/o VP, IP Legal,
Boehringer Ingelheim USA Corp.,
900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Jenness B MAJESKA

c/o VP, IP Legal,
Boehringer Ingelheim USA Corp.,
900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

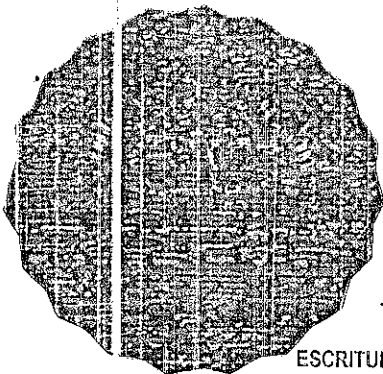
Scott PENNINO

c/o VP, IP Legal,
Boehringer Ingelheim USA Corp.,
900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Fenghe QIU

c/o VP, IP Legal,
Boehringer Ingelheim USA Corp.,
900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,
Ridgefield, Connecticut 06877-0368
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Maria Fernanda VILLAGRA
Boehringer Ingelheim S.A.
AV Libertador 7208
Buenos Aires, C1429BMS
Argentina
Nacionalidad: Argentina



TESTIMONIO

ESCRITURA: 001416
MINUTA: 000657

K: 007735

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

=====

INTRODUCCION

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

COMPARECEN:

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

MINUTA:

SEÑOR NOTARIO:

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

PRIMERO: CON FECHA 15 DE JULIO DE 2010, LA EMPRESA BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, UNA EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DE ALEMANIA, CON DOMICILIO EN BINGER STRASSE 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, OTORGÓ PODER A FAVOR DE EL PODERDANTE, EL CUAL USTED SEÑOR NOTARIO SE SERVIRÁ INSERTAR. ==

SEGUNDO: POR EL PRESENTE DOCUMENTO, EL PODERDANTE DELEGA PODER A FAVOR DE EL APODERADO PARA QUE REPRESENTÉ EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA A LA SOCIEDAD BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, TAL COMO CONSTA EN EL PODER ADJUNTO, ANTE CUALQUIER AUTORIDAD ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, INCLUYENDO LA SECRETARÍA Y TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, PARA EL INICIO, TRAMITACIÓN, OBTENCIÓN, DEFENSA Y HACER RESPETAR TODAS Y CUALQUIERA DE LAS PATENTES DE INVENCION, MODELOS DE UTILIDAD, DISEÑOS INDUSTRIALES, MARCAS, LEMAS COMERCIALES, NOMBRES COMERCIALES, PROTECCIÓN DE DATOS DE PRUEBA, PROTECCIÓN DE SECRETOS EMPRESARIALES, DERECHOS DE AUTOR, REGISTRO DE NOMBRES DE DOMINIO, O SEGUIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS EN MATERIAS TALES COMO PROPIEDAD INTELECTUAL.

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

Handwritten text, possibly a signature or date, within a rectangular box.

Handwritten text, possibly a signature or date, within a rectangular box.

Handwritten text, possibly a signature or date, within a rectangular box.

Mario Gino Benvenuto Murguía
ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

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

FIRMADO.- UNA FIRMA ILEGIBLE.- =====

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

INSERTO UNO: TRADUCCION OFICIAL =====

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

TRADUCCIÓN OFICIAL

TRA. N° TOI.0077.10

Primera página del documento original:

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

Segunda página del documento original:

UR. Nr.: 1446/2010

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

- Dr. Michael Kompter, nacido el 11 de mayo de 1955, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.
- Dr. Christian Hauke, nacido el 31 de agosto de 1947, con domicilio en 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173.

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

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

1
Estados Unidos 688 - Lima 11 - Perú - Tel.: (511) 460-1659 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maemim@terra.com.pe

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

Mery Ann Montenegro Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro UT N° 105

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

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

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

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

Ingelheim am Rhein, 15 de julio de 2010

(firmado ilegible)

Notario Público

Mary Ann Montecarlo Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro IVI N° 106

TESTIMONIO

TRA. N° TOI.0077.10

Reverso de la segunda página del documento original:

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

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

(sello) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR

Legalización N° 092720

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

Lima, 23 de julio de 2010

(fdo.) Maribel del Rosario LUYO JAVIER

Departamento de Legalizaciones

Dirección de Trámites Consulares/sello

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

En fe de lo cual, firmo y sello en.....Lima.....
a los...26...días del mes de...Julio...de...2010..

Mary Aníbal Montenegro Medina
Traductora Pública Juramentada
Registro JVT N° 105

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA CONSULAR
Legalización N°

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

SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO



Julia F. Celia Moreano de Dueñas
Departamento de Legalizaciones
Dirección de Trámites Consulares
LIMA 27 JUL 2010

Estados Unidos 888 - Lima 11 - Perú - Telfs.: (511) 460-1859 • (511) 463-1167 • Fax: (511) 463-4548
maernm@terra.com.pe

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

TESTIMONIO

FERNÁNDEZ - DÁVILA & BUENO
ABOGADOS

PODER ESPECIAL

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

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

Suscrito en el de de 2010

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

SPECIAL POWER OF ATTORNEY

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

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

Executed in Ingelheim, on 15th July of 2010

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
ppa. ppa.

Dr. Michael KOMPTER
Authorized Signatory

Dr. Christian HAUKE
Authorized Signatory

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

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

RECEIVED
NOV 19 1950

TESTIMONIO

UR. Nr. 1446/2010

It is herewith certified that above signatures of:

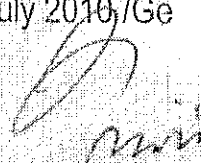
- Dr. Michael **K o m p t e r**, born 11th day of May 1955, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
 - Dr. Christian **H a u k e**, born 31st day of August 1947, with its business address at 55216 Ingelheim am Rhein, Binger Straße 173,
- personally known,
were duly given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

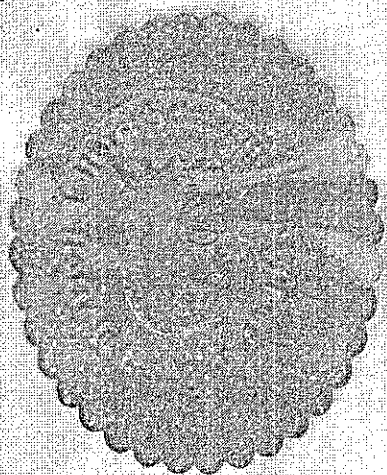
It is herewith certified that **Boehringer Ingelheim International GmbH** is a corporation duly organized and existing under the laws of the Federal Republic of Germany having its principal place of business at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

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

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

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


Notary public



1. *State of the world...*
...
...

1910
1911

1912

TESTIMONIO

AL DORSO: =====

910 E 1

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



Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation:

Wert: 50.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 33,00 €

Mainz, 16.07.10

Heppes-Schwarz
Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin



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

Dr. Matthias Friedrich
Dr. Matthias Friedrich
Vorsitzender Richter am Landgericht

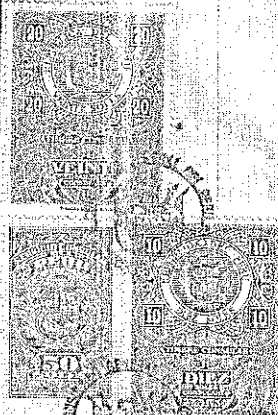
CONSULADO GENERAL DEL PERU
FRANCFORT DEL MENO

Se legaliza la firma de:
DR. MATTHIAS FRIEDRICH

Quién desempeña el cargo de:
**REPRESENTANTE DEL PRESIDENTE
DEL JUZGADO REGIONAL
EN MAINZ**

Nº de Orden: 0363
Nº de Asignación: AA7A
Nº de Fianza: 22.4
Derechos percibidos: S/C: 80.000 €
E: 72.000 €

Frankfurt del Meno, 20 de Julio de 2010



Alfredo Arecco-Sablich
ALFREDO ARECCO-SABLICH
Consul General del Perú



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE POLITICA CONSULAR

Legalización Nº 0363/2010

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

Alfredo Arecco-Sablich
SIN JUZGAR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

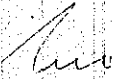
Maribel del Rosal Luyo Joylar
Maribel del Rosal Luyo Joylar
Departamento de Legalización
Dirección de Asesoría Consular



LIMA, 23 JUL 2010

Esta cartilla está en blanco. Cualquier
texto que se consigne carece de valor

DE NOT
a y sellos
en al (la)
P
Nº 1167
ma del N


Ramón Gortázar
Nº 1167

Mario Gino Benvenuto Murguía

ABOGADO NOTARIO DE LIMA

TESTIMONIO

INSERTO. =====

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

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

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

CONCLUSION: =====

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

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

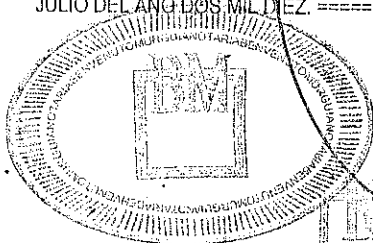
LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA SE INICIA EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706090 Y CONCLUYE EN LA FOJA DE PAPEL NOTARIAL CON NUMERO DE SERIE B Nº0706093(VUELTA), DE LO QUE DOY FE. =====

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

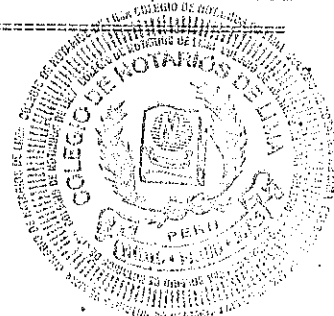
EL PROCESO DE FIRMAS CONCLUYO EL: VEINTISEIS DE JULIO DEL DOS MIL DIEZ. =====

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

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



MARIO GINO BENVENUTO MURGUIA
ABOGADO
NOTARIO DE LIMA



COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:

la autenticidad y sellos que anteceden en esta foja
en el (la) Notario(a) de Lima,

Benvenuto Murguía

Nº 116766

Fecha:

26 JUL 2010

Firma del Notario(a) más no el contenido

Av. Juan de Arona N° 546 - Urb. Cdra. 31 de la Av. Arequipa - San Isidro
Teléfono: 719 - 1667 / 719 - 1668 / 719 - 1669 / Telefax.: 717 - 1031
www.notariabenvenuto.com / e-mail: notario@notariabenvenuto.com

Lina
Lina Gutiérrez Adriaenszén
FISCAL



47006

LIMA 27 JUL 2010



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Lima – Perú

No. 1793

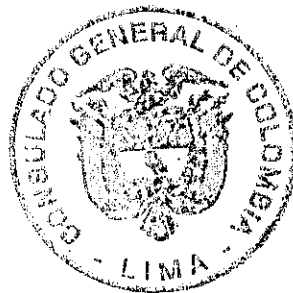
Lima, 02 Agosto 2010

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

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

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

Samir
JAIRO MONTES MORENO
Cónsul General



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

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

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

RECEIVED
JAN 10 1967
U.S. AIR FORCE
344011

U.S. AIR FORCE
RECEIVED

RECEIVED
JAN 10 1967
U.S. AIR FORCE
344011

U.S. AIR FORCE
RECEIVED



(43) International Publication Date
18 July 2013 (18.07.2013)

(10) International Publication Number
WO 2013/106506 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/08 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) *A61K 47/14* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *A61K 47/44* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2013/020934

(22) International Filing Date:

10 January 2013 (10.01.2013)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/586,087 12 January 2012 (12.01.2012) US

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

(72) Inventors; and

(71) Applicants : **BRAUN, Mathias** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **BUSACCA, Carl Alan** [US/US]; c/o VP, IP Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368 (US). **CHEN, Feng-Jing** [US/US]; 251 Stonecliffe Aisle, Irvine, California 92603 (US). **GUMP, Edwin Louis** [US/US]; c/o VP, IP Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368 (US). **MAJESKA, Jenness B.** [US/US]; c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368 (US). **PENNINO, Scott** [US/US]; c/o VP, IP Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368,

Ridgefield, Connecticut 06877-0368 (US). **QIU, Fenghe** [US/US]; c/o VP, IP Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Rd., P.O. Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877-0368 (US). **VILLAGRA, Maria Fernanda** [AR/AR]; Boehringer Ingelheim S.A., AV Libertador 7208, Buenos Aires, C1429BMS (AR).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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:

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

(54) Title: STABILIZED PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF A POTENT HCV INHIBITOR

(57) Abstract: Described are various methods for stabilizing pharmaceutical formulations of a specific Hepatitis C Viral (HCV) inhibitor against the formation of a particular genotoxic degradation product. Such methods include temperature control, moisture control, excipient control, capsule shell control, basification and a reconstitution approach.



WO 2013/106506 A1

STABILIZED PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF A POTENT HCV INHIBITOR

5

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

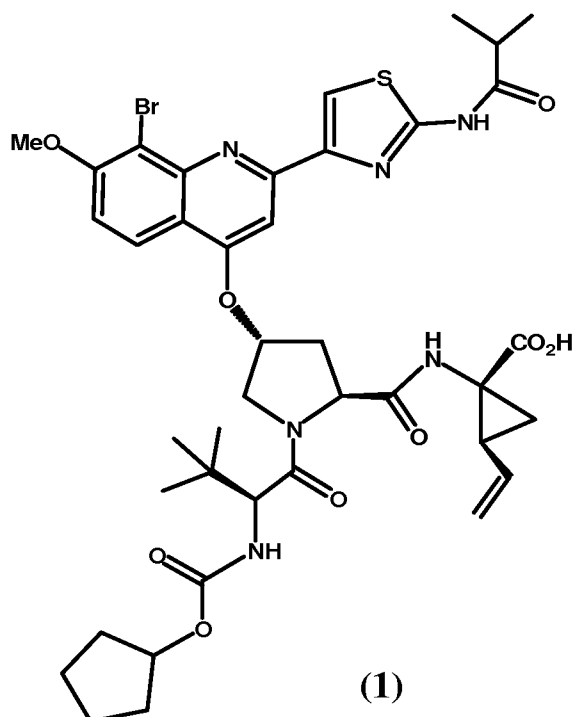
The present application is directed to various methods for stabilizing pharmaceutical formulations of a specific Hepatitis C Viral (HCV) inhibitor against the formation of a particular genotoxic degradation product.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

The following Compound (1):

15



having the chemical name: 1-{[4-[8-Bromo-2-(2-isopropylcarbamoyl-thiazol-4-yl)-7-methoxy-quinolin-4-yloxy]-1-(R)-(2-cyclopentylloxycarbonyl amino-3,3-(S)-dimethyl-butyl)-pyrrolidine-(S)-2-carbonyl]-amino}-2-(S)-vinyl-cyclopropane-(R)-carboxylic

20

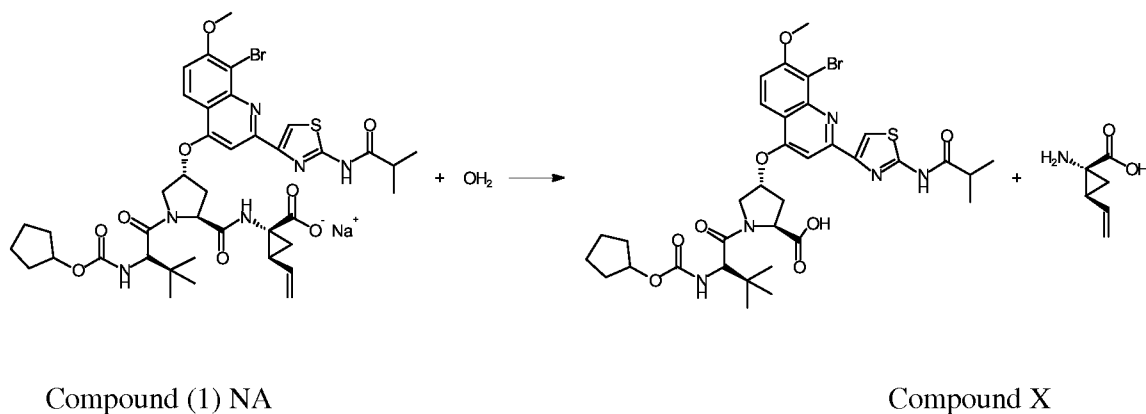
acid, is known as a selective and potent inhibitor of the HCV NS3 serine protease and useful in the treatment of HCV infection. Compound (1) falls within the scope of the acyclic peptide series of HCV inhibitors disclosed in U.S. Patents 6,323,180, 7,514,557 and 7,585,845. Compound (1) is disclosed specifically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

5 Patent 7,585,845, and as Compound # 1008 in U.S. Patent 7,514,557. Compound (1), and pharmaceutical formulations thereof, can be prepared according to the general procedures found in the above-cited references, all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Preferred forms of Compound (1) include the pharmaceutically acceptable salts thereof and crystalline forms thereof, and in particular the crystalline sodium salt form
10 as described in U.S. Patent Application Publication No. 2010/0093792, also incorporated herein by reference. The sodium salt form of Compound (1) (referred to herein at "Compound (1) NA") is currently in clinical trials for the treatment of HCV infection.

One type of pharmaceutical formulation that has been developed for formulating
15 Compound (1) NA is a Self-Emulsifying Drug Delivery (SEDDs) formulation in the form of a liquid-filled soft-gel capsule packaged in induction sealed HDPE bottles. Examples of this type of formulation can be found in U.S. Patent Application Publication No. US 2011/0160149. It has been discovered that upon storage of this formulation a potentially genotoxic degradation product, referred to herein as "Compound X", is formed from the
20 parent drug molecule via the amide hydrolysis reaction shown below in Scheme I.

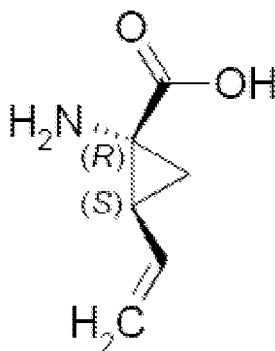
Another type of pharmaceutical formulation that has been developed is an oral solution formulation designed for pediatric use, and it has been confirmed that this formulation is also prone to the formation of the Compound X degradation product during storage. Examples of this type of formulation can be found in WO 2010/059667. While amide
25 hydrolysis is a known mechanism of degradation, it was not intuitive or expected that this specific degradation product would form in these formulations and that this specific degradation product would also be an Ames positive compound and genotoxic. In fact, Compound X was not predicted to be genotoxic based on standard in-silico prediction software analysis. This unexpected discovery constitutes one aspect of the present
30 invention.

Scheme I:



5

Compound X may also be depicted by the following chemical structure showing the stereochemistry at the two chiral centers in this molecule:



10

Due to the high potential toxicity of the Compound X, the increase in this impurity over the product shelf life duration was deemed unacceptable from a regulatory perspective and thus there was an urgent need to solve this problem. For example, the EMEA (European Medicines Agency) Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (28 June 2006) specifies a maximum intake value of 1.5 µg/day of a genotoxic impurity as being associated with an acceptable risk (1 in 100,000 increased cancer risk) for most marketed pharmaceuticals based on a lifetime exposure duration. For short duration treatment

regimens higher levels of genotoxic impurities may be acceptable based on application of Haber's rule (fundamental concept in toxicology) to extrapolate acceptable limits for daily intake for shorter treatment durations (Felter et al, Critical Reviews in Toxicology, 2011) without changing the associated level of cancer risk. For example, in its subsequent

5 guidance document issued on 26 June 2008, the EMEA's CHMP Safety Working Party indicated that the acceptable limits for daily intake of genotoxic impurities during clinical trials (1 in 1 million increased cancer risk plus an additional dose rate correction factor of 2) are 5, 10, 20, and 60µg/day for a duration of exposure of 6-12 months, 3-6 months, 1-3 months, and less than 1 month, respectively. Since the treatment regimen with Compound

10 (1) NA may be as short as 12 weeks (~3 months) or 24 weeks (~6 months), maximum allowable intake values for Compound X may be as high as 20µg/day (3 month regimen) or 10µg/day (6 month regimen) when applying a 1 in 1 million increased cancer risk and a dose rate correction factor of 2. Taking into consideration the benefit of an approved marketed product, the maximum allowable intake values for Compound X may be as high

15 as the calculated acceptable limit of 400 µg/day (3 month regimen) or 200µg/day (6 month regimen) when applying a 1 in 100,000 increased cancer risk level. Thus, one goal of the present invention was to develop techniques to ensure that the maximum intake value of this degradation product would be maintained below these regulatory limits.

20 Prior to the discovery that Compound X was an Ames positive degradation product, the stability of Compound (1) NA drug products was controlled by standard product packaging (HDPE bottle with induction seal) and room temperature storage. Such conditions were considered sufficient to allow for the desired commercial product shelf life. As noted above, current regulatory requirements for controlling potentially genotoxic impurities

25 limit such impurities to levels much lower than standard impurities. The discovery that Compound X was Ames positive and genotoxic required the development of further controls to insure the lowest possible levels of Compound X in the drug product for patient safety and to meet requirements of regulatory authorities.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present application is directed to various methods for controlling the level of the degradation product Compound X in liquid pharmaceutical compositions comprising Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and to the resulting stabilized
5 pharmaceutical compositions.

In a general embodiment, the present invention is directed to a method for controlling the level of degradation product Compound X in a liquid pharmaceutical composition comprising a Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one
10 pharmaceutically acceptable excipient, said method comprising one or more of the following:

- (a) drying said composition such that it has a water content of less than about 3.0 % w/w and storing the composition under conditions sufficient to maintain a water content of less than about 3.0 % w/w;
- 15 (b) storing said composition at a temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius;
- (c) adding a basifier to said composition to achieve an internal apparent pH of greater than about 7; or
- (d) if the liquid pharmaceutical composition is to contain water as an excipient
20 material, preparing a first formulation pre-mixture comprising only Compound (1), or pharmaceutically acceptable salt thereof, and non-aqueous based excipients and a second formulation pre-mixture comprising water as an excipient, and then mixing the first and second formulation pre-mixtures to prepare the final formulation just prior to patient use.

25 Additional embodiments are directed to liquid pharmaceutical composition comprising a Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the amount of degradation product Compound X in the composition is below a level of about 400 µg, or below a level of
30 about 200 µg, or below a level of about 60 µg, or below a level of about 20 µg, when the composition contains a full daily dose of Compound (1) or pharmaceutically acceptable

salt thereof in either single or multiple dosage units. And in a more specific embodiment, the composition has one or more of the following properties:

- (a) a water content of less than about 3.0 % w/w;
- (b) an internal temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius; or
- 5 (c) an internal apparent pH of greater than about 7.

