

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social PHARMACIA & UPJOHN S p A una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Italia

No de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Italia

Departamento o Estado _____

Dirección Via Robert Koch 1 2-20152 Milano, Italia

Ciudad Milano Teléfono _____

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No 5-83 Piso 6, Santafe de Bogota, Colombia

Ciudad _____ Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Paola Civaroli, LorenaMuggetti y Alessandro Martini

Identificación _____

Dirección Via Giuseppe Frua, 20 - 20100 Milano Italia, Via Trento, 38- 20035 Meda

Ciudad Milano, Italia y Via Desiderio da Settignano, 14- 20100 Milano Italia

Ciudad Milano Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invencion "FORMULACIONES FARMACEUTICAS EN CAPSULAS DE HIDROXIPROPILMETIL CELULOSA".

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País GB

(32) Fecha 10-08-99

(31) No Solicitud 9918885 6

Para Publicar a los

☐

6 meses

☐

12 meses

☐

18 meses

a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 9/48

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Una formulación farmaceutica oral que comprende, en una capsula de hidroxipropilmetilcelulosa, un analogo de camptotecina dispersado o solubilizado en una matriz semi-sólida Estas formulaciones son utiles para el tratamiento de enfermedades neoplasicas

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Juridica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mension de su protocolizacion ante la S I C | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608'000 oo | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista S1 | |
| Copia certificada de la primera solicitud GB 9918885.6 de 10-08-99 | ☐ |
| Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple No. 0295 de 16-07-2000 de Eduardo Calado Noguera | ☒ |
| Capitulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capitulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios segun formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático segun formato | ☒ |
| Extracto para publicación segun formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos Traspaso | ☒ |
| Nota Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C C 17 159 681 de Bogotá TP No 10 784



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA • 45.170
FECHA • JULIO 19 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 82059172 08300230	Folios 51
Fecha (AMD): 2000-08-08 16:10:47	
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC	
Dependencia: 2020 DIVISION DE BREVES CREACIONES	

***** CONSIGNACION *****

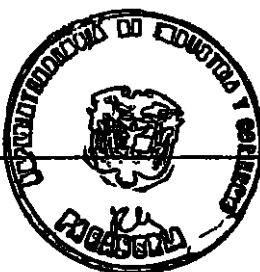
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2879731	6 337.000 00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608.000 00
	TOTAL :	\$ 608.000 00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogota D C Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Una formulacion farmaceutica oral que comprende, en una capsula de hidroxipropilmetilcelulosa, un análogo de camptotecina dispersado o solubilizado en una matriz semi-solida Estas formulaciones son utiles para el tratamiento de enfermedades neoplasicas

/ 2

La presente invencion se refiere a formas de dosificacion oral para analogos de camptotecina (CPT) tales como, por ejemplo, acido (S)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilico, 4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahidro-4-hidroxi-3,14-dioxo-1H-pirano [3',4' 6,7]indolizino [1,2-b] quinolin-9-il ester, morohidrocloruro, trihidrato, conocido tambien como hidrocloruro de irinotecan, trihidrato, o CPT-11, en capsulas con hidropropilmetilcelulosa

El CPT-11 es una prodroga de SN-38 (7-etil-10-hidroxi-CPT) soluble en agua, un derivado biologicamente potente del agente anticancer CPT, un inhibidor de la topoisomerasa I. El CPT-11 proba ser eficaz en diversas enfermedades malignas. Su eficacia clinica ha sido resaltada por el hecho de que el CPT-11 es la primera droga activa nueva que ha logrado la aprobacion para su comercializacion en cuarenta años para el cancer colorrectal.

La forma endovenosa de la droga del CPT-11 se usa comunmente para el tratamiento del cancer colorrectal.