Additional embodiments are directed to the above methods and compositions wherein the total resulting amount of degradation product in the composition is below a level of about 1.5 µg when the composition contains a full daily dose of Compound (1), or
10 pharmaceutically acceptable salt thereof, in either single or multiple dosage units.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 depicts the Compound X formation and stability over a 24 month period under
15 different temperature conditions for a batch of 120 mg capsules of Compound (1) NA.

Figure 2 depicts the Compound X formation and stability over a 24 month period at room temperature for 120 mg capsules of Compound (1) NA having different levels of fill water content.

20

Figure 3 shows the combined effect of storage temperature and fill water content for 120 mg capsules of Compound (1) NA on Compound X formation and stability over a 12 month period.

25 **Figure 4A** is a graphic representation of a blister packaging system incorporating a desiccant in the product packaging, and the affect on water transmission.

Figure 4B shows a more detailed depiction of a capsule in an exemplary polymer blister packaging system and the water transmission in such system

30

Figure 5 depicts the changes in relative humidity over time within the pouch and within the polymer blister cavity and the changes in moisture content within the capsule fill formulation for a packaging system comprising an aluminum pouch containing a conditioned desiccant and capsules enclosed in a polymer blister.

5

Figure 6 shows Compound X stability over a 24 month period under refrigerated conditions (4-5°C) for 120 mg capsules of Compound (1) NA having different levels of fill water content,

10 **Figure 7** shows three different oral solution formulations of Compound (1) NA designed for employing three different degradation product control methods of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 Definitions

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

The term “about” means within 5%, and more preferably within 1% of a given value or range. For example, “about 3.7%” means from 3.5 to 3.9%, preferably from 3.66 to 3.74%. When the term “about” is associated with a range of values, e.g., “about X% to
25 Y%”, the term “about” is intended to modify both the lower (X) and upper (Y) values of the recited range. For example, “about 20% to 40%” is equivalent to “about 20% to about 40%”.

The term “pharmaceutically acceptable salt” means a salt of a Compound of formula (1)
30 which is, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of humans and lower animals without undue toxicity, irritation, allergic response,

and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, generally water or oil-soluble or dispersible, and effective for their intended use.

The term includes pharmaceutically-acceptable acid addition salts and pharmaceutically-acceptable base addition salts. Lists of suitable salts are found in, e.g., S. M. Birge et al., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, pp. 1-19.

The term "pharmaceutically-acceptable acid addition salt" means those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases and which are not biologically or otherwise undesirable, formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, sulfamic acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids such as acetic acid, trifluoroacetic acid, adipic acid, ascorbic acid, aspartic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, butyric acid, camphoric acid, camphorsulfonic acid, cinnamic acid, citric acid, digluconic acid, ethanesulfonic acid, glutamic acid, glycolic acid, glycerophosphoric acid, hemisulfic acid, hexanoic acid, formic acid, fumaric acid, 2-hydroxyethane-sulfonic acid (isethionic acid), lactic acid, hydroxymaleic acid, malic acid, malonic acid, mandelic acid, mesitylenesulfonic acid, methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, nicotinic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, oxalic acid, pamoic acid, pectinic acid, phenylacetic acid, 3-phenylpropionic acid, pivalic acid, propionic acid, pyruvic acid, salicylic acid, stearic acid, succinic acid, sulfanilic acid, tartaric acid, p-toluenesulfonic acid, undecanoic acid, and the like.

The term "pharmaceutically-acceptable base addition salt" means those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free acids and which are not biologically or otherwise undesirable, formed with inorganic bases such as ammonia or hydroxide, carbonate, or bicarbonate of ammonium or a metal cation such as sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, iron, zinc, copper, manganese, aluminum, and the like. Particularly preferred are the ammonium, potassium, sodium, calcium, and magnesium salts. Salts derived from pharmaceutically-acceptable organic nontoxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, quaternary amine compounds, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion-

exchange resins, such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine, isopropylamine, tripropylamine, tributylamine, ethanolamine, diethanolamine, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, dicyclohexylamine, lysine, arginine, histidine, caffeine, hydrabamine, choline, betaine, ethylenediamine, 5 glucosamine, methylglucamine, theobromine, purines, piperazine, piperidine, N-ethylpiperidine, tetramethylammonium compounds, tetraethylammonium compounds, pyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylmorpholine, dicyclohexylamine, dibenzylamine, N,N-dibenzylphenethylamine, 1-phenamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, polyamine resins, and the like. Particularly preferred organic 10 nontoxic bases are isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, choline, and caffeine.

Formation of the Compound X Degradation Product

As noted previously, the basis for the present invention was the discovery that a specific 15 degradation product, Compound X, is formed upon storage of a liquid formulation containing Compound (1) NA and that this specific degradation product is Ames positive and genotoxic. This was unknown prior to the present invention. As a direct result of this discovery, it became apparent that additional control methods would be necessary to control the level of Compound X formation in the drug product in order to meet regulatory 20 requirements.

It is known that the rates of many chemical reactions increase with temperature and moisture. For this reason, several commercial SEDDs capsule formulations eg. tipranavir soft gel capsules, are stored under refrigeration or protected from moisture using induction 25 sealed packaging in order to provide for increased stability and/or shelf life. For the Compound (1) NA SEDDs drug product, following the discovery that Compound X is formed and is genotoxic, the kinetics of the formation of this degradation product were studied and were found to be a function of temperature. Investigations into the mechanism of formation suggest that Compound X is formed via acid catalyzed amide hydrolysis (see 30 Scheme I above) and so increased levels of moisture would also be expected to drive the formation of Compound X. This has been confirmed in studies of Compound (1) NA

capsules manufactured with various levels of fill formulation water content. All product stability and experimental studies conducted to date have demonstrated that Compound X levels increased with higher temperatures and are significantly higher with moisture ingress. Thus, temperature and moisture control methods constitute aspects of the present invention. Additional control methods that have been discovered are discussed in detail below.

Compound X Degradation Product Control Methods

The various control methods that have been developed to address the Compound X degradation product issue, include the following methods, each of which is discussed in more detail below:

1. Temperature Control
2. Moisture Control
3. Excipient Control
4. Capsule Shell Control
5. Basification
6. Reconstitution Approach

1. Temperature Control

The initial hydrolysis formation reaction that produces Compound X from Compound (1) NA has been demonstrated to be temperature dependent. As such, refrigeration can be used to reduce the rate of Compound X formation in liquid formulations by directly slowing the rate of the hydrolysis reaction. A suitable preferred temperature range for refrigeration of such liquid formulation is between about 2 and 8 degrees Celsius and as such constitutes a preferred embodiment of the invention. Under refrigerated conditions the rate of Compound X formation comes into balance with the rate of Compound X degradation (via reaction with fatty acid based excipients or other degradation mechanisms, as discussed in detail below) within the formulation insuring a low and controlled Compound X level in the drug product. However, even formulations that do not

possess formulation excipients that react with Compound X in a sacrificial manner may still benefit from reduced Compound X levels as a result of refrigeration.

With respect to temperature control, a refrigerated supply chain is recommended for the product throughout its shelf life and at least until the product is in the patient's hands. The product should be stored in refrigerated warehouse facilities with temperature condition monitoring to insure that product is maintained at proper temperature. During transportation, the product should be transported under refrigerated conditions. As best practice, temperature monitoring devices (e.g. TempTale® from Sensitech Inc.) should be included with shipments to provide assurance that temperature conditions during shipment do not deviate beyond known safe product temperature excursion ranges. Thus, one additional embodiment of the invention is directed to a liquid pharmaceutical composition wherein the packaged dosage units of the composition are stored together with a temperature monitoring device to measure and record the environmental temperature during storage or shipment. A temperature monitoring device is typically attached to, or otherwise included with, a larger shipment quantity, e.g. a pallet, of the packaged dosage units. All such possible temperature monitoring devices and attachments thereof to pharmaceutical drug product that are conventional in the industry are embraced by the present invention.

20

Temperature control can be used independently to control the formation of degradation product or, more preferably, together with one or more of the other control methods as described herein.

For example, the combination of refrigeration, moisture control (control drying during manufacture and moisture resistant packaging), and the presence of sacrificial fatty acid-based excipients (excipient control) provides for very effective control of Compound X. Under such conditions, Compound X levels have been demonstrated to maintain a "steady state" level of approximately 0.5-1 ppm in drug product capsules which is well below the requirements of regulatory authorities. Because the level of Compound X is at steady state, the product shelf life can be extended well beyond that possible at room temperature

30

while insuring patient safety. To date, two years of stability (shelf life) for the product has been demonstrated on several representative batches. Compound X results over the course of these stability studies show no increasing trend suggesting that considerable further extension in product shelf life is possible. See **Figure 1**, which depicts the Compound X formation and stability over a 24 month period under different environmental conditions for a batch of 120 mg capsules (where “Refrigerated” = **4-5 °C**). The temperature of the refrigerated environment was set to **4-5 °C**. The results clearly demonstrate effective degradation product control under refrigerated conditions as compared to non-refrigerated environments. In fact, the results demonstrate that the degradation product level decreases under refrigerated storage conditions and is maintained at this lower level.

Achieving a low steady state level of Compound X in Compound (1) NA capsules throughout shelf life by this invention, allows for greater opportunity for room temperature use and storage of the product with the patient for a limited period of time during patient use of the product. This accommodation for greater flexibility in patient handling of the product provides greater ease of patient use and potentially greater patient dosing compliance. It thus provides a significant advantage versus requiring the patient to store the product in a refrigerator. Preliminary studies under conditions of simulated patient use have shown that Compound X does not exceed commercial regulatory limits even after 60 days of storage at 25°C/70% RH or 30°C/75% RH. See Table 1 below:

Table 1. Compound X in Compound (1) NA Capsules (120 mg) During Simulated Patient Use:

Timepoint	Time 0	30 Days			60 Days		
Condition	NA	5 °C	25 °C/ 60% RH	30 °C/ 75% RH	5 °C	25 °C/ 60% RH	30 °C/ 75% RH
Compound X (ppm)	1.3	0.8	0.8	1.0	1.3	1.4	2.4

Implementation of temperature control methods does not negatively impact other quality aspects of the product. As drug solubility in the formulation increases upon lowering temperature, this product can be stored under refrigeration without impacting assay.

Furthermore, the capsules maintain their physical properties such as hardness and show an improved overall product degradation profile.

2. Moisture Control

5

Compound X is formed via hydrolysis and, as such, the concentration of water present in the solution/fill formulation has a direct impact on the rate of Compound X formation. As the rate of hydrolytic Compound X formation from Compound (1) NA is dependent on the presence of water to drive the reaction, ultra dry formulations can minimize Compound X
10 formation. This has been demonstrated, for example, by the development of the Compound (1) NA oral solution drug product formulation that consists of two solutions designed to be mixed at time of patient use: Compound (1) NA dissolved in a dry solvent (e.g. PEG400 and propylene glycol) and an excipient vehicle containing water. This is the so-called “Reconstitution Approach” method described hereinbelow as an alternative
15 technique to minimize the effect of water in the formulation.

Investigation of Compound (1) NA capsules manufactured with different levels for water content has demonstrated that at very low levels of water, Compound X growth can be effectively controlled even at room temperature storage. See **Figure 2**, which depicts the
20 Compound X formation and stability over a 24 month period at room temperature storage for 120 mg capsules having different levels of water content in the fill formulation. When such data are also evaluated with the consideration of temperature, the results indicate that for capsules with the lowest water content, Compound X growth shows relatively little temperature dependency (see **Figure 3**), and can therefore be maintained below regulatory
25 limits even at room temperature storage. As such, low water content formulations might be suitably stable to Compound X formation and not require refrigeration or other temperature controls.

Unfortunately, at such low water levels, current soft gelatin capsule shell material becomes
30 highly brittle and lacks sufficient robustness to avoid cracking when packaged and shipped in bottles. It may be possible to develop alternative capsule formulations that are

sufficiently elastic and robust even when filled with low water content formulations to produce Compound (1) NA capsules with commercially acceptable physical robustness to be packaged and distributed in bottles.

- 5 In a preferred embodiment, SEDDS capsules are dried to less than about 3.0% water content during manufacturing and then stored under conditions suitable to maintain such water content level. At this water content, refrigeration effectively controls Compound X formation in the formulation while insuring that the capsule shell possesses sufficient elasticity to be robust for product packaging and distribution. Additional embodiments
- 10 include drying the capsules to less than about 2.5% water content, or less than about 2.0% water content, and then storing the capsules under conditions suitable to maintain such water content level. Drying methods that may be used include any of the conventional drying methods known in the art, including but not limited to adsorption drying or condensation heat drying . For capsules, a typical drying method is in drying tunnels at 20-
- 15 25 °C/10-15%RH.

It is also preferred to use drug product packaging with high resistance to moisture ingress, such that the water content of Compound (1) NA capsules is maintained essentially constant during refrigerated storage. This allows the rate of Compound X formation to

20 stay essentially constant and in balance with the rate of Compound X degradation, thereby maintaining the low steady state level of this impurity. One example of such packaging is a blister system incorporating desiccant material to further dry capsules during storage. The use of a pervious polymer blister enclosed in Alu foil with desiccant provides for an economic solution for moisture control and protection in a blister-packed product. **Figure**

25 **4A** depicts a graphic representation of such blister system incorporating a desiccant in the product packaging and the affect on water transmission and **Figure 4B** shows a more detailed depiction of the capsule in an exemplary polymer blister packaging system and the water transmission in such system . In one example, the use of a polymer blister system with desiccant quickly reduced the water content to approximately 1.5% in the capsule fill

30 formulation and allowed the maintenance of this low water content during storage. See **Figure 5** depicting the changes in relative humidity over time within the pouch and within

the capsule blister cavity and the changes in moisture content within the capsule fill formulation over the same storage period. In this example, the packaging used comprised an aluminum pouch containing a conditioned desiccant and Compound (1) NA capsules packed in a low moisture barrier thermo formable polymer film (e.g. poly vinyl chloride film) blister system)

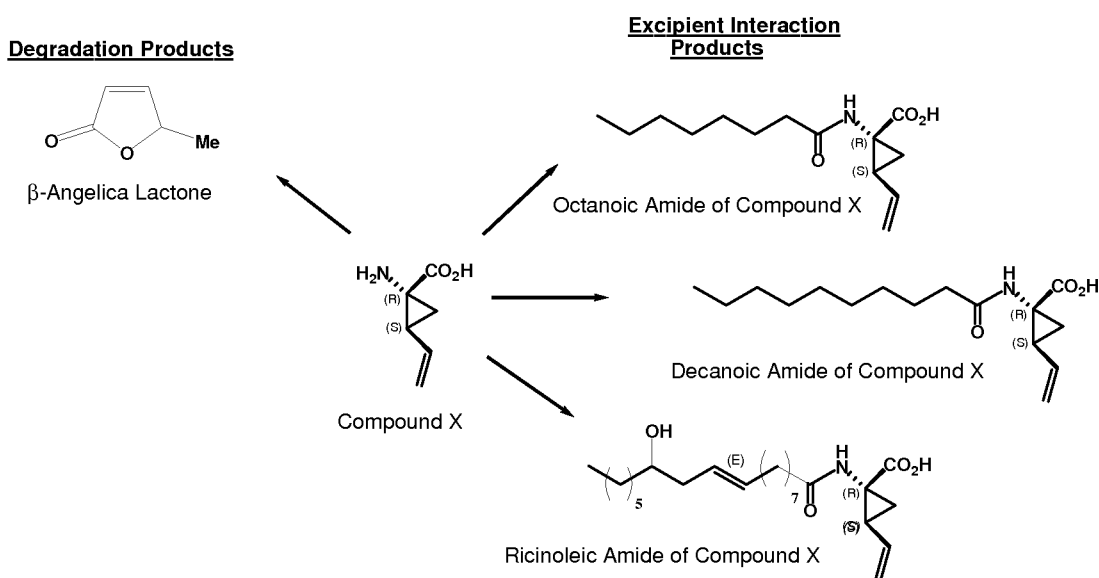
Thus, in one general embodiment, the composition is stored in a moisture resistant packaging, optionally including a desiccant material. In addition to the polymer blister enclosed in Alu foil mentioned above, other commercially available moisture resistant packaging materials may be used, optionally along with conventional desiccant materials, for the purpose of maintaining reduced water content levels. Additional examples of packaging materials that may be used include thermo formable polychloride trifluoric ethylene (PCTFE) polymer films and alternative materials that show water vapor transmission rates below $0.1 \text{ g/m}^2 \text{ d}$, including, e.g., ACLAR[®] 300 blisters and HPDE bottles.

One preferred embodiment of the invention combines the moisture control and temperature control methods to achieve degradation product control. For SEDDs capsules, the product should be dried during manufacture to less than about 3.0% water content, and once manufactured it is preferred to implement refrigerated storage for the bulk capsules (as outlined above) and to package them in moisture resistant packaging as early after manufacture as economically feasible. Doing so insures the lowest possible levels of Compound X in the drug product.

It has even been discovered that in formulations with even higher water content than 3%, the level of Compound X can be maintained below the limit from regulatory authorities by use of refrigeration in a moisture protective package. See **Figure 6** showing Compound X stability over a 24 month period under refrigerated conditions (4-5°C) for 120 mg capsules of Compound (1) NA having different levels of fill water content, clearly demonstrating effective control even at higher water content levels under refrigerated conditions.

3. Excipient Control

It has been further discovered that Compound X is unstable and further degrades in the formulation and also reacts with fatty acid-based excipient materials, such as capmul and cremophor, to produce products that are not genotoxic as shown below:



These subsequent degradation reactions result in the removal of Compound X and counter-balance the rate of Compound X formation. At refrigerated temperatures and under conditions of controlled moisture, the rates of formation and elimination of Compound X have been demonstrated to balance resulting in a steady state level of Compound X of approximately 0.5-1 ppm in drug product capsules. The above secondary reactions with fatty acid excipients has also been studied to be directly correlated with temperature. This provides an advantage under room temperature storage during patient use by maintaining Compound X levels well below allowable safety thresholds.

In view of the ability of fatty acids to contribute to the degradation of Compound X, the use of a fatty-acid based excipient material in the formulation constitutes an additional preferred embodiment of the present invention and an additional method for controlling the

level of Compound X degradation product. Specific examples of fatty acids that may be used include capric acid, caprylic acid and ricinoleyl acid, although other fatty acids may also be suitable.

- 5 Experimental evidence for the reaction of Compound X with fatty acid-based excipient materials to form further degradation products as described above has also been obtained via spiking experiments.

4. Capsule Shell Control

10

It has been further discovered that for liquid formulations, e.g. SEDDS, contained within a soft gelatin capsule, the level of citric acid excipient contained within the gelatin capsule shell material has an affect on the level of Compound X_{formation} within the fill formulation upon storage. This effect was demonstrated via a spiking experiment

15 comparing Compound X formation in a liquid fill formulation stored in the presence of gelatin capsule shell material, the formulation being spiked with citric acid vs. without citric acid spiking. See the results in the table below (the capsule fill formulation used corresponds to that described in Example 1 of U.S. Patent Application Publication 2011/0160149):

20

Sample Description	Determined amount of Compound X	
	Time Zero	1 Month storage at 30 °C
Capsule shell material suspended in active capsule fill formulation	< 1ppm	< 1 ppm
Capsule shell material suspended in active capsule fill formulation spiked with approximately 1% citric acid	< 1 ppm	3 ppm

As shown above, in the absence of citric acid there is stability upon 1 month storage of the formulation, whereas in the presence of only 1% citric acid there was an increase in the level of Compound X from less than 1 ppm to 3 ppm over the same storage period.

- 5 Although the specific mechanism by which citric acid contributes to Compound X formation is yet to be fully elucidated, a preferred embodiment is therefore to use a capsule shell that is substantially free of citric acid in order to minimize the formation of this degradation product. In this context, the term “substantially free” means less than about 1% of citric acid present in the capsule shell material.

10

5. Basification

- Mechanistic studies have demonstrated that Compound X formation occurs via an acid catalyzed hydrolysis reaction. Formation of Compound X has not been observed under basic conditions. Modulation of formulation pH is therefore a potential means to reduce or
15 eliminate formation of Compound X in liquid drug product formulations. The concept has been demonstrated in oral liquid formulations in which Tris has been included as a basifier.

- Thus, an additional embodiment of the invention is a method for controlling the level of degradation product Compound X in a liquid pharmaceutical composition comprising a
20 Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient, said method comprising adding a basifier to said composition to achieve an internal apparent pH of greater than about 7. In another embodiment, basifier is added to said composition to achieve an internal apparent pH of greater than about 8.

25

Basifiers that may be used include, for example, Tris (Tromethamine), Meglumine, Carbonate buffer and Arginine. Basifiers can be added to the formulation, dissolved in Water or in some of the co-solvents such as Polyethylene Glycol 400 or Propylene Glycol

- 30 The term “apparent pH” is in reference to the pH measurement obtained when using a standard pH electrode/meter to measure the pH of a non-aqueous solution, and is well

understood in the art. See, e.g., USP Chapter <791>pH. Where a pH meter is standardized by use of an aqueous buffer and then used to measure the “pH” of a nonaqueous solution or suspension, the ionization constant of the acid or base, the dielectric constant of the medium, the liquid-junction potential (which may give rise to errors of approximately 1 pH unit), and the hydrogen-ion response of the glass electrode are all changed. For these reasons, the values so obtained with solutions that are only partially aqueous in character can be regarded only as apparent pH values. The term “apparent pH” is used herein, therefore, when referring to the pH value of a non-aqueous or only partially aqueous solution. An example of this type of formulation would be the oral solution formulation designed for pediatric use disclosed in WO 2010/059667. Thus, in a specific embodiment, the basifier is added to a water-containing solution designed for oral administration in order to achieve an internal apparent pH of greater than about 7. By using this technique, a level of degradation product in the oral solution is controlled.

To demonstrate this effect, the below table provides the storage stability results (level of Compound X) under various storage conditions for two oral solution formulations, one having no basifier added (F248) and the other having an added basifier (F383; containing Tris). The results demonstrate that the addition of a basifier results in a reduced level of degradation product being formed upon 12 months of storage.