Es bien conocido que la administracion parenteral de las drogas antitumorales esta asociada con algunas desventajas y problemas intrinsecos, por ej., la incomodidad del paciente y el requerimiento de que el paciente se traslade al consultorio del medico para la administracion de la droga, con los resultados evidentes de una incomodidad para el paciente. Por lo tanto se ha planteado la necesidad de hallar

formulaciones orales de drogas antitumorales que permitirían regímenes de dosificación prolongados, como con la infusión continua, pero sin el inconveniente o la incomodidad para el paciente

Las formulaciones orales clásicas son, por ejemplo, formas de dosificación oral sólidas, que son sistemas de administración de la medicación presentados como unidades de dosificación sólidas administradas fácilmente por boca. El grupo incluye comprimidos, capsulas, sellos y píldoras, así como también gránulos o polvos a granel o en dosis unitarias. Este grupo constituye la forma de presentación más popular, y los comprimidos y capsulas comprenden el mayor número de preparados en esta categoría.

Se sabe desde hace mucho tiempo en la industria farmacéutica que las capsulas constituyen una forma conveniente para la administración oral de una variedad de agentes activos debido a su relativa facilidad de fabricación (en comparación con otras formas de dosificación tales como los comprimidos), la flexibilidad del tamaño y de la dosis. Las capsulas han sido usadas tradicionalmente para las formulaciones en polvo o gránulos, pero, en los últimos años, las capsulas han sido adaptadas para contener el ingrediente activo en forma de una formulación en pasta, semi-sólida o líquida.

Como, por ejemplo, el CPT-11 está clasificado como un

agente citotóxico clase I, cualquier forma de pérdida de la forma de dosificación plantearía un problema de seguridad

Por lo tanto, las formulaciones en forma de comprimidos o capsulas llenas con polvo no son tan seguras y convenientes para el usuario como las capsulas llenas con semi-sólidos, ya que los riesgos de pérdida del ingrediente activo por la forma de dosificación unitaria, tanto durante la fabricación como en la distribución, son extremadamente altos.

Así, considerando el problema arriba mencionado acerca del manipuleo seguro de CPT-11, es conveniente formular el CPT-11 como una solución o dispersión semi-sólida a ser }
llenada en capsulas

En particular, una formulación en cápsulas del tipo de masa fundida caliente termoplástica, daría por resultado una }
mayor estabilidad y una minimización de los problemas de pérdidas

Además, se sabe que la presencia de ciertos principios activos y/o de ciertos ingredientes en el medio de llenado puede promover la reticulación en la cubierta de gelatina de la capsula con el correr del tiempo y/o bajo condiciones de esfuerzos. Cuando ocurre la reticulación, la cubierta de gelatina se torna menos soluble en medio acuoso. La reticulación provoca el retardo de la desintegración de la cubierta de la capsula y por lo tanto el retardo de la disolución del contenido de la capsula, en comparación con

capsulas identicas que no fueron sometidas a envejecimiento o almacenamiento bajo condiciones de esfuerzos (es decir, temperatura y humedad)

Por lo tanto, cuanto una cápsula de gelatina llena contiene un ingrediente que promueve la reticulacion en la cubierta de gelatina, tal como, por ej , un polietilenglicol (PEG), el desafio es preparar una formulación que no presente una desintegracion y/o disolucion retardada cuando la formulación envejece

Existe por lo tanto un requerimiento con respecto a la preparación de una formulación encapsulada oral segura y estable que contenga un analogo de CPT que no presente ni perdidas ni problemas de estabilidad

La presente invencion satisface tal requerimiento proporcionando formulaciones farmaceuticas orales estables de analogos de CPT que evitan la interacción quimica entre el ingrediente activo y/o los excipientes con las cubiertas de las capsulas y mantienen las performances de disolucion de las formulaciones durante el envejecimiento

En un aspecto de esta invención se provee una formulacion farmacéutica oral que comprende un análogo de camptotecina dispersado o solubilizado en una matriz semi-solida, llenada en una capsulas de hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC)

El analogo de camptotecina de la presente invención es

seleccionado entre el grupo que comprende CPT-11, topotecan, SN-38, SN-22, 9-amino-20(S)-CPT y 9-nitro-20(S)-CPT

En particular, la presente invencion provee una formulacion farmacéutica oral, que comprende CPT-11, dispersado o solubilizado en una matriz semi-sólida, llenada en una capsula de hidroxipropilmetilcelulosa

Una matriz semi-solida adecuada para la formulacion de acuerdo con esta invención puede ser, por ej , un polietilenglicol (PEG) en el rango de peso molecular entre 400 y 20000, preferentemente entre 1000 y 4000 y específicamente 3000, opcionalmente en combinacion con excipientes adecuados para composiciones de matrices semi-solidas

Los excipientes adecuados pueden ser, por ejemplo, aceites farmaceuticos o de calidad alimenticia, por ej , soja o aceites de coco fraccionados, tensioactivos, por ej , polisorbatos, poloxameros, es decir, copolimeros de polioxietileno-polioxipropileno, agentes solubilizantes, por ej , etanol y triacetina, glicéridos naturales o sintéticos, por ej , glicéridos de cadena mediana fraccionados o gliceridos de poliglicol saturados; o fosfolípidos

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden ser preparadas por medio de técnicas convencionales bien conocidas por el experto en la técnica

Tipicamente, la matriz semi-solida a ser llenada en las

capsulas puede ser preparada agregando el análogo de camptotecina a una mezcla homogénea fundida de los excipientes. A continuación se realiza el mezclado de la masa fundida y el llenado de la capsula usando técnicas estándar. Las capsulas de hidroxipropilmetilcelulosa son elegidas como envase primario para una formulación de este tipo.

Por ejemplo, la cantidad de CPT-11 puede encontrarse en el rango de aprox 0,2 a aprox 200 mg, preferentemente de aprox 20 a aprox 100 mg por dosis unitaria.

Generalmente, una formulación de matriz semi-sólida es una dispersión o una solución del ingrediente activo en vehículo inerte de masa fundida caliente termoablandante preparado por mezclado u homogeneización.

La matriz semi-sólida obtenida es llenada por lo tanto en capsulas como un líquido usando bombas de llenado de fluidos y dejando solidificar a temperatura ambiente. La ventaja principal de las formulaciones semi-sólidas es la seguridad durante la fabricación, dispersándose o disolviéndose la droga en una masa líquida. Bajo las condiciones ambientales reinantes, una formulación de este tipo es sólida, proporcionando una mejor estabilidad química y minimizando los problemas de pérdidas.

La selección de excipientes adecuados para las formulaciones de matrices semi-sólidas se basa comúnmente en las propiedades físico-químicas, reológicas y térmicas, en la

compatibilidad con la droga y con la cubierta de la capsula asi como tambien en el perfil de liberación de la droga y las características de biodisponibilidad de la forma de dosificación final

En general, los materiales termoablandantes deberían tener una temperatura de fusión en el rango de aprox 30 C a 70 C y un tiempo de solidificación bastante rapido bajo las condiciones ambientales reinantes para evitar cualquier fenomeno de pérdida de la capsula después del llenado y/o durante la operación de sellado

Las drogas o excipientes que contienen grupos aldehído, o que producen aldehído al descomponerse, promueven la reticulacion en las cubiertas de las cápsulas convencionales hechas de gelatina, formando una membrana delgada insoluble que puede retardar la disolución

Ademas, en las formulaciones de matrices semi-sólidas cualquier interacción entre los componentes y la cubierta de la capsula es magnificada en comparación con las cápsulas llenadas con polvo, siendo mayor el area de la superficie de contacto entre los ingredientes activos/excipientes y la cubierta de gelatina

Se puede considerar como un resultado inesperado el hecho de que las formulaciones de la presente invención son capaces de garantizar el mantenimiento de las características fisico-químicas de las formulaciones durante la fabricación

y el almacenamiento y de superar el efecto de reticulación indeseado, lo que es resaltado prácticamente por un perfil de liberación de la droga reducido de las formas de dosificación, especialmente con el envejecimiento