20

Batches	Description	6m 40°C /75%RH	12m 25°C /60%RH	12m 30°C /75%RH
F 248	Formula without basifier	< 2ppm	3.3 ppm	3.3 ppm
F 383	Formula with basifier	2,1 ppm	0,9 ppm	2,0 ppm

Below are the formulas for the two tested oral solution formulations:

Formula 248:

INGREDIENT	g/100g
Compound (1) Na	4.4
PEG 400	40.1
Propylene Glycol	5.7

Vitamin E TPGS	28.6
Capmul MCM	2.9
Water	14.4
Sucralose	1.9
Butter mint	1.0
Butter toffee	1.0
Total	100.0

Formula 383:

INGREDIENT	g/100g
Compound (1) Na	4.6
PEG 400	54.6
Propylene Glycol	5.4
Vitamin E TPGS	13.4
Water	17.9
Tris	0.2
Sucralose	1.9
Butter toffee	2.0
Total	100

5

6. Reconstitution Approach

If the liquid pharmaceutical formulation of Compound (1) NA is to contain water as an excipient or co-solvent, a reconstitution approach is one additional method that has been successfully used to control degradation product formation. As the rate of hydrolytic Compound X formation from Compound (1) NA is dependent on the presence of water to drive the reaction, ultra dry formulations can minimize Compound X formation. This has been demonstrated, for example, by the development of the Compound (1) NA oral solution drug product formulation that consists of two solutions designed to be mixed at time of patient use: Compound (1) NA dissolved in a dry solvent (e.g. PEG400 and propylene glycol) and an excipient vehicle containing water, the so-called “Reconstitution Approach”. By limiting or eliminating the association of Compound (1) NA with

significant quantities of water during the storage period, the rate of Compound X₂ formation during storage is greatly reduced.

In this method, a first non-aqueous concentrate formulation (the “first formulation pre-mixture”) is prepared comprising only Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and non-aqueous based excipients, along with a second aqueous formulation pre-mixture (the “second formulation pre-mixture”) comprising water as an excipient. The first and second formulation pre-mixtures are then mixed to prepare the final formulation prior to patient use.

10

In one general embodiment, if the liquid pharmaceutical composition is to contain water as an excipient material, the level of degradation product X is controlled by first preparing a first formulation pre-mixture comprising only Compound (1), or pharmaceutically acceptable salt thereof, and non-aqueous based excipients and a second formulation pre-mixture comprising water as an excipient, and then mixing the first and second formulation pre-mixtures to prepare the final formulation prior to patient use.

To demonstrate this effect, the below table provides the storage stability results (level of Compound X) under various storage conditions for two oral solution formulations: one having no Compound X control method applied (F248) and the other being a concentrate to be reconstituted (F412) in which Compound (1) NA is dissolved in a non-aqueous-based system (= a “first formulation pre-mixture” described above) . The results demonstrate that there is a greatly reduced level of degradation product formation in the concentrate as compared to the ready-to-use formulation having no control method applied.

Batches	Description	6m 40/75	12m 25/60	12m 30/75
F 248	Ready to use solution with no Compound X control method	< 2ppm	3.3 ppm	3.3 ppm
F 412	Concentrate to be reconstituted	0.1 ppm	ND	0.1 ppm

25 ND: non detectable

The formula for the F248 solution is as described above and below is the formula for the concentrate solution F412:

Formula 412:

INGREDIENT	g/100g
Compound (1) Na	14.9
PEG 400	67.6
Propylene Glycol	17.5
Total	100

5 Additional Embodiments of the Invention

1. Additional Method Embodiments

Additional embodiments of the present invention includes control methods incorporating
10 any combination of one or more of the above-described control methods as suitable for the particular composition at hand.

For example, in one preferred embodiment, when the liquid pharmaceutical composition is contained within a capsule one or both of the following methods are applied to the capsule
15 to control the level of degradation product X: (a) it is dried such that it has a water content of less than about 3.0 % w/w and stored under conditions sufficient to maintain a water content of less than about 3.0 % w/w; and/or (b) it is stored in at a temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius. In sub-embodiments, the water content is less than about 2.5%, or less than about 2.0%, and is stored under conditions sufficient to maintain such
20 water content level. In additional preferred sub-embodiments, the composition contains a fatty acid excipient and/or the capsule shell material is substantially free of citric acid.

In another preferred embodiment, when the liquid pharmaceutical composition is a water – containing solution designed for oral administration, one of the following methods are
25 applied:

(1) adding a basifier to said composition to achieve an internal apparent pH of greater than about 7, preferably greater than about 8;

(2) first preparing a first formulation pre-mixture comprising only Compound (1), or pharmaceutically acceptable salt thereof, and non-aqueous based excipients and a

second formulation pre-mixture comprising water as an excipient, and then mixing the first and second formulation pre-mixtures to prepare the final formulation prior to patient use.

5

2. Additional Pharmaceutical Composition Embodiments

Additional embodiments are directed to a liquid pharmaceutical composition comprising a
10 Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one
pharmaceutically acceptable excipient, wherein the amount of degradation product
Compound X in the composition is below a level of about 400 µg, or below a level of
about 200 µg, or below a level of about 60 µg, or below a level of about 20 µg, when the
composition contains a full daily dose of Compound (1) or pharmaceutically acceptable
15 salt thereof in either single or multiple dosage units. In more specific embodiments, the
amount of degradation product Compound X in the composition is below a level of about
10 µg or below a level of about 1.5 µg when the composition contains a full daily dose of
Compound (1) or pharmaceutically acceptable salt thereof in either single or multiple
dosage units.

20

Additional embodiments of the present invention are directed to the above-described liquid
pharmaceutical compositions that may be prepared or treated using the above-described
control methods, i.e., having low water content, low temperature, excipient controls and/or
elevated pH.

25

Thus, additional embodiments of the present invention include liquid pharmaceutical
compositions as described above comprising Compound (1), or a pharmaceutically
acceptable salt thereof, and having the stated low levels of Compound X, wherein the
composition has one or more of the following properties:

(a) a water content of less than about 3.0 % w/w, or less than about 2.5 % w/w, or less than about 2.0 % w/w, optionally stored in moisture resistant packaging and optionally further including a desiccant material;

(b) an internal temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius

5 (c) an internal apparent pH of greater than about 7, or greater than about 8;

(d) comprising a fatty acid excipient;

(e) contained within a capsule shell wherein the capsule shell material is substantially free of citric acid.

10 In additional more specific embodiments, the liquid pharmaceutical composition as described above comprising Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and having the stated low levels of Compound X, has been stored for a period of at least 6 months, or at least 1 year, or at least 2 years, or at least 3 years, under conditions sufficient to maintain one or more of the following properties:

15 (a) a water content of less than about 3.0 % w/w;

(b) an internal temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius;

(c) a internal apparent pH of greater than about 7.

In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition has (a) a water content
20 of less than about 3.0 % w/w, or less than about 2.5 % w/w, or less than about 2.0 % w/w and is stored in moisture resistant packaging optionally further including a desiccant material; and/or has (b) an internal temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius.

In a particular sub-embodiment, such composition is contained within a capsule. In another particular sub-embodiments thereof, the composition further comprises a fatty acid
25 excipient and/or the capsule shell material is substantially free of citric acid.

In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition has an internal apparent pH of greater than about 7, or greater than about 8. In a particular sub-embodiment, the liquid pharmaceutical composition is a water –containing solution designed for oral
30 administration.

The degradation product control methods described herein can be used with various types of liquid formulations of Compound (1), including but not limited to the lipid-based SEDDS formulations described in US Publication 2011/0160149, and the oral solution formulations described in WO 2010/059667.

5

Additional embodiments are directed to the packaged dosage forms containing any of the aforementioned pharmaceutical compositions. Such embodiments include, for example, a liquid pharmaceutical composition in the form one or more discrete dosage units contained within a packaging, wherein the packaging further comprises written instructions for use indicating that the composition should be stored at a temperature in the range of from 2 to 8 degrees Celsius. In a preferred sub-embodiment thereof, the packaged dosage units are stored together with a temperature monitoring device to measure and record the environmental temperature during storage or shipment.

15 3. SEDDS Formulation Embodiments

Embodiments of the SEDDS lipid-based formulations, e.g. as described in US Publication 2011/0160149, include:

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

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

(1) either substantially free of any amine compound, or not containing any amine compound;

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

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

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

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

A particular embodiment of this composition is directed to a pharmaceutical composition, comprising (or consisting essentially of):

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

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

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

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

- 30 (a) about 5% to 30% by weight of a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

- (b) about 30% to 60% by weight of a pharmaceutically acceptable lipid selected from fatty acids, medium or long chain mono-, di- or triglycerides, propylene glycol fatty acid esters, sorbitol fatty acid esters, water insoluble vitamins, and mixtures thereof;
- 5 (c) about 20% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant selected from polyethoxylated vegetable oils, polyethoxylated tocopherols, polyethoxylated sorbitol fatty acid esters, bile salts, lecithins and mixtures thereof;
- 10 (d) optionally up to about 30% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent selected from propylene glycol, polypropylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, ethanol, dimethyl isosorbide, glycofurol, propylene carbonate, dimethyl acetamide, water, or mixtures thereof;

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

15

- (a) about 10% to 20% by weight of a compound of formula (1) as the sodium salt;
- (b) about 40% to 50% by weight of a pharmaceutically acceptable lipid selected from monoglycerides of caprylic and capric fatty acids; diglycerides of caprylic and capric fatty acids, and mixtures thereof;
- 20 (c) about 25% to 35% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic surfactant selected from tocopheryl polyethylene glycol succinate, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, and polyoxyl 35 castor oil and mixtures thereof;
- (d) about 5% to 10% by weight of a pharmaceutically acceptable hydrophilic solvent selected from propylene glycol, polyethylene glycol, ethanol, water, and mixtures thereof.
- 25

4. Oral Solution Formulation Embodiments

30 Embodiments of the SEDDS lipid-based formulations, e.g. as described in WO 2010/059667, include:

A liquid composition comprising:

- (a) Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (b) at least one surfactant; and
 - 5 (c) at least one pharmaceutically acceptable solvent;
- and wherein the composition is substantially free of lipid.

Additional embodiments of the composition may include:

- (a) compositions wherein the weight ratio of surfactant to drug substance is greater
10 than or equal to 1.4;
- (b) compositions wherein the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 2.7; and
- (c) compositions wherein the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 4.3.

15

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

- (d) wherein under embodiment (b) above the compositions contain drug substance in an amount less than or equal to 4.6% and the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 2.7; and
- 20 (e) wherein under embodiment (c) above the compositions contain drug substance in an amount less than or equal 6.3% and the weight ratio of surfactant to drug substance is greater than or equal to 4.3.

In one preferred embodiment, the pharmaceutical composition comprises:

- 25 (a) 1% to 40% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (b) 2% to 50% by weight of surfactant; and
 - (c) 10% to 90% by weight of solvent or mixture of solvents; and
- wherein the composition is substantially free of lipid, or more preferably does not contain any lipid.

30

In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition comprises:

- (a) 2% to 10% by weight of Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
(b) 10% to 30% by weight of surfactant; and
(c) 60% to 90% by weight of solvent or mixture of solvents; and
wherein the composition is substantially free of lipid, or more preferably does not contain
5 any lipid.

In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition comprises:

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

15 In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition comprises:

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

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

25

4. Kit Embodiments

- 30 The invention also comprises a kit comprising two formulation pre-mixtures to be used in
connection with the above-described Reconstitution Approach. The formulation pre-

mixtures are packaged and sold together and the patient reconstitutes the final formulation by mixing together the two pre-mixtures prior to use. In a general embodiment, therefore, the kit comprises:

- 5 (a) a first formulation pre-mixture comprising a Compound (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more non-aqueous based excipients; and;
- (b) a second formulation pre-mixture comprising water as an excipient, and optionally one or more additional excipients.

10

Examples of final formulations that may be prepared using the reconstitution method include the oral solution formulations set forth above and those described in WO 2010/059667.

15

Figure 7 sets forth three examples of different oral solution formulations designed for employing three different degradation control methods as described herein: wherein “Control by Refrigerated Storage” = temperature control method; “Control by pH” = basification control method; “Control by Reconstitution” = reconstitution control method.

20

5. Degradation Product Level Embodiments

The various techniques described herein may be employed, either separately or one or more of them together, to control the level of Compound X in the composition. In one
25 embodiment of the invention the level of degradation product X is controlled to below a level of about 400 µg, or below a level of about 200 µg, or below a level of about 60 µg, or below a level of about 20 µg, when the composition contains a full daily dose of the active ingredient, and in another embodiment below a level of about 10 µg. Thus, specific
embodiments of the present invention are directed to employing one or more of the
30 methods described herein wherein the resulting amount of degradation product X in the composition is below a level of about 400 µg, or below a level of about 200 µg, or below a

level of about 60 µg, or below a level of about 20 µg, or below a level of about 10 µg, when the composition contains a full daily dose of Compound (1), or pharmaceutically acceptable salt thereof, in either single or multiple dosage units.

5 As described above, the EMEA (European Medicines Agency) Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (28 June 2006) specifies a maximum intake value of 1.5 µg/day of a genotoxic impurity as being associated with an acceptable risk for most pharmaceuticals. Accordingly, one additional preferred embodiment of the present invention is directed to employing one or more of the methods described herein wherein the resulting amount of
10 degradation product X in the composition is below a level of about 1.5 µg when the composition contains a full daily dose of Compound (1), or pharmaceutically acceptable salt thereof, in either single or multiple dosage units.

For example, when a full daily dose is 240 mg of Compound (1), this intake value (1.5
15 µg/day) calculates to a level of 6 ppm (parts-per-million). Thus, an additional embodiment is wherein the resulting amount of degradation product X in the composition is below a level of about 6 ppm for each 240 mg of Compound (1) or pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferred subembodiments at such dosage include upper limits of 3 ppm, or 2 ppm or 1 ppm.

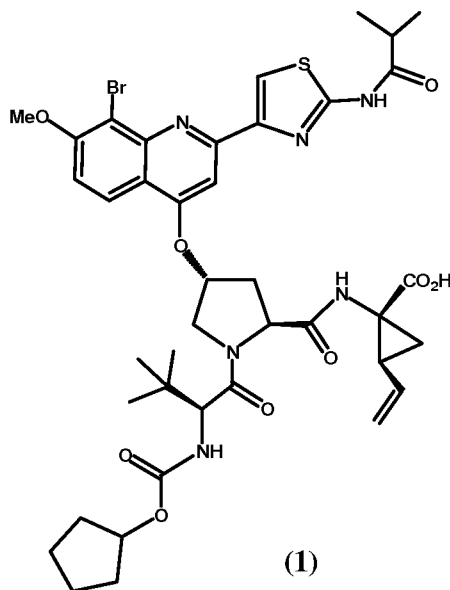
20

As an additional example, when a full daily dose is 120 mg of Compound (1), this intake value (1.5 µg/day) calculates to a level of 12 ppm (parts-per-million). Thus, an additional embodiment is wherein the resulting amount of degradation product X in the composition is below a level of about 12 ppm for each 120 mg of Compound (1) or pharmaceutically
25 acceptable salt thereof. Preferred subembodiments at such dosage include upper limits of 8 ppm, or 4 ppm or 2 ppm.

30

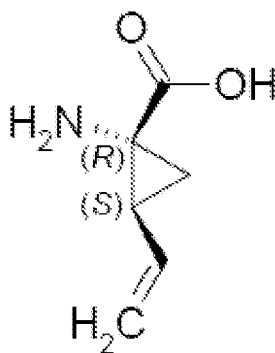
CLAIMS

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



5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the amount of degradation product Compound X:



10

X

in the composition is below a level of about 400 μ g when the composition contains a full daily dose of Compound (1) or pharmaceutically acceptable salt thereof in either single or multiple dosage units.

2. A liquid pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the composition has one or more of the following properties:
- (a) a water content of less than about 3.0 % w/w;
 - (b) an internal temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius;
 - 5 (c) a internal apparent pH of greater than about 7.
3. A liquid pharmaceutical composition according to claim 2, wherein the composition has been stored for a period of at least 6 months under conditions sufficient to
- 10 maintain one or more of the following properties:
- (a) a water content of less than about 3.0 % w/w;
 - (b) an internal temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius;
 - (c) a internal apparent pH of greater than about 7.
- 15 4. A liquid pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 3, wherein the composition has a water content of less than about 3.0 % w/w.
5. A liquid pharmaceutical composition according to claim 4, wherein the composition is stored in moisture resistant packaging optionally further including a
- 20 desiccant material.
6. A liquid pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 3, wherein the composition has an internal temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius
- 25 7. A liquid pharmaceutical composition according any of claims 1 to 3, wherein the liquid pharmaceutical composition is contained within a capsule and has one or both of the following properties: (a) a water content of less than about 3.0 % w/w; and (b) an internal temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius.
- 30 8. A liquid pharmaceutical composition according to claim 7, wherein the capsule shell material is substantially free of citric acid

9. A liquid pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 8, wherein the composition contains a fatty acid excipient

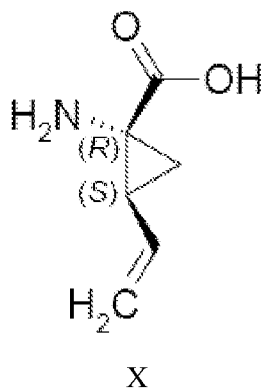
10. A liquid pharmaceutical composition according to claim 2, wherein the composition has an internal apparent pH of greater than about 7.

11. A liquid pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the composition is a water-containing solution designed for oral administration and wherein the composition is optionally stored at a temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius.

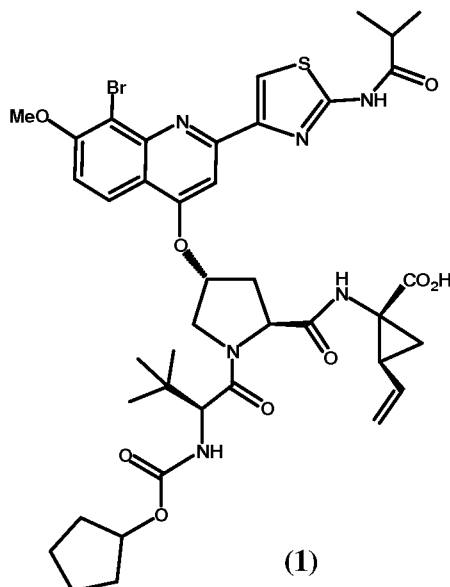
12. A liquid pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, wherein the composition is in the form one or more discrete dosage units contained within a packaging, wherein the packaging further comprises written instructions for use indicating that the composition should be stored at a temperature in the range of from 2 to 8 degrees Celsius

13. A liquid pharmaceutical composition according to claim 12, wherein the packaged dosage units are stored together with a temperature monitoring device to measure and record the environmental temperature during storage or shipment.

14. A method for controlling the level of degradation product Compound X:



25 in a liquid pharmaceutical composition comprising a compound of formula (1):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient, said method comprising one or more of the following:

- 5 (a) drying said composition such that it has a water content of less than about 3.0 % w/w and storing the composition under conditions sufficient to maintain a water content of less than about 3.0 % w/w;
- (b) storing said composition at a temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius;
- 10 (c) adding a basifier to said composition to achieve an internal apparent pH of greater than about 7; or
- (d) if the liquid pharmaceutical composition is to contain water as an excipient material, first preparing a first formulation pre-mixture comprising only Compound (1), or pharmaceutically acceptable salt thereof, and non-aqueous
- 15 based excipients and a second formulation pre-mixture comprising water as an excipient, and then mixing the first and second formulation pre-mixtures to prepare the final composition just prior to patient use.

15. A method according to claim 14, wherein the resulting amount of degradation
- 20 product Compound X in the composition is below a level of about 400 μg when the

composition contains a full daily dose of Compound (1) or pharmaceutically acceptable salt thereof in either single or multiple dosage units.

16. A method according to claim 15, wherein the composition, or in the case of (d) the first-formulation pre-mixture, has been stored for a period of at least 6 months under conditions sufficient to maintain one or more of the following properties:

- (a) a water content of less than about 3.0 % w/w;
- (b) an internal temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius;
- (c) a internal apparent pH of greater than about 7.

10

17. A method according to any of claims 14 to 16, wherein said composition is dried such that it has a water content of less than about 3.0 % w/w and stored under conditions sufficient to maintain a water content of less than about 3.0 % w/w.

18. A method according to any of claims 14 to 17, wherein the composition is stored in moisture resistant packaging, optionally further including a desiccant material.

19. A method according to any of claims 14 to 18, wherein said composition is stored at a temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius.

20

20. A method according any of claims 14 to 19, wherein the liquid pharmaceutical composition is contained within a capsule and one or both of the following methods are applied to the capsule: (a) it is dried such that it has a water content of less than about 3.0 % w/w and stored under conditions sufficient to maintain a water content of less than about 3.0 % w/w; and/or (b) it is stored in at a temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius.

25

21. A method according to claim 20, wherein the capsule shell material is substantially free of citric acid

30

22. A method according to any of claims 14 to 21, wherein the composition contains a fatty acid excipient.

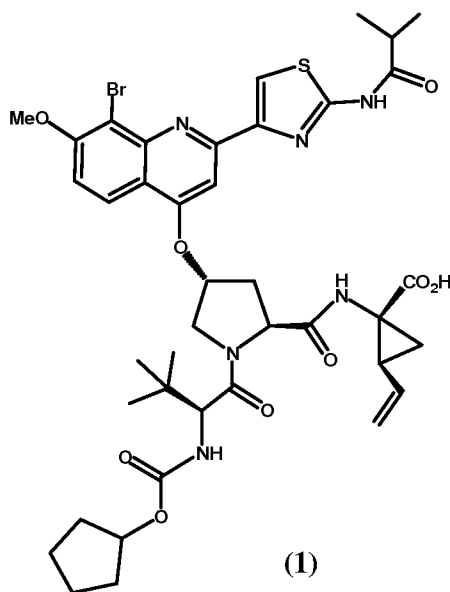
23. A method according to claim 14 comprising adding a basifier to said composition
5 to achieve an internal apparent pH of greater than about 7.

24. A method according to claim 23, wherein the composition is a water-containing solution designed for oral administration and wherein the composition is optionally stored at a temperature of between about 2 and 8 degrees Celsius.

10

25. A kit comprising:

(a) a first formulation pre-mixture comprising a compound of formula (1):



15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more non-aqueous based excipients; and

(b) a second formulation pre-mixture comprising water as an excipient, and optionally one or more additional excipients.

20

1/7

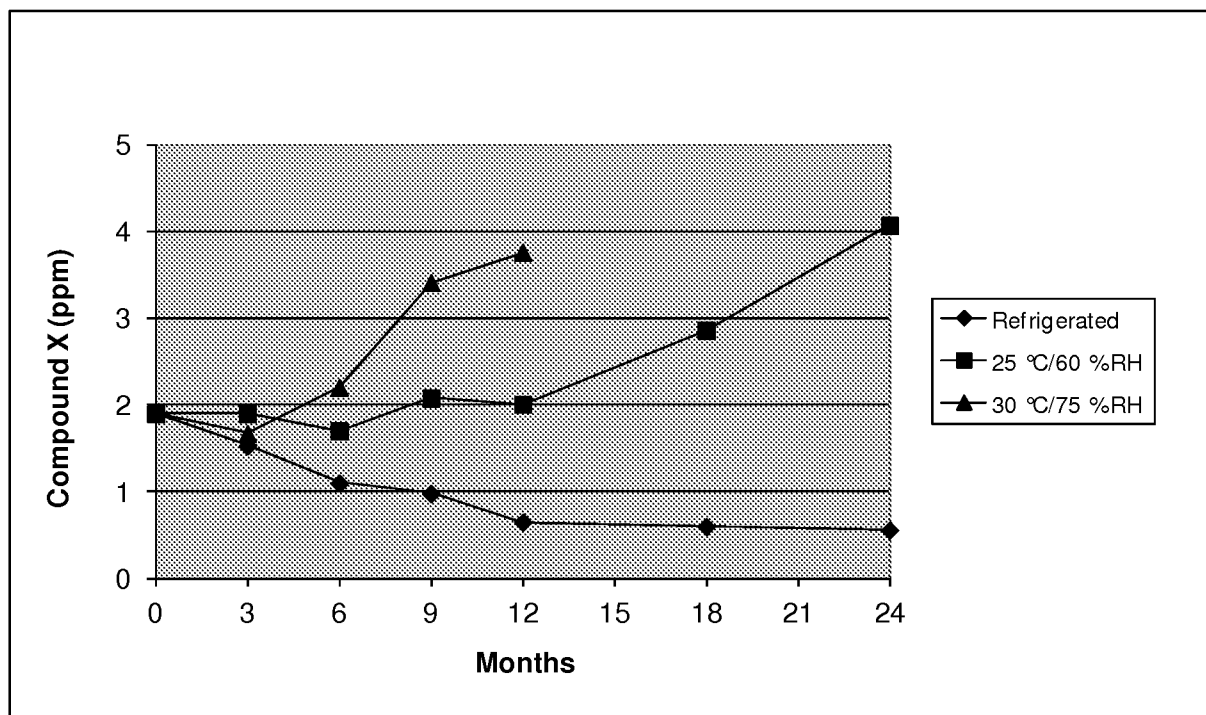


FIG. 1

2/7

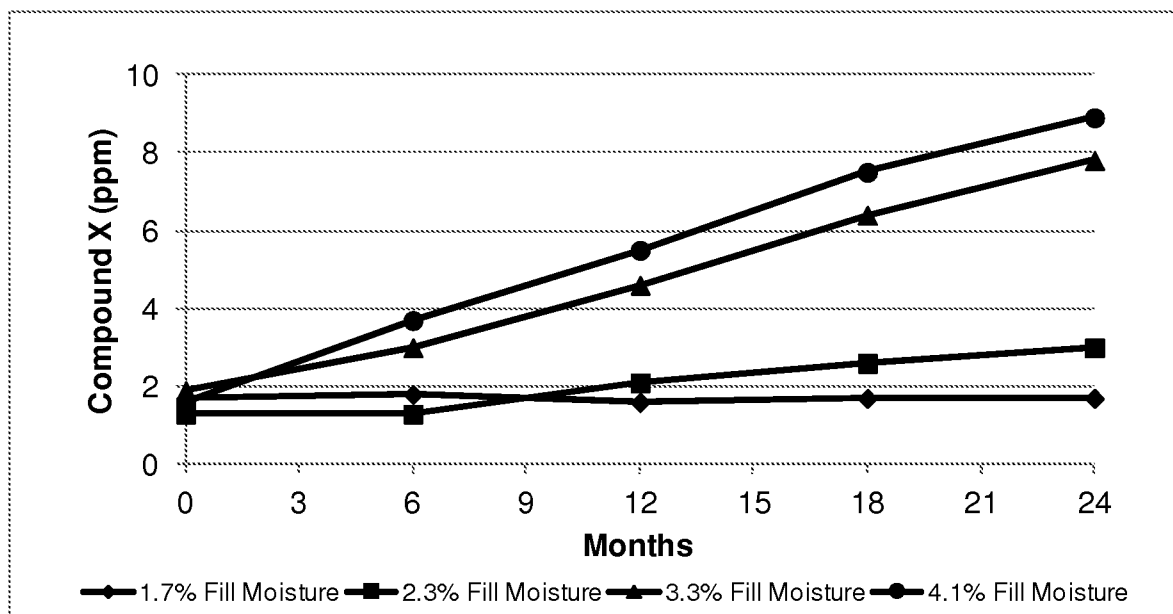


FIG. 2

3/7

Compound X formation in Compound (1) NA

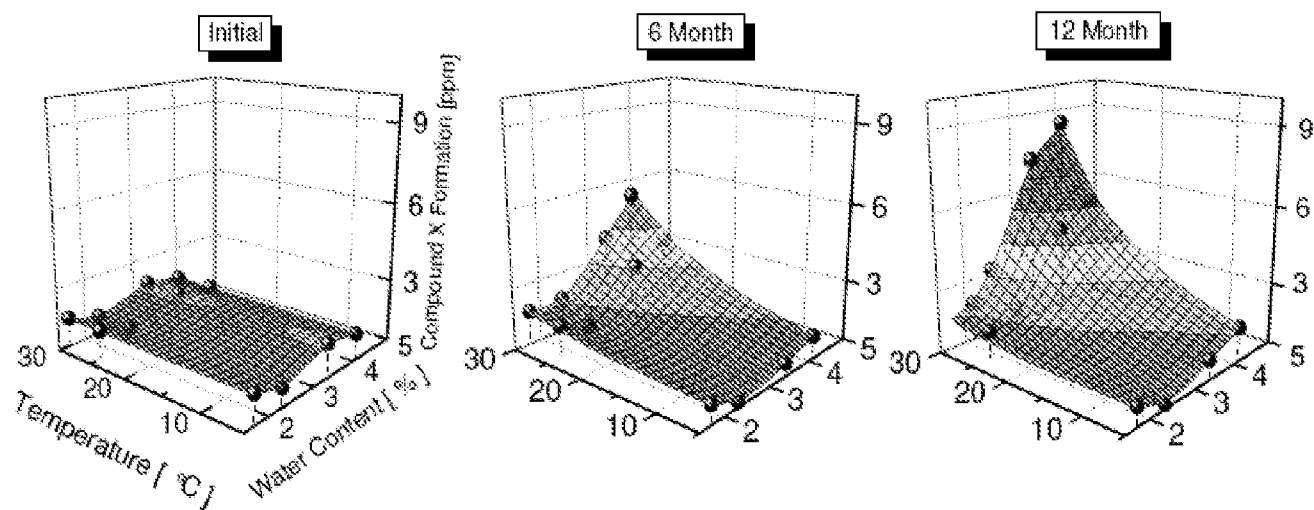


FIG. 3

4/7

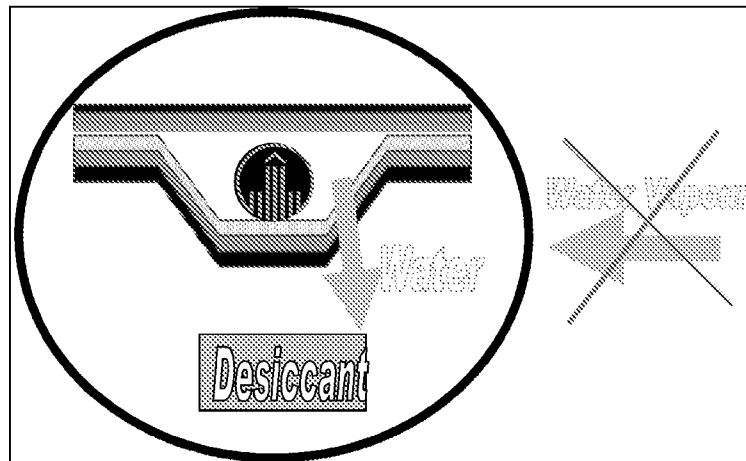


FIG. 4A

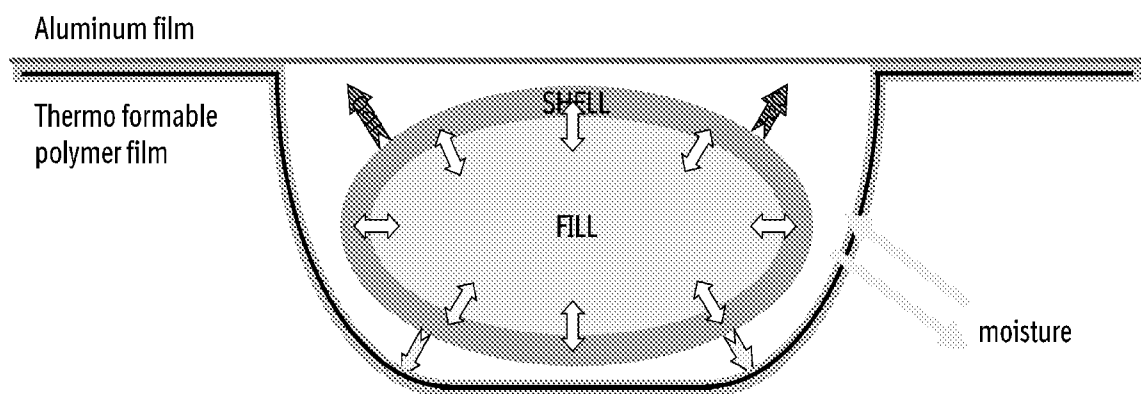


FIG. 4B

5/7

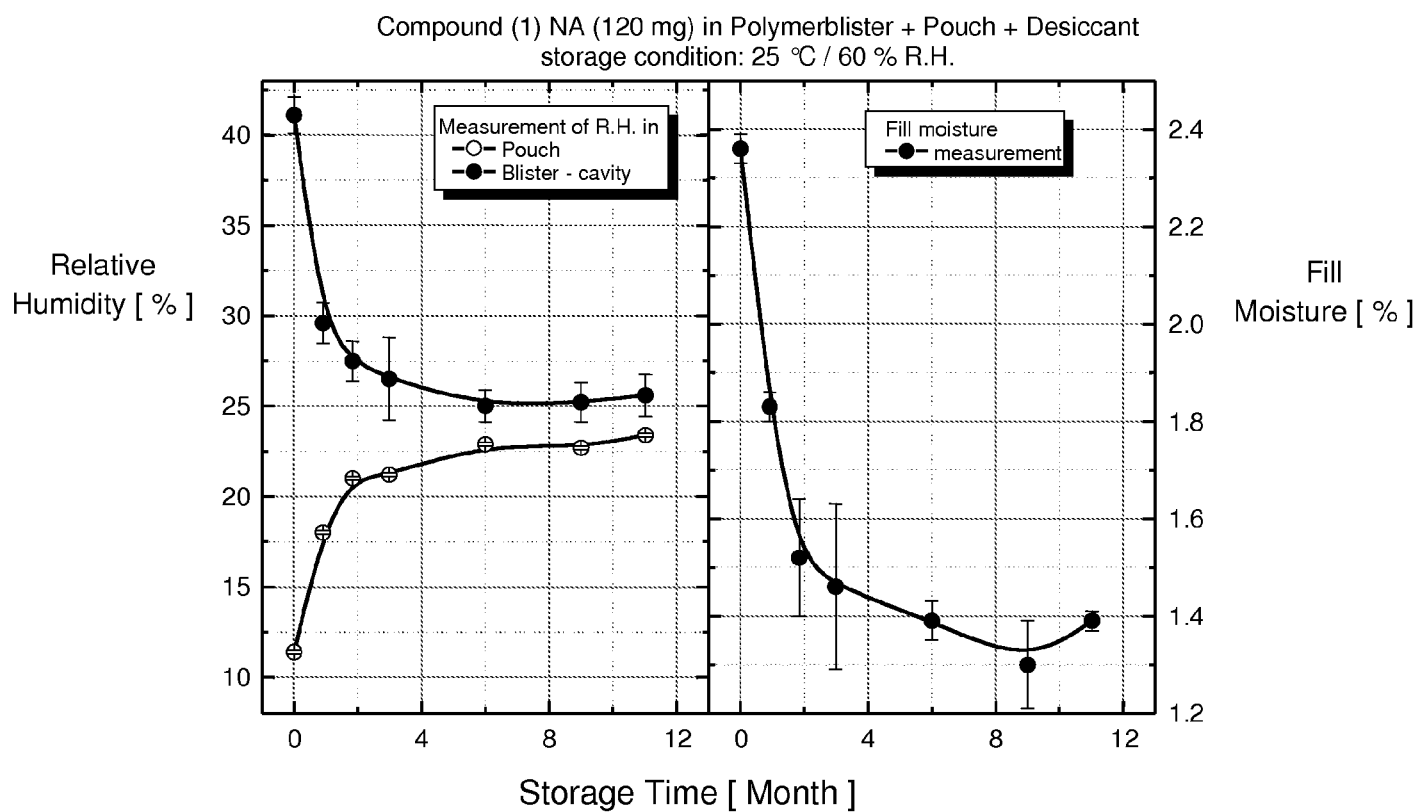


FIG. 5

6/7

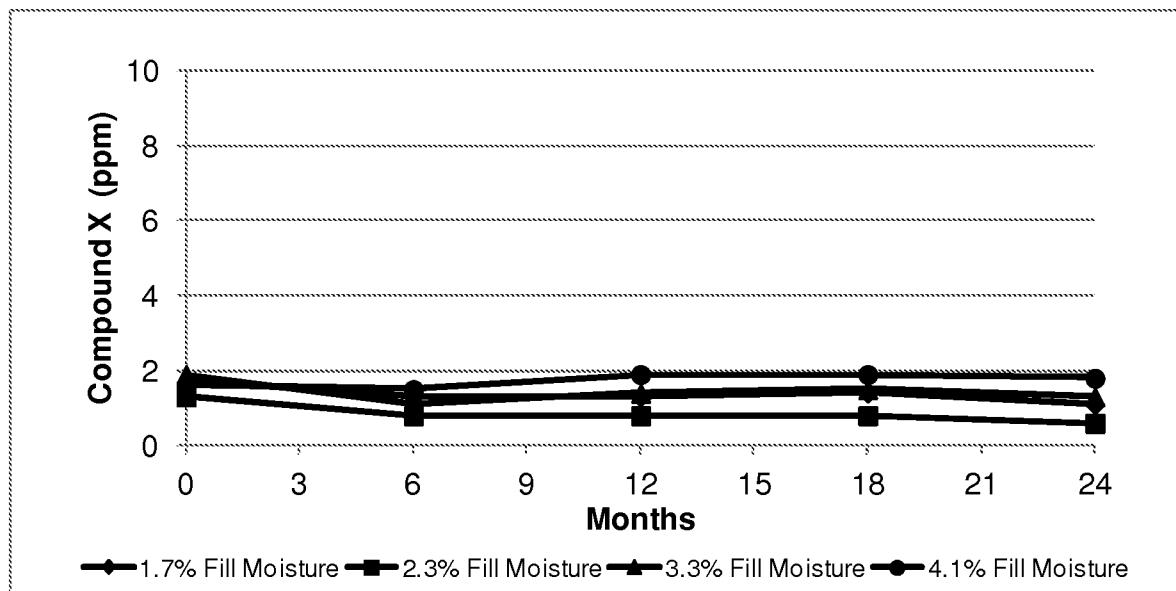


FIG. 6

7/7

	Control by Refrigerated Storage	Control by pH	Control by Reconstitution		
	F 384 g/100 mL	F 383 g/100 mL	Concentrate (A) g	Vehicle (B) g	Final formula g/100 mL
Compound (1) NA	5.13	5.13	5.13	---	5.13
PEG 400	33	61	24	37	61
Propylene Glycol	6	6	6	---	6
Vitamin ETPGS	33	15	---	15	15
Water	30	20	---	20	20
Tris	---	0.2	---	---	---
Sucralose	2.1	2.1	---	2.1	2.1
Butter toffee	2.2	2.2	---	2.2	2.2
<i>Total</i>	<i>111.4</i>	<i>111.6</i>	<i>35.13</i>	<i>76.3</i>	<i>111.4</i>

FIG. 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/020934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/08 A61K9/107 A61K9/48 A61K31/4709 A61K47/10
A61K47/14 A61K47/44

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/160149 A1 (CHEN FENG-JING [US] ET AL) 30 June 2011 (2011-06-30) cited in the application	1-9, 12-22
Y	examples page 5, paragraph 0074 - paragraph 0075 -----	25
Y	WO 2010/059667 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; CHEN FENG-JING [US]; GEL JUAN FRANCISCO) 27 May 2010 (2010-05-27) cited in the application	25
A	examples ----- -/--	11,24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2013

Date of mailing of the international search report

20/03/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/020934

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PIERRE L BEAULIEU ET AL: "Synthesis of (1R,2S)-1-Amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic Acid Vinyl-ACCA) Derivatives: Key Intermediates for the Preparation of Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Protease", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, ACS, US, vol. 70, no. 15, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 5869-5879, XP002686607, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/J0050468Q [retrieved on 2005-06-17] compound 1 -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/020934

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011160149	A1	30-06-2011	AR 077393 A1 24-08-2011
			AU 2010270783 A1 15-12-2011
			CA 2767692 A1 13-01-2011
			CN 102470103 A 23-05-2012
			CO 6480980 A2 16-07-2012
			EA 201200096 A1 30-08-2012
			EP 2451438 A2 16-05-2012
			JP 2012532192 A 13-12-2012
			KR 20120059481 A 08-06-2012
			MA 33491 B1 01-08-2012
			PE 03222012 A1 14-04-2012
			SG 177569 A1 29-03-2012
			TW 201114766 A 01-05-2011
			US 2011160149 A1 30-06-2011
			UY 32760 A 28-02-2011
			WO 2011005646 A2 13-01-2011

WO 2010059667	A1	27-05-2010	AR 074391 A1 12-01-2011
			AU 2009316755 A1 27-05-2010
			CA 2738732 A1 27-05-2010
			CN 102223875 A 19-10-2011
			CO 6361900 A2 20-01-2012
			EA 201100795 A1 30-01-2012
			EC SP11011065 A 30-06-2011
			EP 2358355 A1 24-08-2011
			JP 2012509336 A 19-04-2012
			KR 20110087297 A 02-08-2011
			MA 32812 B1 01-11-2011
			NZ 592383 A 30-11-2012
			SG 171771 A1 28-07-2011
			TW 201023859 A 01-07-2010
			US 2012101049 A1 26-04-2012
			UY 32252 A 30-06-2010
			WO 2010059667 A1 27-05-2010

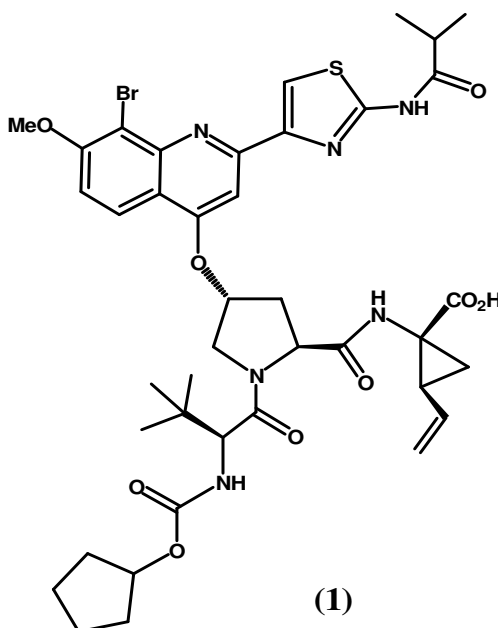
FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS DE UN POTENTE INHIBIDOR DE HCV

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente solicitud se refiere a diversos métodos para estabilizar formulaciones farmacéuticas de un inhibidor específico de virus de Hepatitis C (HCV) contra la formación de un producto de degradación genotóxico particular.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El siguiente compuesto (1):



que tiene el nombre químico: ácido 1-[[4-[8-Bromo-2-(2-isopropilcarbamoil-tiazol-4-il)-7-metoxi-quinolin-4-iloxi]-1-(R)-(2-ciclopentiloxicarbonilamino-3,3-(S)-dimetil-butiril)-pirrolidin-(S)-2-carbonil]-amino}-2-(S)-vinil-ciclopropan-(R)-carboxílico, se conoce como

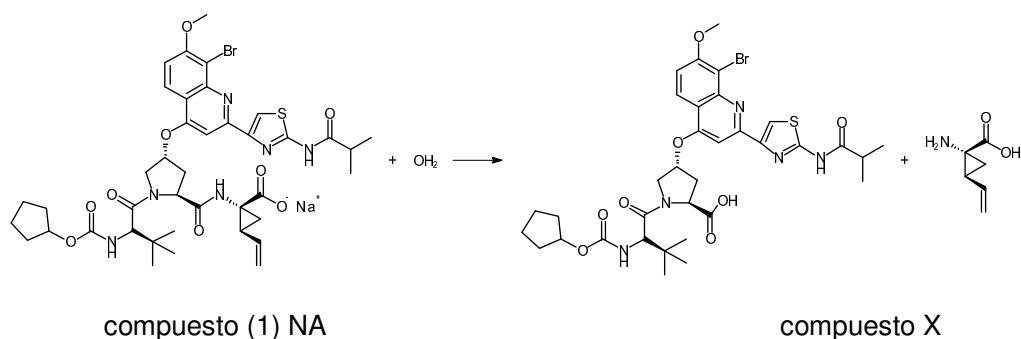
15 un inhibidor selectivo y potente de la HCV NS3 serina proteasa y es de utilidad en el tratamiento de infección por HCV. El compuesto (1) entra dentro del alcance de la serie de los péptidos acíclicos de inhibidores de HCV revelados en las patentes U. S. 6.323.180, 7.514.557 y 7.585.845. El compuesto (1) se revela específicamente como compuesto N.º 1055 en la patente U. S. 7.585.845 y como compuesto N.º 1008 en la

20 patente U. S. 7.514.557. El compuesto (1) y sus formulaciones farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos generales hallados en las referencias antes citadas, todas las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad. Las formas preferidas del compuesto (1) incluyen sus sales

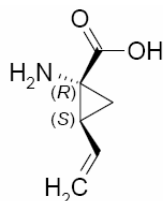
farmacéuticamente aceptables y sus formas cristalinas y en particular la forma de sal de sodio cristalina tal como se describe en la publicación de solicitud de patente U. S. N.º 2010/0093792, también incorporada en la presente por referencia. La forma de sal de sodio del compuesto (1) (mencionada aquí como “compuesto (1) NA”) se usa actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de infección por HCV.

Un tipo de formulación farmacéutica que se desarrolló para formular el compuesto (1) NA es una formulación de suministro de fármaco autoemulsionante (SEDDs) en forma de una cápsula de gel blando rellena con líquido envasada en botellas de HDPE selladas por inducción. Los ejemplos de este tipo de formulación se pueden hallar en la publicación de solicitud de patente U. S. N.º US 2011/0160149. Se descubrió que, después del almacenamiento de esta formulación, se forma un producto de degradación potencialmente genotóxico mencionado en la presente como “compuesto X”, a partir de la molécula de fármaco principal por medio de reacción de hidrólisis de amida mostrada más abajo en el Esquema I. Otro tipo de formulación farmacéutica que se desarrolló es una formulación de solución oral diseñada para uso pediátrico y se confirmó que esta formulación también tiende a la formación del producto de degradación de compuesto X durante el almacenamiento. Los ejemplos de este tipo de formulación se pueden hallar en el documento WO 2010/059667. Si bien la hidrólisis de amida es un mecanismo conocido de degradación, no era intuitivo ni se esperaba que este producto de degradación específico pudiese formarse en estas formulaciones y que este producto de degradación específico también pudiese ser un compuesto Ames positivo y genotóxico. De hecho, el compuesto X no estaba pronosticado para ser genotóxico en base a análisis de software de predicción in-silico estándar. Este descubrimiento inesperado constituye un aspecto de la presente invención.

Esquema I:



El compuesto X también se puede representar por medio de la siguiente estructura química que muestra la estereoquímica en los dos centros quirales en esta molécula:



- 5 Debido a la alta toxicidad potencial del compuesto X, el aumento en esta impureza respecto de la duración del producto en almacenamiento parecía inaceptable desde una perspectiva de la regulación y, así, había una imperiosa necesidad de resolver este problema. Por ejemplo, la EMEA (European Medicines Agency) Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (28 de junio de 2006) especifica un
- 10 valor de ingesta máximo de 1,5 µg/día de una impureza genotóxica asociada con un riesgo aceptable (1 en 100.000 de mayor riesgo de cáncer) para la mayoría de los productos farmacéuticos comercializados en base a una duración de exposición de por vida. Para regímenes de tratamiento de duración corta, pueden ser aceptables mayores niveles de impurezas genotóxicas en base a la aplicación de la regla de
- 15 Haber (concepto fundamental en toxicología) para extrapolar los límites aceptables para la ingesta diaria para duraciones de tratamiento más cortas (Felter et al, Critical Reviews in Toxicology, 2011) sin cambiar el nivel asociado de riesgo de cáncer. Por ejemplo, en su documento guía posterior emitido el 26 de junio de 2008, la EMEA's CHMP Safety Working Party indicó que los límites aceptables para la ingesta diaria de
- 20 impurezas genotóxicas durante los ensayos clínicos (1 en 1 millón de mayor riesgo de cáncer más un factor de corrección de la tasa de dosis adicional de 2) son de 5, 10, 20 y 60 µg/día durante una exposición de 6-12 meses, 3-6 meses, 1-3 meses y menos de 1 mes, respectivamente. Como el régimen de tratamiento con el compuesto (1) NA puede ser de 12 semanas (~3 meses) o 24 semanas (~6 meses), los valores de
- 25 ingesta máximos admisibles para el compuesto X pueden ser de 20 µg/día (régimen de 3 meses) o de 10 µg/día (régimen de 6 meses) cuando se aplica a 1 en 1 millón de mayor riesgo de cáncer y un factor de corrección de la tasa de dosis de 2. Teniendo en cuenta el beneficio de un producto comercializado aprobado, los valores de ingesta admisibles máximos para el compuesto X pueden ser hasta el límite aceptable
- 30 calculado de 400 µg/día (régimen de 3 meses) o de 200 µg/día (régimen de 6 meses) cuando se aplica a 1 en 100.000 niveles de mayor riesgo de cáncer. Así, un objeto de la presente invención consistía en desarrollar técnicas para asegurar que el máximo

valor de ingesta de este producto de degradación debería mantenerse por debajo de estos límites regulatorios.

Antes del descubrimiento de que el compuesto X era un producto de degradación Ames positivo, la estabilidad de los productos farmacológicos de compuesto (1) NA fue controlada por el envase de producto estándar (botella de HDPE con sello por inducción) y almacenamiento a temperatura ambiente. Estas condiciones se consideraron suficientes para permitir la vida útil del producto comercial deseado. Como se observó con anterioridad, los actuales requerimientos regulatorios para controlar impurezas potencialmente genotóxicas limitan estas impurezas a niveles mucho menores que las impurezas estándar. El descubrimiento de que el compuesto X era Ames positivo y genotóxico requirió el desarrollo de otros controles para asegurar los niveles de compuesto X más bajos posible en el producto farmacológico para la seguridad del paciente y para cumplir con los requerimientos de las autoridades de regulación.

15 **BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN**

La presente solicitud se refiere a diversos métodos para controlar el nivel del producto de degradación del compuesto X en composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden el compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y a las composiciones farmacéuticas estabilizadas resultantes.

20 En una forma de realización general, la presente invención se refiere a un método para controlar el nivel de producto de degradación del compuesto X en una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, método que comprende uno o varios de los siguientes:

- 25 (a) secado de dicha composición de modo que tenga un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p y almacenamiento de la composición en condiciones suficientes para mantener un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p;
- (b) almacenamiento de dicha composición a una temperatura de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius;
- 30 (c) adición de un alcalinizante a dicha composición para lograr un pH aparente interno de más de aproximadamente 7; o
- (d) si la composición farmacéutica líquida debe contener agua como un material excipiente, preparación de una primera premezcla de formulación que comprende sólo el compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable y
- 35

excipientes de base no acuosa y una segunda premezcla de formulación que comprende agua como un excipiente y luego mezcla de la primera y la segunda premezcla de formulación para preparar la formulación final justo antes de que la use el paciente.

5 Las formas de realización adicionales se refieren a una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad de producto de degradación del compuesto X en la composición está por debajo de un nivel de aproximadamente 400 µg o por debajo de un nivel de
10 aproximadamente 200 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 60 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 20 µg, cuando la composición contiene una dosis diaria completa de compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable en unidades de dosis únicas o múltiples. Y en una forma de realización más específica, la composición tiene una o varias de las siguientes propiedades:

- 15 (a) un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p;
(b) una temperatura interna de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius; o
(c) un pH aparente interno de más de aproximadamente 7.

Las formas de realización adicionales se refieren a los métodos y composiciones anteriores, en donde la cantidad resultante total de producto
20 degradación en la composición está por debajo de un nivel de aproximadamente 1,5 µg cuando la composición contiene una dosis diaria completa de compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable, en unidades de dosis únicas o múltiples.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** representa la formación del compuesto X y la estabilidad durante
25 un período de 24 meses en diferentes condiciones de temperatura para un lote de 120 mg cápsulas de compuesto (1) NA.

La **Figura 2** representa la formación del compuesto X y la estabilidad durante un período de 24 meses a temperatura ambiente para 120 mg de cápsulas de compuesto (1) NA que tiene diferentes niveles de contenido de agua envasada.

30 La **Figura 3** muestra el efecto combinado de temperatura de almacenamiento y contenido de agua envasada para 120 mg de cápsulas de compuesto (1) NA en la formación del compuesto X y estabilidad durante un período de 12 meses.

La **Figura 4A** es una representación gráfica de un sistema de envase en blister que incorpora un desecante en el envase de producto y el efecto sobre la transmisión
35 del agua.

La **Figura 4B** muestra una representación más detallada de una cápsula en un sistema de envase de blister polimérico de ejemplo y la transmisión de agua en tal sistema.

La **Figura 5** representa los cambios en la humedad relativa en función del tiempo dentro del sobrecito y dentro de la cavidad del blister polimérico y los cambios en el contenido de humedad dentro de la formulación envasada en la cápsula para un sistema de envase que comprende un sobrecito de aluminio que contiene un desecante acondicionado y cápsulas incluidas en un blister polimérico.

La **Figura 6** muestra la estabilidad del compuesto X durante un período de 24 meses en condiciones refrigeradas (4-5 °C) para 120 mg de cápsulas de compuesto (1) NA que tiene diferentes niveles de contenido de agua envasada,

La **Figura 7** muestra tres diferentes formulaciones de solución oral de compuesto (1) NA diseñado para emplear tres diferentes métodos de control del producto de degradación de la presente invención.

15 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Definiciones

A los términos no definidos específicamente en la presente se les darán los significados de uno de los expertos en el arte a la luz de la descripción y el contexto. Tal como se usa a lo largo de la presente solicitud, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término “aproximadamente” significa dentro del 5% y con mayor preferencia, dentro del 1% de un valor o rango dados. Por ejemplo, “aproximadamente el 3,7%” implica del 3,5 al 3,9%, con preferencia, del 3,66 al 3,74%. Cuando el término “aproximadamente” está asociado con un rango de valores, por ejemplo, de “aproximadamente X% al Y%”, el término “aproximadamente” pretende modificar tanto los valores inferior (X) como superior (Y) del rango mencionado. Por ejemplo, “aproximadamente el 20% al 40%” es equivalente a “aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%”.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” implica una sal de un compuesto de la fórmula (1) que, dentro del alcance del juicio médico, es apropiada para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares, correlacionado con una relación razonable de riesgo/beneficio, en general, soluble en agua o en aceite o dispersable y efectiva para su uso pretendido.

La expresión incluye sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables

y sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables. Se hallan listas de sales apropiadas, por ejemplo, en S. M. Birge et al., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, pp. 1-19.

La expresión “sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable” implica aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres y que no son biológicamente indeseables o indeseables de otro modo, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etansulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisúlfico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietan-sulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilensulfónico, ácido metansulfónico, ácido naftalensulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecanoico, y similares.

La expresión “sal por adición de bases farmacéuticamente aceptables” implican aquellas que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres y que no son biológicamente indeseables o indeseables de otro modo, formadas con bases inorgánicas tales como amoníaco o hidróxido, carbonato o bicarbonato de amonio o un catión metálico tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Se prefieren en particular las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de amina cuaternarios, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, dibencilamina, N,N-

dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, resinas de poliamina, y similares. Las bases no tóxicas de particular preferencia son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

5 **Formación del producto de degradación del compuesto X**

Como se observó con anterioridad, la base para la presente invención era el descubrimiento de que un producto de degradación específico, compuesto X, se forma después del almacenamiento de una formulación líquida que contiene el compuesto (1) NA y que este producto de degradación específico es Ames positivo y genotóxico. 10 Esto era desconocido antes de la presente invención. Como un resultado directo de este descubrimiento, se volvió obvio que serían necesarios métodos de control adicionales para controlar el nivel de formación de compuesto X en el producto farmacológico a fin de cumplir con los requerimientos regulatorios.

Se sabe que las tasas de muchas reacciones químicas aumentan con la 15 temperatura y la humedad. Por esta razón, se almacenan muchas formulaciones en cápsula SEDDs comerciales, por ejemplo, cápsulas blandas en gel de tipranavir, en condiciones de refrigeración o protegidas de la humedad usando envasado sellado por inducción a fin de proporcionar una mayor estabilidad y/o vida en almacenamiento. Para el producto farmacológico de compuesto (1) NA SEDDs, según el descubrimiento 20 de que se forma el compuesto X y es genotóxico, se estudió la cinética de la formación de este producto de degradación y se halló que dependía de la temperatura. Las investigaciones en el mecanismo de formación sugieren que el compuesto X se forma por medio de hidrólisis de amida catalizada por ácido (ver el Esquema I anterior) y así también se han de esperar mayores niveles de humedad para conducir la formación 25 del compuesto X. Esto se confirmó en estudios de cápsulas de compuesto (1) NA fabricadas con diversos niveles de contenido de agua de formulación envasada. Todos los estudios de estabilidad del producto y experimentales realizados hasta la fecha demostraron que los niveles de compuesto X aumentaban con mayores temperaturas y son significativamente más altos con ingreso de humedad. Así, los métodos de 30 control de la temperatura y humedad constituyen aspectos de la presente invención. Los métodos de control adicionales que se descubrieron se detallan más abajo.

Métodos de control del producto de degradación del compuesto X

Los diversos métodos de control que se desarrollaron para llegar a la 35 producción del producto de degradación del compuesto X incluyen los siguientes

métodos, cada uno de los cuales se trata con mayor detalle a continuación:

1. Control de temperatura
2. Control de humedad
3. Control del excipiente
- 5 4. Control de la vaina de la cápsula
5. Alcalinización
6. Enfoque de reconstitución

1. Control de temperatura

10 La reacción de formación de hidrólisis inicial que produce el compuesto X a partir del compuesto (1) NA demostró ser dependiente de la temperatura. Como tal, se puede usar refrigeración para reducir la tasa de formación del compuesto X en formulaciones líquidas por lentificación directa de la velocidad de reacción de hidrólisis. Un rango de temperaturas preferido adecuado para la refrigeración de esta

15 formulación líquida está entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius y como tal constituye una forma de realización preferida de la invención. En condiciones refrigeradas, la tasa de formación del compuesto X se equilibra con la tasa de la degradación del compuesto X (por reacción con excipientes a base de ácidos grasos u otros mecanismos de degradación, tal como se trata en detalle más abajo) dentro de la

20 formulación que asegura un nivel de compuesto X bajo y controlado en el producto farmacológico. Sin embargo, incluso las formulaciones que no poseen excipientes de formulación que reaccionan con el compuesto X de un modo sacrificado incluso pueden ser beneficiosas a partir de niveles reducidos de compuesto X como resultado de refrigeración.

25 Con respecto al control de temperatura, se recomienda una cadena de suministro refrigerado para el producto en toda su vida en almacenamiento y al menos hasta que el producto está en las manos del paciente. El producto se debería almacenar en instalaciones frigoríficas con control de condición de temperatura para asegurar que el producto se mantiene a una temperatura apropiada. Durante el

30 transporte, el producto se debería transportar en condiciones refrigeradas. Como mejor práctica, se deberían incluir dispositivos de control de temperatura (por ejemplo, TempTale® de Sensitech Inc.) con envíos para proporcionar un seguro de que las condiciones de temperatura durante el envío no se desvían más allá de rangos de excursión de temperatura del producto seguros conocidos. Así, una forma de

35 realización adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida

en la que las unidades de dosificación envasadas de la composición se almacenan juntas con un dispositivo de control de temperatura para medir y registrar la temperatura ambiental durante almacenamiento o envío. Un dispositivo de control de temperatura se une típicamente o, de otro modo, se incluye con una mayor cantidad de envío, por ejemplo, una paleta, de las unidades de dosificación envasadas. Todos estos posibles dispositivos de control de temperatura y sus agregados al producto farmacéutico que son convencionales en la industria están comprendidos por la presente invención.

El control de la temperatura se puede usar independientemente para controlar la formación del producto de degradación o, con mayor preferencia, junto con uno o varios de los otros métodos de control tal como se describen en la presente.

Por ejemplo, la combinación de refrigeración, control de humedad (control del secado durante la fabricación y envase resistente a la humedad) y la presencia de excipientes a base de ácidos grasos sacrificados (control de excipientes) proporciona un control muy efectivo del compuesto X. En estas condiciones, se demostró que los niveles de compuesto X mantienen un nivel “estable” de aproximadamente 0,5-1 ppm en cápsulas de producto farmacológico que está bien por debajo de los requerimientos de las autoridades regulatorias. Como el nivel del compuesto X está estable, la vida útil del producto se puede extender más allá de lo posible a temperatura ambiente mientras se asegura la seguridad del paciente. Hasta la fecha, se han demostrado dos años de estabilidad (en estantería) para el producto en diversos lotes representativos. Los resultados del compuesto X en el curso de estos estudios de estabilidad no muestran una mayor tendencia lo que sugiere que es posible una posterior extensión considerable en la vida útil del producto. Ver la **Figura 1**, que representa la formación del compuesto X y estabilidad durante un período de 24 meses en diferentes condiciones ambientales para un lote de 120 mg de cápsulas (donde “refrigerado” = **4-5 °C**). La temperatura del ambiente refrigerado se fijó en **4-5 °C**. Los resultados demuestran claramente el control efectivo del producto de degradación en condiciones refrigeradas en comparación con ambientes no refrigerados. De hecho, los resultados demuestran que el nivel del producto de degradación se reduce en condiciones de almacenamiento refrigeradas y se mantiene en este bajo nivel.

Lograr un bajo nivel estable de compuesto X en las cápsulas de compuesto (1) NA a lo largo de la vida útil por medio de esta invención permite una mayor oportunidad para el uso a temperatura ambiente y el almacenamiento del producto con el paciente durante un período de tiempo limitado para que el paciente use el

producto. Esta adecuación para una mayor flexibilidad en el manejo por el paciente del producto proporciona una mayor facilidad de uso y potencialmente mayor compliance del paciente a las dosis. Así, proporciona una significativa ventaja versus el requerimiento de que el paciente almacene el producto en un refrigerador. Estudios
 5 preliminares en condiciones de uso por el paciente simuladas mostraron que el compuesto X no excede los límites regulatorios comerciales incluso después de 60 días de almacenamiento a 25 °C/70% RH o 30 °C/75% RH. Ver la siguiente Tabla 1:

10 Tabla 1. Compuesto X en cápsulas de compuesto (1) NA (120 mg) durante el uso simulado por el paciente:

Punto temporal	Tiempo 0	30 días			60 días		
Condición	NA	5 °C	25 °C / 60% RH	30 °C / 75% RH	5 °C	25 °C / 60% RH	30 °C / 75% RH
Compuesto X (ppm)	1,3	0,8	0,8	1,0	1,3	1,4	2,4

La implementación de métodos de control de la temperatura no impacta negativamente sobre otros aspectos cualitativos del producto. Como la solubilidad farmacológica en la formulación aumenta después de reducir la temperatura, este
 15 producto se puede almacenar bajo refrigeración sin causar impacto sobre el ensayo. Por otra parte, las cápsulas mantienen sus propiedades físicas tales como dureza y muestra un mejor perfil de degradación general del producto.

2. Control de humedad

20 El compuesto X se forma por medio de hidrólisis y, como tal, la concentración de agua presente en la solución / formulación de llenado tiene un impacto directo sobre la tasa de formación del compuesto X. Como la tasa de formación del compuesto X hidrolítico a partir del compuesto (1) NA depende de la presencia de agua para realizar la reacción, formulaciones ultrasecas pueden minimizar la
 25 formación del compuesto X. Esto se demostró, por ejemplo, por medio del desarrollo de la formulación de producto farmacológico en solución oral de compuesto (1) NA que consiste en dos soluciones diseñadas para ser mezcladas al momento en que las use el paciente: compuesto (1) NA disuelto en solvente seco (por ejemplo, PEG400 y propilenglicol) y un vehículo excipiente que contiene agua. Este es el método
 30 denominado “enfoque de reconstitución” descrito en la presente más abajo como una técnica alternativa para minimizar el efecto del agua en la formulación.

La investigación de cápsulas de compuesto (1) NA fabricadas con diferentes

niveles de contenido de agua demostró que en niveles muy bajos de agua, se puede controlar efectivamente el crecimiento del compuesto X incluso en almacenamiento a temperatura ambiente. Ver la **Figura 2**, que representa la formación del compuesto X y la estabilidad durante un período de 24 meses de almacenamiento a temperatura ambiente para 120 mg de cápsulas que tienen diferentes niveles de contenido de agua en la formulación de llenado. Cuando estos datos también se evalúan considerando la temperatura, los resultados indican que para las cápsulas con el mínimo contenido de agua, el crecimiento del compuesto X muestra una dependencia de la temperatura relativamente baja (ver la **Figura 3**) y por ello se puede mantener por debajo de los límites de regulación incluso con un almacenamiento a temperatura ambiente. Como tales, las formulaciones con bajo contenido de agua pueden ser apropiadamente estables a la formación del compuesto X y no requieren de refrigeración u otros controles de temperatura.

Desafortunadamente, en tales niveles bajos de agua, el material de la vaina de la cápsula de gelatina blanda real se vuelve muy quebradizo y carece de suficiente robustez para evitar el craqueo cuando se envasa y se envía en botellas. Puede ser posible desarrollar formulaciones en cápsula alternativas que son suficientemente elásticas y robustas incluso cuando se envasan con formulaciones de bajo contenido de agua para producir cápsulas de compuesto (1) NA con una robustez física comercialmente aceptable para envasar y distribuir en botellas.

En una forma de realización preferida, las cápsulas SEDDSs se secan a menos de aproximadamente el 3,0% de contenido de agua durante la fabricación y luego se almacenan en condiciones apropiadas para mantener dicho nivel de contenido de agua. En este contenido de agua, la refrigeración efectivamente controla la formación del compuesto X en la formulación mientras asegura que la vaina de la cápsula posee una elasticidad suficiente para ser robusta para el envasado del producto y su distribución. Formas de realización adicionales incluyen el secado de las cápsulas a menos de aproximadamente el 2,5% de contenido de agua o menos de aproximadamente el 2,0% de contenido de agua y luego el almacenamiento de las cápsulas en condiciones apropiadas para mantener tal nivel de contenido de agua. Los métodos de secado que se pueden usar incluyen cualquiera de los métodos de secado convencionales conocidos en el arte, incluyendo, pero sin limitación, secado por adsorción o secado por calor de condensación. Para las cápsulas, un método de secado típico es en túneles de secado a 20-25 °C/10-15% RH.

También se prefiere usar envasado del producto farmacológico con alta

resistencia al ingreso de humedad, de modo tal que el contenido de agua de las cápsulas de compuesto (1) NA se mantenga esencialmente constante durante el almacenamiento refrigerado. Esto permite que la tasa de formación del compuesto X se mantenga esencialmente constante y equilibrada con la tasa de la degradación del compuesto X, manteniendo así el nivel estable de esta impureza. Un ejemplo de tal envase es un sistema de blister que incorpora material desecante para luego secar las cápsulas durante el almacenamiento. El uso de un blister polimérico previo incluido en una lámina de aluminio con desecante proporciona una solución económica para el control de la humedad y la protección en un producto envasado en un blister. La **Figura 4A** representa una representación gráfica de tal sistema de blister que incorpora un desecante en el envase del producto y el efecto sobre la transmisión de agua y la **Figura 4B** muestra una representación más detallada de la cápsula en un sistema de envasado en blister polimérico de ejemplo y la transmisión de agua en dicho sistema. En un ejemplo, el uso de un sistema de blister polimérico con desecante redujo rápido el contenido de agua a aproximadamente el 1,5% en la formulación de llenado en cápsula y permite el mantenimiento de este contenido de agua bajo durante el almacenamiento. Ver la **Figura 5** que representa los cambios de la humedad relativa en el tiempo dentro del sobrecito y dentro de la cavidad del blister de la cápsula y los cambios en el contenido de humedad dentro de la formulación de llenado de la cápsula durante el mismo período de almacenamiento. En este ejemplo, el envase usado comprendía un sobrecito de aluminio que contenía un desecante acondicionado y cápsulas de compuesto (1) NA envasadas en un sistema de blister de película (por ejemplo, película de cloruro de polivinilo) polimérica termoformable de barrera a la humedad baja.

Así, en una forma de realización general, la composición se almacena en un envase resistente a la humedad, que opcionalmente incluye un material desecante. Además del blister polimérico incluido en la lámina de aluminio mencionada con anterioridad, se pueden usar otros materiales de envase resistentes a la humedad asequibles en comercios, opcionalmente junto con materiales desecantes convencionales, con fines de mantener niveles de contenido de agua reducidos. Los ejemplos adicionales de materiales de envase que se pueden usar incluyen películas poliméricas termoformables de policloruro de etileno trifluórico (PCTFE) y materiales alternativos que muestran tasan de transmisión de vapor de agua por debajo de 0,1 g/m² d, incluyendo, por ejemplo, blisters ACLAR[®] 300 y botellas de HPDE.

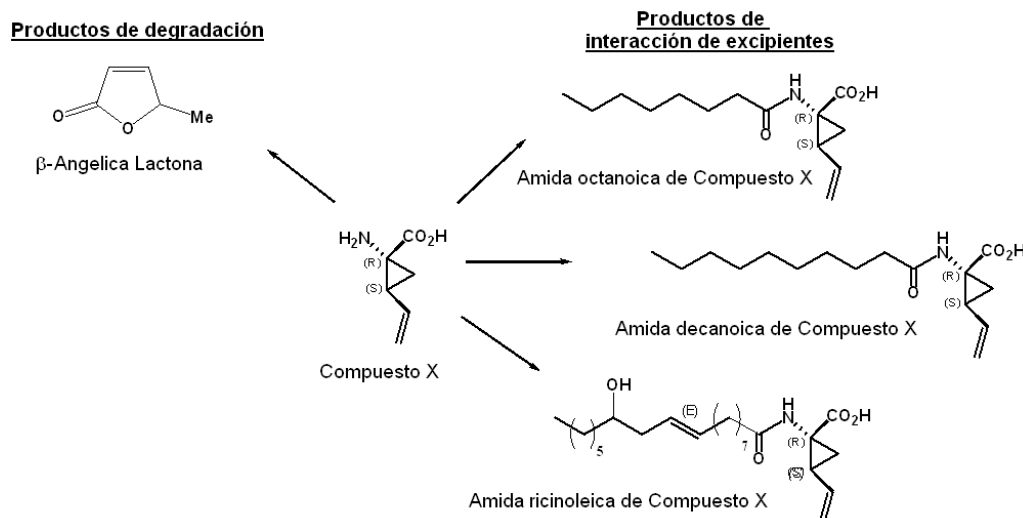
Una forma de realización preferida de la invención combina métodos de control

de la humedad y de control de la temperatura para lograr un control del producto de degradación. Para cápsulas SEDDs, el producto se debería secar durante la fabricación a menos de aproximadamente el 3,0% de contenido de agua y una vez fabricadas, se prefiere implementar un almacenamiento refrigerado para las cápsulas a granel (tal como se destacó con anterioridad) y envasarlos en envases resistentes a la humedad tan pronto como sea posible después de la fabricación económicamente viable. Hacerlo así asegura los mínimos niveles posibles del compuesto X en el producto farmacológico.

Incluso se descubrió que, en las formulaciones con un contenido de agua incluso mayor al 3%, el nivel de compuesto X se puede mantener por debajo del límite de las autoridades regulatorias con el uso de refrigeración en un envase que protege de la humedad. Ver la **Figura 6** que muestra la estabilidad del compuesto X durante un período de 24 meses en condiciones refrigeradas (4-5 °C) para 120 mg de cápsulas de compuesto (1) NA que tienen diferentes niveles de contenido de agua de llenado, lo que demuestra claramente un control efectivo incluso a niveles de contenido de agua mayores en condiciones refrigeradas.

3. Control del excipiente

También se descubrió que el compuesto X es inestable y también se degrada en la formulación y también reacciona con materiales excipientes a base de ácidos grasos, tales como capmul y cremophor, para producir productos que no son genotóxicos tal como se indica más abajo:



Estas reacciones de degradación posteriores dan como resultado la eliminación del compuesto X y contraequilibran la tasa de formación del compuesto X. A

temperaturas refrigeradas y en condiciones de humedad controlada, las tasas de formación y eliminación del compuesto X demostraron equilibrarse lo que da como resultado un nivel estable del compuesto X de aproximadamente 0,5-1 ppm en cápsulas de producto farmacológico. Las reacciones secundarias anteriores con

5 excipientes de ácidos grasos también fueron estudiadas para correlacionarse directamente con la temperatura. Esto proporciona una ventaja en almacenamiento a temperatura ambiente durante el uso por el paciente manteniendo los niveles del compuesto X bien por debajo de los umbrales de seguridad admisibles.

En vistas de la capacidad que tienen los ácidos grasos para contribuir con la

10 degradación del compuesto X, el uso de un material excipiente a base de ácidos grasos en la formulación constituye una forma de realización preferida adicional de la presente invención y un método adicional para controlar el nivel de producto de degradación del compuesto X. Los ejemplos específicos de ácidos grasos que se pueden usar incluyen ácido cáprico, ácido caprílico y ácido ricinoleílico, a pesar de que

15 también pueden ser apropiados otros ácidos grasos.

La evidencia experimental para la reacción de compuesto X con materiales excipientes a base de ácidos grasos para formar otros productos de degradación como se describieron con anterioridad también se obtuvo por medio de experimentos de

20 adición.

4. Control de la vaina de la cápsula

También se descubrió que para formulaciones líquidas, por ejemplo, SEDDS, contenidas dentro de una cápsula de gelatina blanda, el nivel del excipiente de ácido cítrico contenido dentro del material de vaina de la cápsula de gelatina tiene un efecto

25 sobre el nivel de la formación del compuesto X dentro de la formulación de llenado durante el almacenamiento. Este efecto se demostró por medio de un experimento de adición que compara la formación del compuesto X en una formulación de llenado líquida almacenada en presencia de material de vaina de cápsula de gelatina, adicionando la formulación con ácido cítrico vs. sin ácido cítrico. Ver los resultados en

30 la siguiente tabla (la formulación de llenado de la cápsula usada corresponde a la descrita en el Ejemplo 1 de la publicación de solicitud de patente U. S. 2011/0160149):

Descripción de la muestra	Cantidad determinada de compuesto X	
	Tiempo cero	1 mes de almacenamiento a 30 °C
Material de vaina de la cápsula suspendido en la formulación de llenado de la cápsula activa	< 1 ppm	< 1 ppm

Descripción de la muestra	Cantidad determinada de compuesto X	
	Tiempo cero	1 mes de almacenamiento a 30 °C
Material de vaina de la cápsula suspendido en la formulación de llenado de la cápsula activa adicionada con aproximadamente el 1% de ácido cítrico	< 1 ppm	3 ppm

Como se mostró con anterioridad, en ausencia de ácido cítrico, hay estabilidad después de 1 mes de almacenamiento de la formulación, mientras que en presencia de sólo 1% de ácido cítrico, había un incremento en el nivel de compuesto X de menos de 1 ppm a 3 ppm durante el mismo período de almacenamiento.

A pesar de que el mecanismo específico por el cual el ácido cítrico contribuye con la formación del compuesto X aún debe ser elucidado por completo, una forma de realización preferida es, en consecuencia, el uso de una vaina de cápsula que está sustancialmente libre de ácido cítrico a fin de minimizar la formación de este producto de degradación. En este contexto, la expresión “sustancialmente libre” implica menos de aproximadamente el 1% de ácido cítrico presente en el material de vaina de la cápsula.

5. Alcalinización

Estudios mecánicos demostraron que la formación del compuesto X se produce por medio de una reacción de hidrólisis catalizada por ácido. La formación del compuesto X no se observó en condiciones básicas. La modulación del pH de la formulación es, en consecuencia, un medio potencial para reducir o eliminar la formación del compuesto X en formulaciones de producto de fármaco líquidas. El concepto se demostró en formulaciones líquidas orales en las que se incluyó Tris como un alcalinizador.

Así, una forma de realización adicional de la invención consiste en un método para controlar el nivel de producto de degradación del compuesto X en una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde dicho método comprende la adición de un alcalinizante a dicha composición para lograr un pH aparente interno de más de aproximadamente 7. En otra forma de realización, el alcalinizador se añade a dicha composición para lograr un pH aparente interno de más de aproximadamente 8.

Los alcalinizadores que se pueden usar incluyen, por ejemplo, Tris (Trometamina), Meglumina, tampón de carbonato y Arginina. Los alcalinizadores se

pueden añadir a la formulación, disolver en agua o en algunos de los cosolventes tales como Polietilenglicol 400 o Propilenglicol.

La expresión “pH aparente” se obtiene en referencia a la medición del pH cuando se usa un medidor estándar con electrodos del pH para medir el pH de una solución no acuosa y se entiende bien en el arte. Ver, por ejemplo, USP capítulo <791>pH. Cuando un pHímetro se estandariza por el uso de un tampón acuoso y luego se usa para medir el “pH” de una solución o suspensión no acuosa, se cambian la constante de ionización del ácido o la base, la constante dieléctrica del medio, el potencial de unión al líquido (que produce errores de aproximadamente 1 unidad de pH) y la respuesta al ion hidrógeno del electrodo de vidrio. Por estas razones, los valores así obtenidos con las soluciones que tienen un carácter sólo parcialmente acuoso pueden considerarse únicamente como valores de pH aparentes. La expresión “pH aparente” se usa en la presente, como consecuencia, cuando se hace referencia al valor de pH de una solución no acuosa o sólo parcialmente acuosa. Un ejemplo de este tipo de formulación sería la formulación de solución oral diseñada para uso pediátrico revelado en el documento WO 2010/059667. Así, en una forma de realización específica, el alcalinizador se añade a una solución con contenido de agua diseñada para la administración oral a fin de lograr un pH aparente interno de más de aproximadamente 7. Al usar esta técnica, se controla un nivel de producto de degradación en la solución oral.

Para demostrar este efecto, la tabla de abajo proporciona resultados de estabilidad en almacenamiento (nivel del compuesto X) en diversas condiciones de almacenamiento para dos formulaciones de solución oral, una que no tiene alcalinizador añadido (F248) y el otro que tiene un alcalinizador añadido (F383; que contiene Tris). Los resultados demuestran que la adición de un alcalinizador da como resultado un nivel reducido de producto de degradación formado después de 12 meses de almacenamiento.

Lotes	Descripción	6 m a 40 °C /75% RH	12 m a 25 °C /60% RH	12 m a 30 °C /75% RH
F 248	Fórmula sin alcalinizador	< 2 ppm	3,3 ppm	3,3 ppm
F 383	Formula con alcalinizador	2,1 ppm	0,9 ppm	2,0 ppm

Abajo están las fórmulas para las dos formulaciones de solución oral ensayadas:

Fórmula 248:

INGREDIENTE	g/100 g
compuesto (1) Na	4,4
PEG 400	40,1
Propilenglicol	5,7
Vitamina E TPGS	28,6
Capmul MCM	2,9
Agua	14,4
Sucralosa	1,9
Manteca de menta	1,0
Manteca de caramelo	1,0
Total	100,0

Fórmula 383:

INGREDIENTE	g/100 g
Compuesto (1) Na	4,6
PEG 400	54,6
Propilenglicol	5,4
Vitamina E TPGS	13,4
Agua	17,9
Tris	0,2
Sucralosa	1,9
Manteca de caramelo	2,0
Total	100

5 6. Enfoque de reconstitución

Si la formulación farmacéutica líquido del compuesto (1) NA ha de contener agua como un excipiente o cosolvente, un enfoque de reconstitución es un método adicional que se usó exitosamente para controlar la formación del producto de degradación. Como la tasa de formación de compuesto X hidrolítico a partir del compuesto (1) NA depende de la presencia de agua para realizar la reacción, las formulaciones ultrasecas pueden minimizar la formación del compuesto X. Esto se puede demostrar, por ejemplo, por desarrollo de la formulación de producto farmacológico de solución oral del compuesto (1) NA que consiste en dos soluciones diseñadas para ser mezcladas cuando las use el paciente: compuesto (1) NA disuelto en un solvente seco (por ejemplo, PEG400 y propilenglicol) y un vehículo excipiente que contiene agua, llamado “enfoque de reconstitución”. Al limitar o eliminar la asociación del compuesto (1) NA con cantidades significativas de agua durante el período de almacenamiento, la tasa de formación del compuesto X durante el almacenamiento se reduce ampliamente.

En este método, se prepara una primera formulación concentrada no acuosa (la “primera premezcla de formulación”) que comprende sólo el compuesto (1) o una

de sus sales farmacéuticamente aceptables y excipientes de base no acuosa, junto con una segunda premezcla de formulación acuosa (la “segunda premezcla de formulación”) que comprende agua como un excipiente. La primera y la segunda premezcla de formulación luego se combinan para preparar la formulación final antes de que la use el paciente.

En una forma de realización general, si la composición farmacéutica líquida debe contener agua como un material excipiente, se controla el nivel de producto de degradación X por primera preparación de una primera premezcla de formulación que comprende sólo el compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable y excipientes de base no acuosa y una segunda premezcla de formulación que comprende agua como un excipiente y luego mezcla de la primera y la segunda premezcla de formulación para preparar la formulación final antes del uso por el paciente.

Para demostrar este efecto, la siguiente tabla proporciona resultados de estabilidad al almacenamiento (nivel de compuesto X) en diversas condiciones de almacenamiento para dos formulaciones de solución oral: una que no tiene método de control del compuesto X control aplicado (F248) y la otra, un concentrado para reconstituir (F412) en donde el compuesto (1) NA se disuelve en un sistema de base no acuosa (= una “primera premezcla de formulación” descrita con anterioridad). Los resultados demuestran que hay un nivel muy reducido de formación de producto de degradación en el concentrado en comparación con la formulación lista para usar que no tiene método de control aplicado.

Lotes	Descripción	6 m 40/75	12 m 25/60	12 m 30/75
F 248	Solución lista para usar sin método de control del compuesto X	< 2 ppm	3,3 ppm	3,3 ppm
F 412	Concentrado para reconstituir	0,1 ppm	ND	0,1 ppm

ND: no detectable

La fórmula para la solución F248 es como se describió con anterioridad y más abajo está la fórmula para la solución concentrada F412:

Fórmula 412:

INGREDIENTE	g/100 g
Compuesto (1) Na	14,9
PEG 400	67,6
Propilenglicol	17,5
Total	100

Formas de realización adicionales de la invención

1. Formas de realización del método adicionales

Las formas de realización adicionales de la presente invención incluyen métodos de control que incorporan cualquier combinación de uno o varios de los métodos de control antes mencionados como apropiados para la composición particular a mano.

5 Por ejemplo, en una forma de realización preferida, cuando la composición farmacéutica líquida está contenida dentro de una cápsula uno o los dos métodos siguientes se aplican a la cápsula para controlar el nivel del producto de degradación X: (a) se seca de modo tal que tenga un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p y se almacena en condiciones suficientes para
10 mantener un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p; y/o (b) se almacena a una temperatura de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius. En subformas de realización, el contenido de agua es inferior a aproximadamente el 2,5% o inferior a aproximadamente el 2,0% y se almacena en condiciones suficientes para mantener dicho nivel de contenido de agua. En subformas de realización preferidas
15 adicionales, la composición contiene un excipiente de ácido graso y/o el material de la vaina de la cápsula está sustancialmente libre de ácido cítrico.

En otra forma de realización preferida, cuando la composición farmacéutica líquida es una solución que contiene agua diseñada para la administración oral, se aplica uno de los siguientes métodos:

20 (1) adición de un alcalinizante a dicha composición para lograr un pH aparente interno de más de aproximadamente 7, con preferencia, de más de aproximadamente 8;

 (2) primera preparación de una primera premezcla de formulación que comprenden sólo compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable y excipientes
25 de base no acuosa y una segunda premezcla de formulación que comprenden agua como un excipiente y luego mezcla de la primera y la segunda premezcla de formulación para preparar la formulación final antes de la utilización por el paciente.

2. Formas de realización de composiciones farmacéuticas adicionales

30 Las formas de realización adicionales se refieren a una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad de producto de degradación del compuesto X en la composición está por debajo de un nivel de aproximadamente 400 µg o por debajo de un nivel de
35 aproximadamente 200 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 60 µg o por

debajo de un nivel de aproximadamente 20 µg, cuando la composición contiene una dosis diaria completa de compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable en unidades de dosis únicas o múltiples. En formas de realización más específicas, la cantidad de producto de degradación de compuesto X en la composición está por

5 debajo de un nivel de aproximadamente 10 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 1,5 µg cuando la composición contiene una dosis diaria completa de compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable en unidades de dosis únicas o múltiples.

Las formas de realización adicionales de la presente invención se refieren a las

10 composiciones farmacéuticas líquidas antes descritas que se pueden preparar o tratar usando los métodos de control antes descritos, es decir, que tienen bajo contenido de agua, baja temperatura, controles de excipientes y/o pH elevado.

Así, las formas de realización adicionales de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas líquidas tal como se describen con anterioridad que

15 comprenden el compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y que tienen los niveles de compuesto X bajos establecidos, en donde la composición tiene una o varias de las siguientes propiedades:

(a) un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p o inferior a aproximadamente el 2,5% p/p o inferior a aproximadamente el 2,0% p/p,

20 opcionalmente almacenado en un envase resistente a la humedad y que opcionalmente también incluye un material desecante;

(b) una temperatura interna de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius

(c) un pH aparente interno de más de aproximadamente 7 o de más de aproximadamente 8;

25 (d) que comprende un excipiente de ácido graso;

(e) contenido dentro de una vaina de la cápsula en donde el material de la vaina de la cápsula está sustancialmente libre de ácido cítrico.

En formas de realización adicionales más específicas, la composición farmacéutica líquida tal como se describió con anterioridad que comprende el

30 compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y que tiene los niveles de compuesto X bajos establecidos, se almacenó durante un período de al menos 6 meses o al menos 1 año o al menos 2 años o al menos 3 años, en condiciones suficientes para mantener una o varias de las siguientes propiedades:

(a) un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p;

35 (b) una temperatura interna de entre aproximadamente 2 y 8 grados

Celsius;

(c) un pH aparente interno de más de aproximadamente 7.

En otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica tiene (a) un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p o inferior a aproximadamente el 2,5% p/p o inferior a aproximadamente el 2,0% p/p y se almacena en un envase resistente a la humedad opcionalmente que también incluye un material desecante; y/o tiene (b) una temperatura interna de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius. En una subforma de realización particular, esta composición está contenida dentro de una cápsula. En otras subformas de realización particulares, la composición también comprende un excipiente de ácido graso y/o el material de la vaina de la cápsula está sustancialmente libre de ácido cítrico.

En otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica tiene un pH aparente interno de más de aproximadamente 7 o de más de aproximadamente 8. En una subforma de realización particular, la composición farmacéutica líquida es una solución que contiene agua diseñada para administración oral.

Los métodos de control del producto de degradación descritos en la presente se pueden usar con diversos tipos de formulaciones líquidas del compuesto (1), incluyendo, pero sin limitación, las formulaciones SEDDS a base de lípidos descritas en la publicación US 2011/0160149 y las formulaciones de solución oral descritas en el documento WO 2010/059667.

Las formas de realización adicionales se refieren a las formas de dosificación que contienen cualquiera de las composiciones farmacéuticas antes mencionadas. Estas formas de realización incluyen, por ejemplo, una composición farmacéutica líquida en forma de una o varias unidades de dosificación discretas contenidas dentro de un envase, en donde el envase también comprende instrucciones escritas para usar indicando que la composición se debería almacenar a una temperatura en el rango del 2 a 8 grados Celsius. En una subforma de realización preferida, las unidades de dosificación envasadas se almacenan juntas con un dispositivo de control de temperatura para medir y registrar la temperatura ambiental durante almacenamiento o envío.

3. Formas de realización de la formulación SEDDS

Las formas de realización de las formulaciones SEDDS a base de lípidos, por ejemplo, tal como se describen en la publicación US 2011/0160149, incluyen: Composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto (1) o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, junto con uno o varios lípidos farmacéuticamente aceptables y tensioactivos hidrofílicos. Las composiciones pueden incluir opcionalmente uno o varios ingredientes adicionales, por ejemplo, solventes hidrofílicos farmacéuticamente aceptables, agentes de solidificación, antioxidantes, etc., tal como se tratará más abajo con mayor detalle. Las composiciones farmacéuticas son líquidas o semisólidas y con preferencia, están encapsuladas en una cápsula para administración oral.

La composición se puede caracterizar por una o varias de las siguientes características:

- (1) sustancialmente libre de cualquier compuesto de amina o que no contiene ningún compuesto de amina;
 - (2) sustancialmente libre de cualquier compuesto de alcohol o que no contiene ningún compuesto de alcohol;
 - (3) sustancialmente libre de cualquier compuesto de triglicérido o que no contiene ningún compuesto de triglicérido;
 - (4) sustancialmente libre de cualquier glicérido de un ácido graso de cadena larga o que no contiene ningún compuesto de tal glicérido;
 - (5) sustancialmente libre de cualquier compuesto tensioactivo adicional o que no contiene ningún compuesto tensioactivo adicional;
- Una forma de realización particular de esta composición se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o que consiste esencialmente en):
- (a) aproximadamente el 5% al 30% en peso de un compuesto de la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - (b) aproximadamente el 30% al 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
 - (c) aproximadamente el 20% al 50% en peso de un tensioactivo hidrofílico farmacéuticamente aceptable;
 - (d) opcionalmente hasta aproximadamente el 30% en peso de un solvente hidrofílico farmacéuticamente aceptable;
- Otra forma de realización particular de la composición se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o que consiste esencialmente en):
- (a) aproximadamente el 10% al 20% en peso de un compuesto de la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - (b) aproximadamente el 40% al 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;

- (c) aproximadamente el 25% al 35% en peso de un tensioactivo hidrofílico farmacéuticamente aceptable;
 - (d) aproximadamente 5% al 15% en peso de un solvente hidrofílico farmacéuticamente aceptable;
- 5 Otra forma de realización particular de la composición se refiere a una composición farmacéutica, que comprenden (o que consiste esencialmente en):
- (a) aproximadamente el 5% al 30% en peso de un compuesto de la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - (b) aproximadamente el 30% al 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable seleccionado de ácidos grasos, mono-, di-
10 o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de ellos;
 - (c) apro3 20% al 50% en peso de un tensioactivo hidrofílico farmacéuticamente aceptable seleccionado de aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilado, sales biliares, lecitinas y mezclas de ellos;
 - (d) opcionalmente hasta aproximadamente el 30% en peso de un solvente hidrofílico farmacéuticamente aceptable seleccionado de propilenglicol,
15 polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetilisorbida, glicofurol, propilencarbonato, dimetilacetamida, agua o mezclas de ellos;
- 20 Otra forma de realización particular de la composición se refiere a una composición farmacéutica, que comprende (o que consiste esencialmente en):
- (a) aproximadamente el 10% al 20% en peso de un compuesto de la fórmula (1) como la sal sódica;
 - (b) aproximadamente el 40% al 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable seleccionado de monoglicéridos de ácidos grasos de caprílicos y cápricos; diglicéridos de ácidos grasos caprílicos y cápricos y mezclas de ellos;
 - (c) aproximadamente el 25% al 35% en peso de un tensioactivo hidrofílico farmacéuticamente aceptable seleccionado de succinato de tocoferilpolietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40 y
30 aceite de ricino de polioxil 35 y mezclas de ellos;
 - (d) aproximadamente el 5% al 10% en peso de un solvente hidrofílico farmacéuticamente aceptable seleccionados de propilenglicol,
35

polietilenglicol, etanol, agua y mezclas de ellos.

4. Formas de realización de formulación de solución oral

Las formas de realización de las formulaciones SEDDS a base de lípidos, por ejemplo, tal como se describen en el documento WO 2010/059667, incluyen:

Una composición líquida que comprende:

(a) compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

(b) al menos un tensioactivo; y

(c) al menos un solvente farmacéuticamente aceptable;

y en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos.

Las formas de realización adicionales de la composición pueden incluir:

(a) composiciones en donde la relación en peso de tensioactivo a sustancia farmacológica es mayor o igual a 1,4;

(b) composiciones en donde la relación en peso de tensioactivo a sustancia farmacológica es mayor o igual a 2,7; y

(c) composiciones en donde la relación en peso de tensioactivo a sustancia farmacológica es mayor o igual a 4,3.

Las formas de realización preferidas adicionales en las formas de realización

(a) a (c) anteriores incluyen:

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

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

En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica comprende:

(a) 1% al 40% en peso de compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

(b) 2% al 50% en peso de tensioactivo; y

(c) 10% al 90% en peso de solvente o mezcla de solventes; y

en donde la composición está sustancialmente libre de lípido o con mayor preferencia, no contiene ningún lípido.

En otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica comprende:

(a) 2% al 10% en peso de compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables;

(b) 10% al 30% en peso de tensioactivo; y

(c) 60% al 90% en peso de solvente o mezcla de solventes; y

en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos o con mayor

5 preferencia, no contiene ningún lípido.

En otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica comprende:

(a) 2% al 10% en peso de compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

10 (b) 10% al 30% en peso de Vitamina E TPGS; y

(c) 60% al 90% en peso de una mezcla de agua, propilenglicol y polietilenglicol 400; y

en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos o con mayor preferencia, no contiene ningún lípido.

En otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica comprende:

15

(a) 2% al 10% en peso de compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

(b) 10% al 30% en peso de Vitamina E TPGS; y

(c) 60% al 90% en peso de una mezcla de agua y polietilenglicol 400; y

20 en donde la composición está sustancialmente libre de lípidos o con mayor preferencia, no contiene ningún lípido.

Las formas de realización adicionales incluyen cualquiera de las cuatro formas de realización anteriores, en donde la composición está (1) sustancialmente libre de propilenglicol o no contiene propilenglicol, y/o está (2) sustancialmente libre de una amina o no contiene una amina.

25

4. Formas de realización de los kits

La invención también comprende un kit que comprende dos premezclas de formulación para usar en conexión con el enfoque de reconstitución antes descrito.

30 Las premezclas de formulación se envasan y venden juntas y el paciente reconstituye la formulación final mezclando juntas las dos premezclas antes de usar. En una forma de realización general, en consecuencia, el kit comprende:

(a) una primera premezcla de formulación que comprende un compuesto (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o varios excipientes de base no

35 acuosa; y;

(b) una segunda premezcla de formulación que comprende agua como un excipiente y opcionalmente uno o varios excipientes adicionales.

Los ejemplos de formulaciones finales que se pueden preparar usando el método de reconstitución incluyen las formulaciones de solución oral establecidas con anterioridad y aquellas descritas en el documento WO 2010/059667.

La **Figura 7** establece tres ejemplos de diferentes formulaciones de solución oral diseñadas para emplear tres diferentes métodos de control de la degradación tal como se describen en la presente: en donde “control por almacenamiento refrigerado” = método de control de la temperatura; “Control por pH” = método de control de alcalinización; “Control por reconstitución” = método de control por reconstitución.

5. Formas de realización del nivel de producto de degradación

Las diversas técnicas descritas en la presente se pueden emplear ya sea por separado o una o varias de ellas juntas, para controlar el nivel del compuesto X en la composición. En una forma de realización de la invención, el nivel del producto de degradación X se controla por debajo de un nivel de aproximadamente 400 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 200 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 60 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 20 µg, cuando la composición contiene una dosis diaria completa del ingrediente activo y en otra forma de realización por debajo de un nivel de aproximadamente 10 µg. Así, las formas de realización específicas de la presente invención se refieren al empleo de uno o varios de los métodos descritos en la presente, en donde la cantidad resultante de producto de degradación X en la composición está por debajo de un nivel de aproximadamente 400 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 200 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 60 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 20 µg o por debajo de un nivel de aproximadamente 10 µg, cuando la composición contiene una dosis diaria completa de compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable, en unidades de dosis únicas o múltiples.

Tal como se describió con anterioridad, la EMEA (European Medicines Agency) Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (28 de junio de 2006) especifica un valor de ingesta máximo de 1,5 µg/día de una impureza genotóxica asociada con un riesgo asociado a la mayoría de los productos farmacéuticos. Conforme a ello, una forma de realización preferida adicional de la presente invención se refiere al uso de uno o varios de los métodos descritos en la presente en donde la cantidad resultante de producto de degradación X en la composición está por debajo de un nivel de

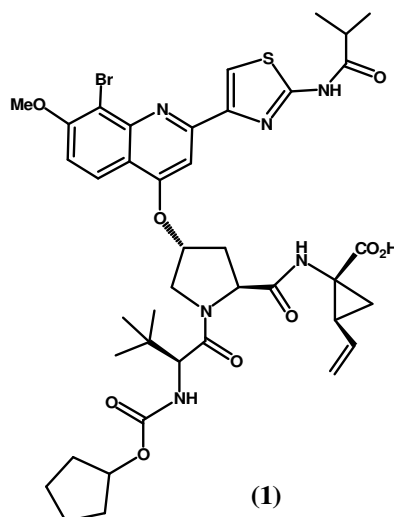
aproximadamente 1,5 µg cuando la composición contiene una dosis diaria completa de compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable, en unidades de dosis únicas o múltiples.

5 Por ejemplo, cuando una dosis diaria completa es de 240 mg de compuesto (1), este valor de ingesta (1,5 µg/día) se calcula a un nivel de 6 ppm (partes por millón). Así, una forma de realización adicional es aquella en que la cantidad resultante de producto de degradación X en la composición está por debajo de un nivel de aproximadamente 6 ppm para cada 240 mg de compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable. Las subformas de realización preferidas en tal dosis
10 incluyen límites superiores de 3 ppm o 2 ppm o 1 ppm.

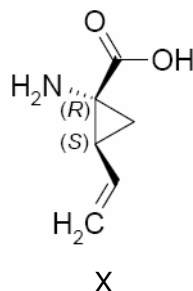
Como un ejemplo adicional, cuando una dosis diaria completa es de 120 mg de compuesto (1), este valor de ingesta (1,5 µg/día) se calcula a un nivel de 12 ppm (partes por millón). Así, una forma de realización adicional es aquella en la que la cantidad resultante de producto de degradación X en la composición está por debajo
15 de un nivel de aproximadamente 12 ppm para cada 120 mg de compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable. Las subformas de realización preferidas en cada dosis incluyen límites superiores de 8 ppm o 4 ppm o 2 ppm.

REIVINDICACIONES

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



- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la cantidad de producto de degradación del compuesto X:



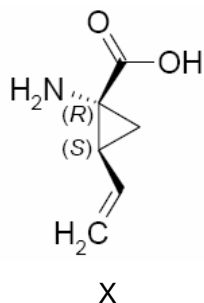
- 10 en la composición está por debajo de un nivel de aproximadamente 400 µg cuando la composición contiene una dosis diaria completa de compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable en unidades de dosis únicas o múltiples.
2. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición tiene una o varias de las siguientes propiedades:
- 15 (a) un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p;
- (b) una temperatura interna de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius;
- (c) un pH aparente interno de más de aproximadamente 7.
3. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición se almacenó durante un período de al menos 6 meses en condiciones suficientes para mantener una o varias de las siguientes propiedades:
- 20

- (a) un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p;
 - (b) una temperatura interna de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius;
 - (c) un pH aparente interno de más de aproximadamente 7.
- 5 4. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición tiene un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p.
5. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición se almacena en un envase resistente a la humedad que
- 10 opcionalmente también incluye un material desecante.
6. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición tiene una temperatura interna de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius.
7. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las
- 15 reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición farmacéutica líquida está contenida dentro de una cápsula y tiene una o las dos de las siguientes propiedades: (a) un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p; y (b) una temperatura interna de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius.
8. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 7, en
- 20 donde el material de la vaina de la cápsula está sustancialmente libre de ácido cítrico.
9. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición contiene un excipiente de ácido graso.
10. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición tiene un pH aparente interno de más de aproximadamente 7.
- 25 11. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición es una solución con contenido de agua diseñada para la administración oral y en donde la composición se almacena opcionalmente a una temperatura de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius.
12. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las
- 30 reivindicaciones precedentes, en donde la composición está en forma de una o varias unidades de dosificación discretas contenidas dentro de un envase, en donde el envase también comprende instrucciones escritas para usar que indican que la composición se debería almacenar a una temperatura en el rango de 2 a 8 grados Celsius.
- 35 13. Una composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 12, en

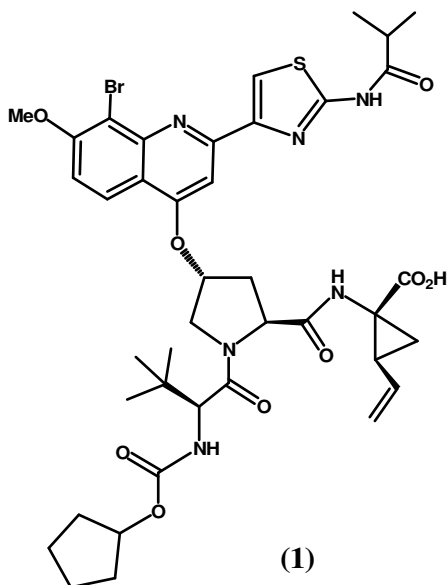
donde las unidades de dosificación envasadas se almacenan juntas con un dispositivo de control de temperatura para medir y registrar la temperatura ambiental durante el almacenamiento o envío.

14. Un método para controlar el nivel de producto de degradación del compuesto

5 X:



en una composición farmacéutica líquida que comprende un compuesto de la fórmula (1):



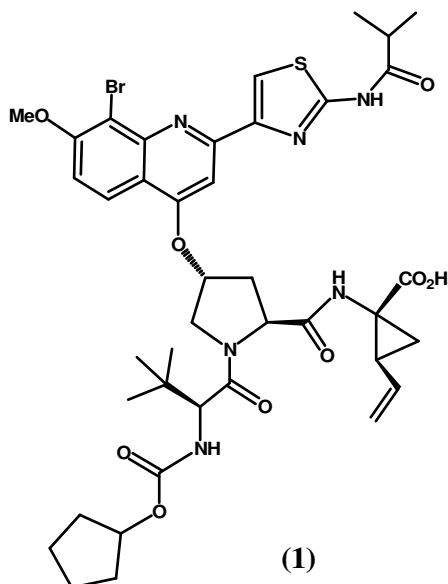
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que comprende uno o varios de los siguientes:

- (a) secado de dicha composición de modo tal que tenga un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p y almacenamiento de la composición en condiciones suficientes para mantener un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p;
- (b) almacenamiento de dicha composición a una temperatura de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius;
- (c) adición de un alcalinizante a dicha composición para lograr un pH

- aparente interno de más de aproximadamente 7; o
- (d) si la composición farmacéutica líquida debe contener agua como un material excipiente, primero preparación de una primera premezcla de formulación que comprende sólo el compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable y excipientes de base no acuosa y una
- 5 segunda premezcla de formulación que comprende agua como un excipiente y luego mezcla de la primera y la segunda premezcla de formulación para preparar la composición final justo antes del uso por el paciente.
- 10 15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la cantidad resultante de producto de degradación del compuesto X en la composición está por debajo de un nivel de aproximadamente 400 µg cuando la composición contiene una dosis diaria completa de compuesto (1) o su sal farmacéuticamente aceptable en unidades de dosis únicas o múltiples.
- 15 16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la composición o en el caso de que (d) la primera premezcla de formulación se almacenara durante un período de al menos 6 meses en condiciones suficientes para mantener una o varias de las siguientes propiedades:
- (a) un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p;
- 20 (b) una temperatura interna de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius;
- (c) un pH aparente interno de más de aproximadamente 7.
17. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde dicha composición se seca de modo tal que tenga un contenido de agua inferior
- 25 a aproximadamente el 3,0% p/p y se almacene en condiciones suficientes para mantener un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p.
18. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde la composición se almacena en un envase resistente a la humedad, que opcionalmente también incluye un material desecante.
- 30 19. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en donde dicha composición se almacena a una temperatura de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius.
20. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en donde la composición farmacéutica líquida está contenida dentro de una cápsula y uno
- 35 o los dos métodos siguientes se aplican a la cápsula: (a) se seca de modo tal que

tenga un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p y se almacena en condiciones suficientes para mantener un contenido de agua inferior a aproximadamente el 3,0% p/p; y/o (b) se almacena en a una temperatura de entre aproximadamente 2 y 8 grados Celsius.

- 5 21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el material de la vaina de la cápsula está sustancialmente libre de ácido cítrico.
22. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, en donde la composición contiene un excipiente de ácido graso.
23. Un método de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende la adición de un
- 10 alcalinizante a dicha composición para lograr un pH aparente interno de más de aproximadamente 7.
24. Un método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la composición es una solución con contenido de agua diseñada para la administración oral y en donde la composición se almacena opcionalmente a una temperatura de entre
- 15 aproximadamente 2 y 8 grados Celsius.
25. Un kit que comprende:
 - (a) una primera premezcla de formulación que comprende un compuesto de la fórmula (1):



- 20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o varios excipientes de base acuosa; y
- (b) una segunda premezcla de formulación que comprende agua como un excipiente y opcionalmente uno o varios excipientes adicionales.

RESUMEN

Se describen diversos métodos para estabilizar formulaciones farmacéuticas de un inhibidor específico de virus de Hepatitis C (HCV) contra la formación de un producto de degradación genotóxico particular. Estos métodos incluyen control de la

5 temperatura, control de la humedad, control del excipiente, control de la vaina de la cápsula, alcalinización y enfoque de reconstitución.

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

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

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 26 June 2014 (26.06.2014)	
Applicant's or agent's file reference 09-0562-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2013/020934	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10 January 2013 (10.01.2013)

1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative							
Name and Address BRAUN, Mathias BUSACCA, Carl Alan CHEN, Feng-Jing GUMP, Edwin Louis MAJESKA, Jenness B. PENNINO, Scott QIU, Fenghe VILLAGRA, Maria Fernanda		State of Nationality		State of Residence			
		Telephone No.					
		Facsimile No.					
		E-mail address					
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence							
Name and Address See Box 3.		State of Nationality		State of Residence			
		Telephone No.					
		Facsimile No.					
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized					
3. Further observations, if necessary: The persons identified in Box 1 are now applicants for US only and inventors for all designated States.							
4. A copy of this notification has been sent to: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other: </td> </tr> </table>						☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:
☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:						

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 70	Authorized officer Mondon Catherine e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 09 - 0562 - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2013/020934	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10/01/2013	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 12/01/2012
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

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

This international search report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/020934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/08 A61K9/107 A61K9/48 A61K31/4709 A61K47/10
A61K47/14 A61K47/44

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/160149 A1 (CHEN FENG-JING [US] ET AL) 30 June 2011 (2011-06-30) cited in the application	1-9, 12-22
Y	examples page 5, paragraph 0074 - paragraph 0075	25
Y	----- WO 2010/059667 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; CHEN FENG-JING [US]; GEL JUAN FRANCISCO) 27 May 2010 (2010-05-27) cited in the application	25
A	examples ----- -/-	11,24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2013

Date of mailing of the international search report

20/03/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/020934

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PIERRE L BEAULIEU ET AL: "Synthesis of (1R,2S)-1-Amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic Acid Vinyl-ACCA) Derivatives: Key Intermediates for the Preparation of Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Protease", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, ACS, US, vol. 70, no. 15, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 5869-5879, XP002686607, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/J0050468Q [retrieved on 2005-06-17] compound 1 -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/020934

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011160149	A1	30-06-2011	AR 077393 A1	24-08-2011
			AU 2010270783 A1	15-12-2011
			CA 2767692 A1	13-01-2011
			CN 102470103 A	23-05-2012
			CO 6480980 A2	16-07-2012
			EA 201200096 A1	30-08-2012
			EP 2451438 A2	16-05-2012
			JP 2012532192 A	13-12-2012
			KR 20120059481 A	08-06-2012
			MA 33491 B1	01-08-2012
			PE 03222012 A1	14-04-2012
			SG 177569 A1	29-03-2012
			TW 201114766 A	01-05-2011
			US 2011160149 A1	30-06-2011
			UY 32760 A	28-02-2011
			WO 2011005646 A2	13-01-2011

WO 2010059667	A1	27-05-2010	AR 074391 A1	12-01-2011
			AU 2009316755 A1	27-05-2010
			CA 2738732 A1	27-05-2010
			CN 102223875 A	19-10-2011
			CO 6361900 A2	20-01-2012
			EA 201100795 A1	30-01-2012
			EC SP11011065 A	30-06-2011
			EP 2358355 A1	24-08-2011
			JP 2012509336 A	19-04-2012
			KR 20110087297 A	02-08-2011
			MA 32812 B1	01-11-2011
			NZ 592383 A	30-11-2012
			SG 171771 A1	28-07-2011
			TW 201023859 A	01-07-2010
			US 2012101049 A1	26-04-2012
			UY 32252 A	30-06-2010
			WO 2010059667 A1	27-05-2010

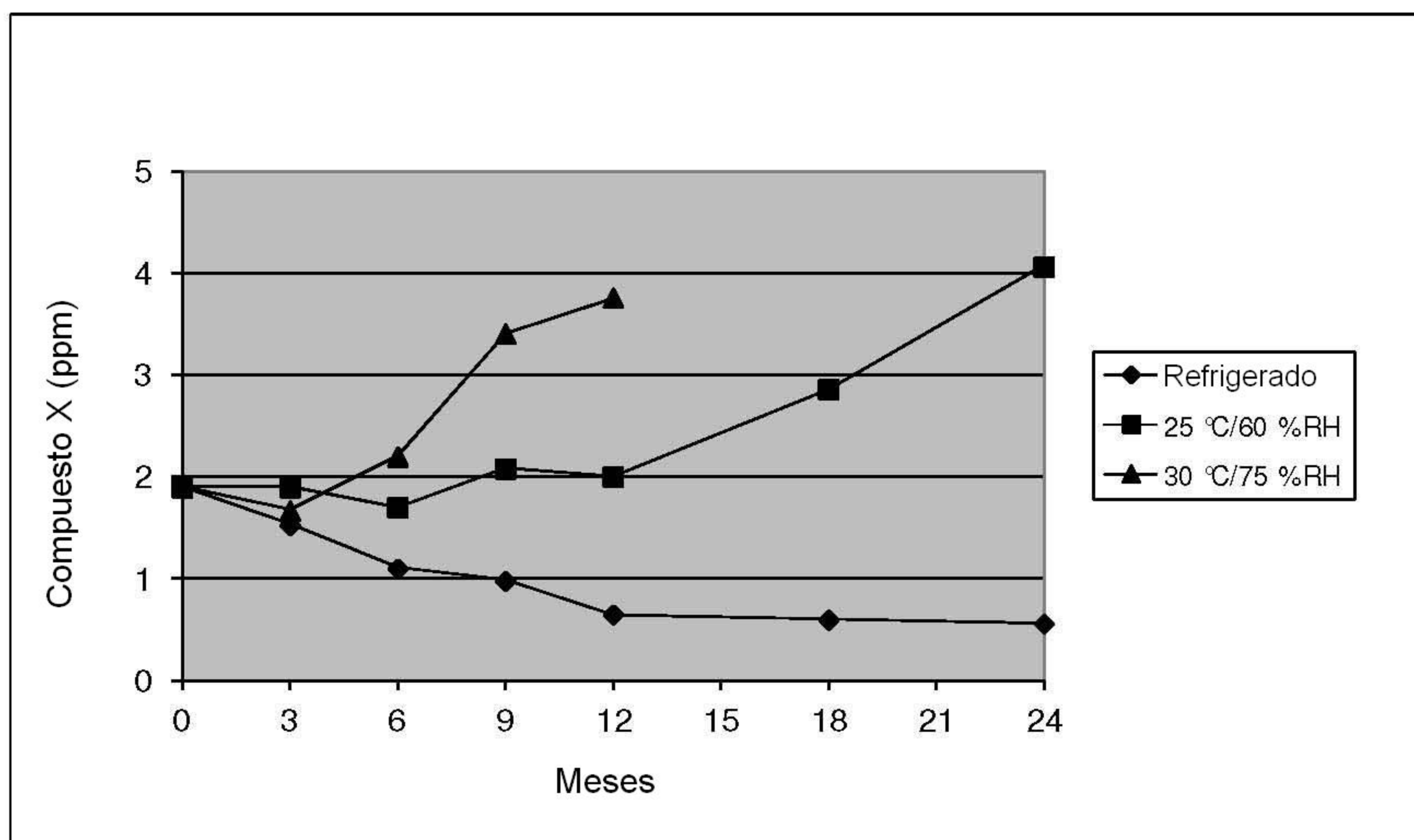


FIG. 1

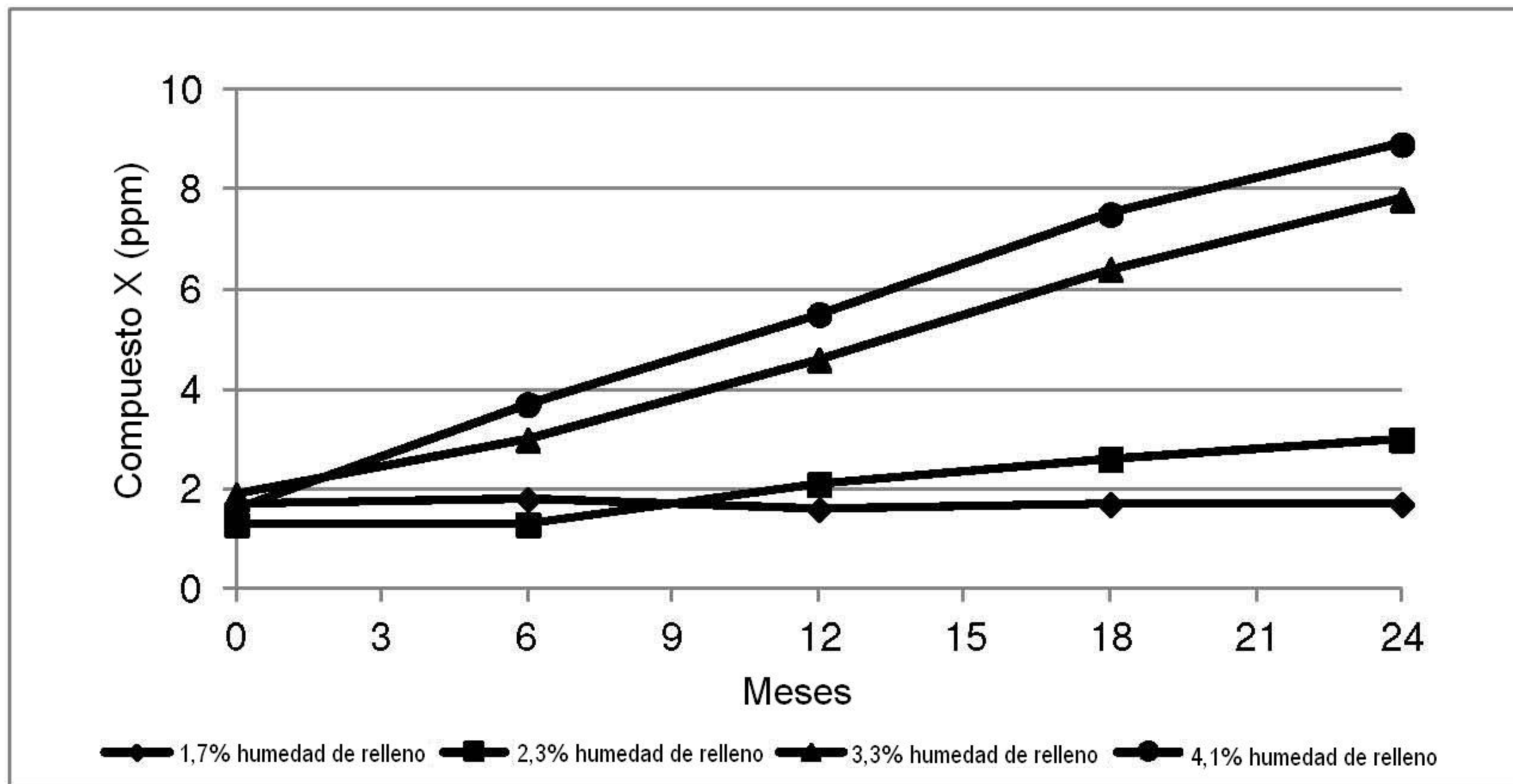


FIG. 2

Formación del compuesto X en el compuesto (1) NA

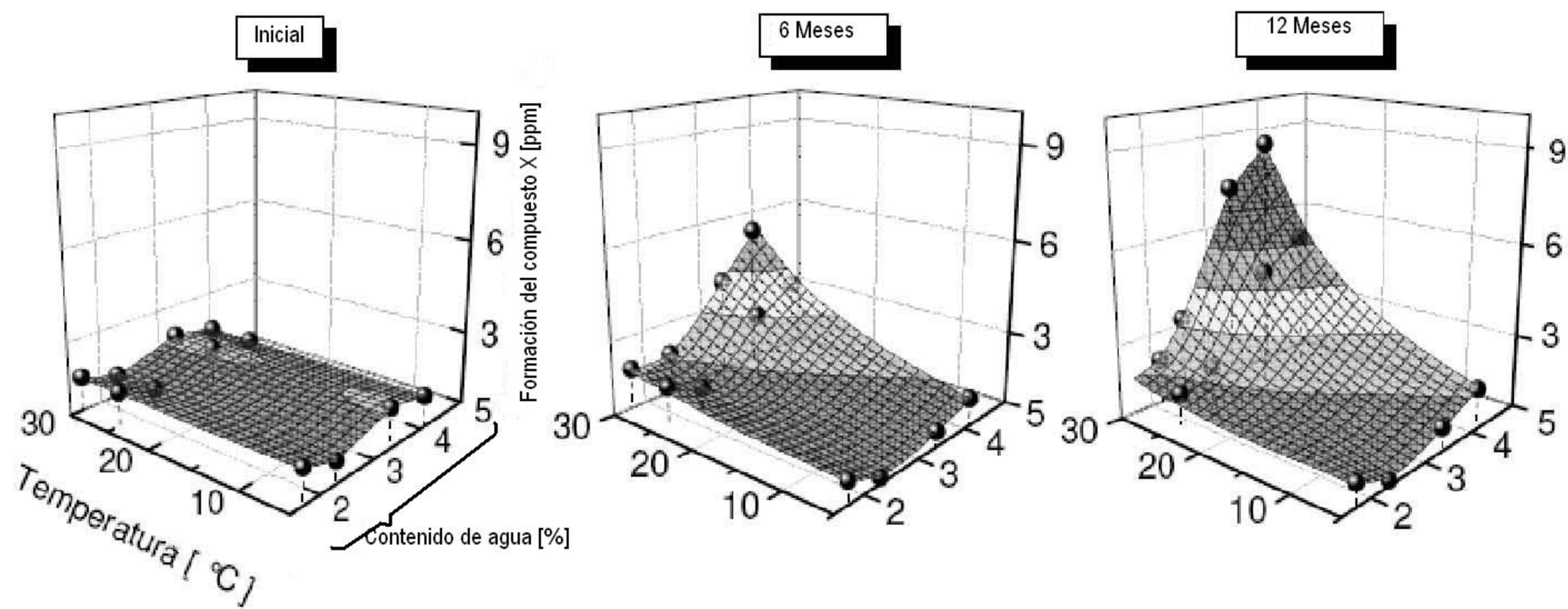


FIG. 3

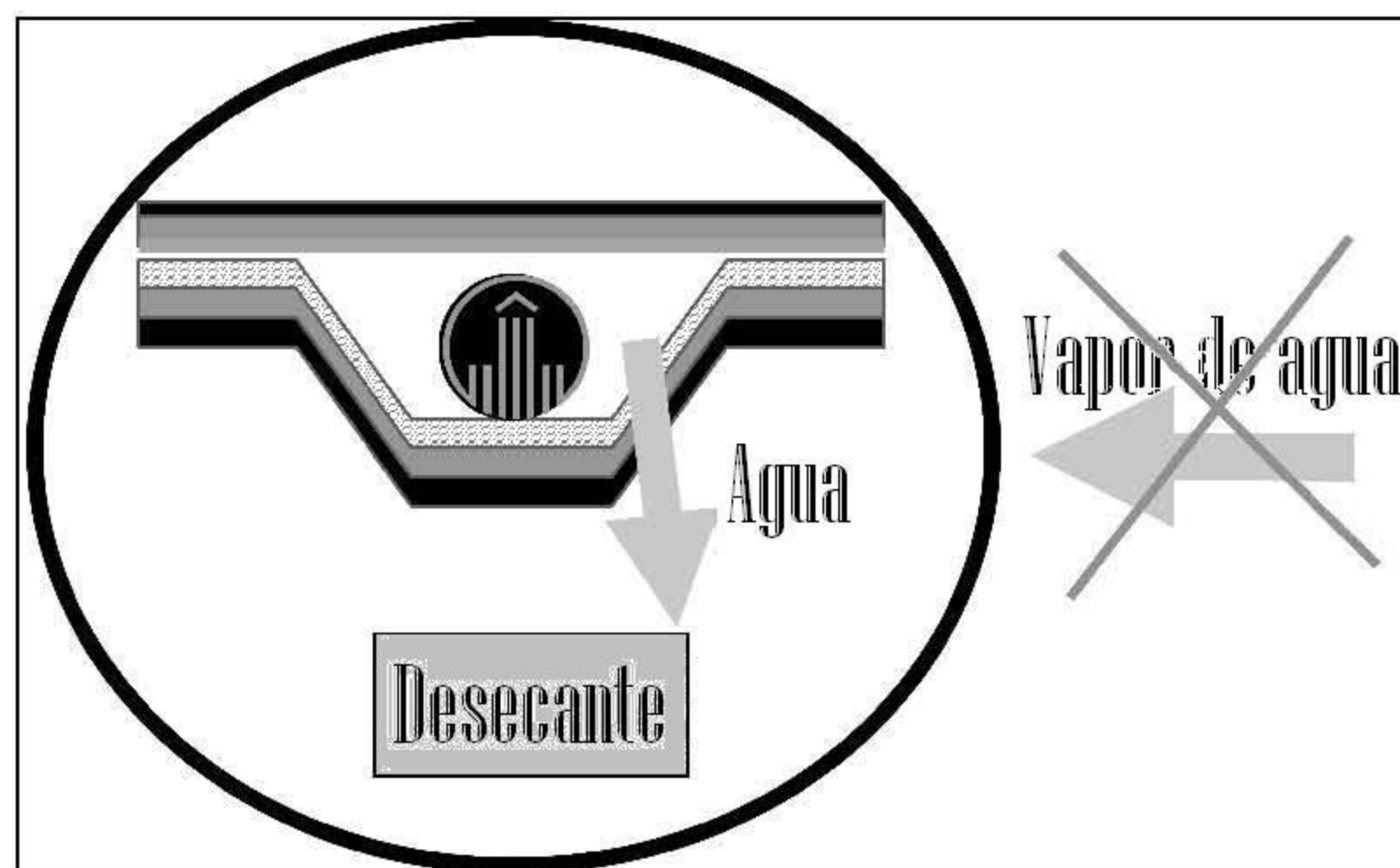


FIG. 4A

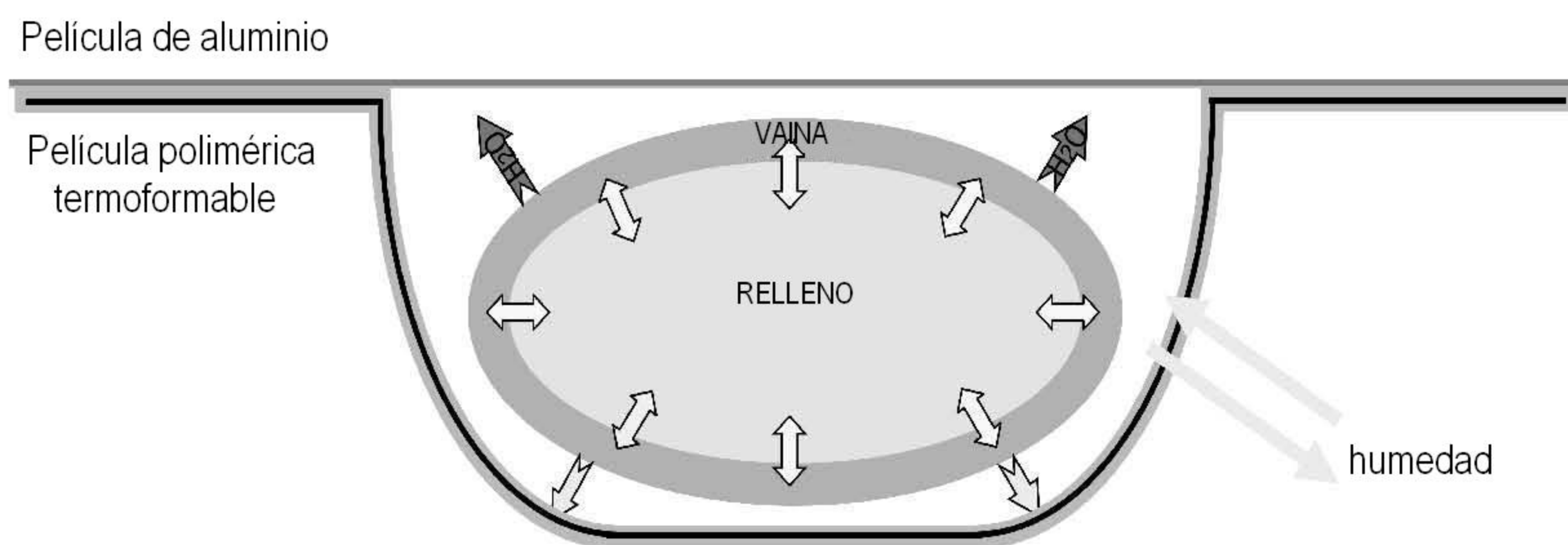


FIG. 4B

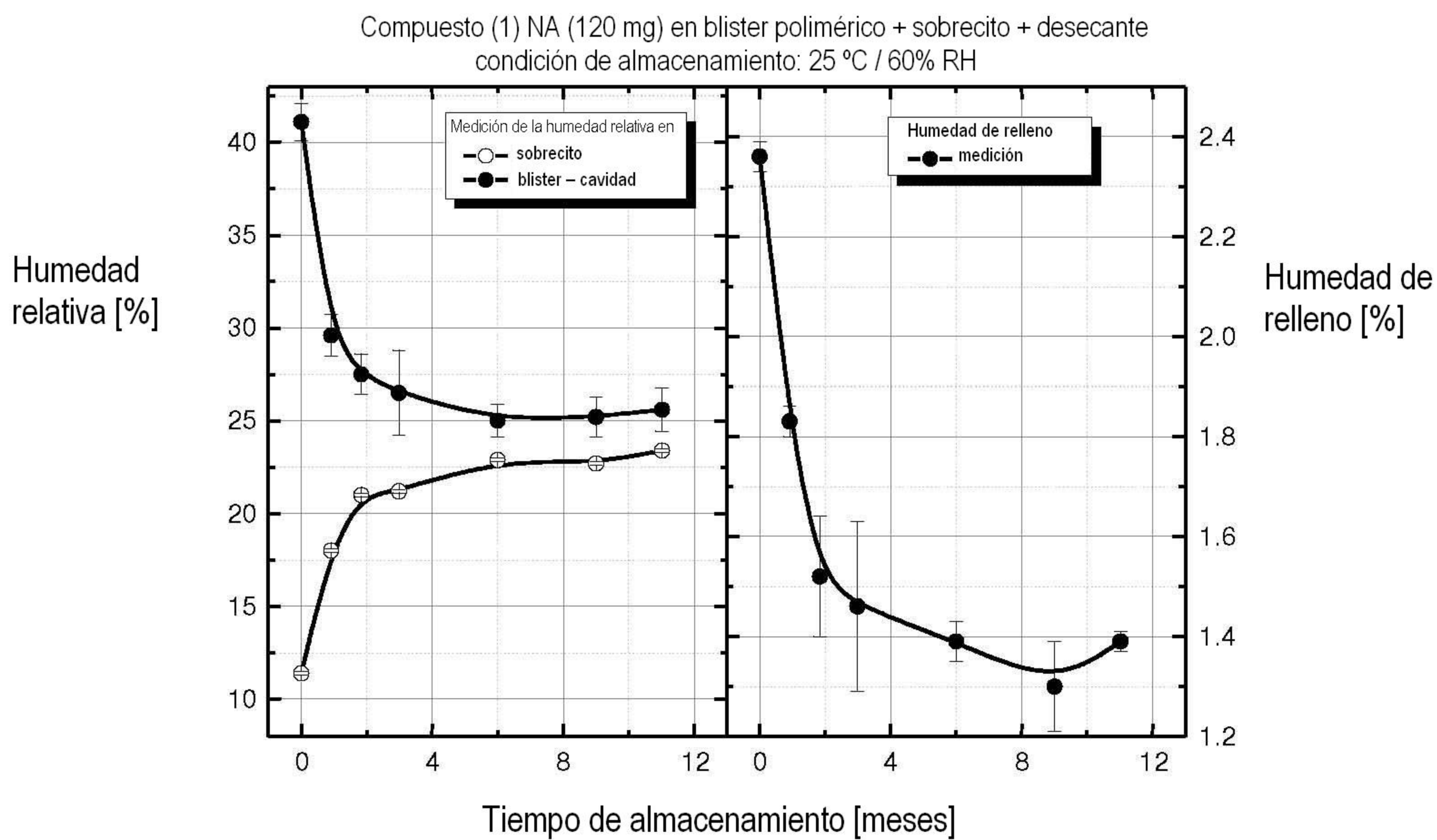


FIG. 5

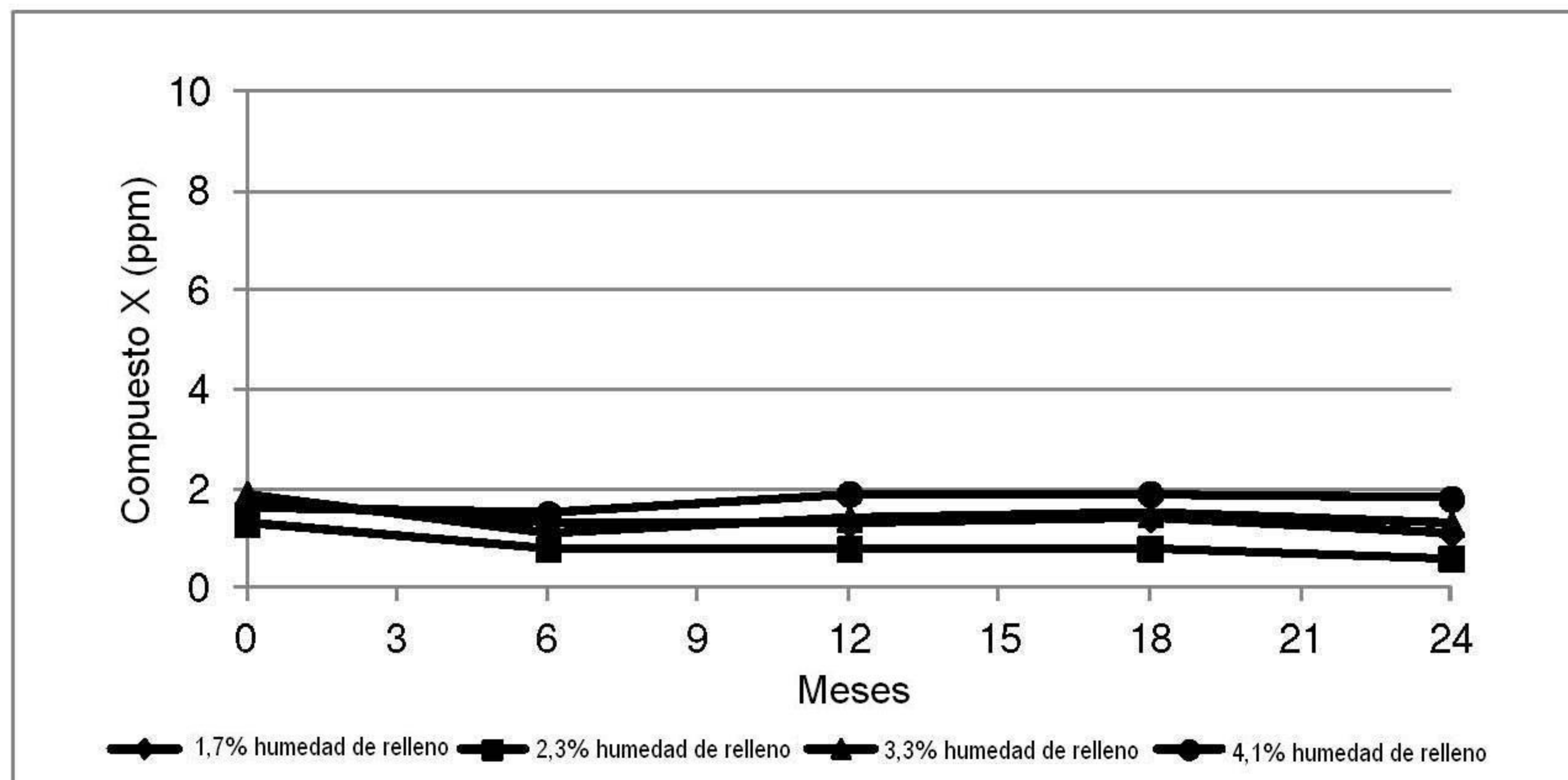


FIG. 6

	Control por almacenamiento refrigerado	Control por pH	Control por reconstitución		
	F 384 g/100 mL	F 383 g/100 mL	Concentrado (A) g	Vehículo (B) g	Fórmula final g/100 mL
Compuesto (1) NA	5,13	5,13	5,13	---	5,13
PEG 400	33	61	24	37	61
Propilenglicol	6	6	6	---	6
Vitamina ETPGS	33	15	---	15	15
Agua	30	20	---	20	20
Tris	---	0.2	---	---	---
Sucralosa	2,1	2,1	---	2,1	2,1
Manteca de caramelo	2,2	2,2	---	2,2	2,2
<i>Total</i>	<i>111,4</i>	<i>111,6</i>	<i>35,13</i>	<i>76,3</i>	<i>111,4</i>

FIG. 7