Los resultados de la prueba de velocidad de disolución, obtenidos durante los estudios de estabilidad acelerados, como se informa en los Ejemplos 1 a 5, demuestran claramente la estabilidad aumentada mostrada por las formulaciones de CPT-11 colocadas en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa de acuerdo con la invención, cuando se comparan con las mismas formulaciones de CPT-11 colocadas en capsulas de gelatina duras convencionales

Los siguientes ejemplos están dados con el propósito de ilustrar mejor la invención pero no deben considerarse como una limitación del alcance de la invención

Debe entenderse que, aunque los ejemplos informados en la descripción consideran el uso de CPT-11 como un compuesto representativo de los compuestos análogos de camptotecina, la propuesta de formulación de acuerdo con la invención puede ser aplicable análogamente a otros análogos de camptotecina

EJEMPLO 1

En la siguiente tabla 1 se presentan los resultados de la prueba de velocidad de disolución, obtenidos durante un estudio de estabilidad acelerado, en el lote ND1216 (formulación de matriz semi-sólida de CPT-11 en PEG1000 - 100

mg de CPT-11/capsula - capsula de gelatina dura como envase primario)

Los resultados se expresan como cantidad marcada por ciento (liberacion %) y su porcentaje de desviacion estandar relativa (r s d %) de la sustancia activa disuelta después de 60 minutos en fluido gástrico simulado (SGF) sin pepsina

Tabla 1

Almacenamiento (Tiempo/condiciones)	Liberacion (%)	r s d (%)	Medio de disolución
Inicial	100,2	0,3	SGF sin pepsina
1 mes / 55°C	57,0	64,0	SGF sin pepsina
1 mes / 40°C + 75% H R	74,6	20,3	SGF sin pepsina

H R humedad relativa

Como resulta evidente de los datos indicados en la tabla precedente, las performances de liberacion de la sustancia activa de las cápsulas de gelatina dura disminuye con el envejecimiento. No se observó una degradación química de la sustancia activa que podría justificar tal reduccion en las performances de liberacion de la disolución.

EJEMPLO 2

En la siguiente tabla 2 se muestran los resultados de la prueba de velocidad de disolucion obtenidos durante un estudio de estabilidad acelerado, en el lote D54G01 (formulacion de matriz semi-sólida de CPT-11 en PEG1000 - 50 mg de CPT-11/capsula - capsula de gelatina dura como envase

II

primario)

Los resultados se expresan como cantidad marcada por ciento (liberacion %) y su porcentaje de desviacion estandar relativa (r s d %) de la sustancia activa disuelta despues de 60 minutos en fluido gástrico simulado (SGF) sin pepsina

Tabla 2

Almacenamiento (Tiempo/condiciones)	Liberación (%)	r s d (%)	Medio de disolución
Inicial	100,1	0,4	SGF sin pepsina
1 mes / 40°C + 75% R H	56,0	67,4	SGF sin pepsina
1 mes / 40°C + 75% H R	97,5 (1)	2,2	SGF sin pepsina

H R humedad relativa

(1) Disolucion realizada en el "contenido de la cápsula"

Como resulta evidente de los datos indicados en la tabla precedente, las performances de liberacion de la sustancia activa de las capsulas de gelatina dura disminuye con el envejecimiento No se observo una degradacion química de la sustancia activa que podría justificar tal reduccion en las performances de liberacion de la disolucion

La buena performance de disolucion de la formulación almacenada durante 1 mes a 40 C 75% de H R , al retirar el contenido de la cubierta de gelatina antes de la prueba de disolucion es una clara demostración de que la reducción del perfil de liberacion se debe exclusivamente a la

insolubilizacion parcial de la cubierta de la cápsula inducida por el proceso de reticulación

EJEMPLO 3

En la siguiente tabla 3 se muestran los resultados de la prueba de velocidad de disolucion obtenidos durante un estudio de estabilidad acelerado, en el lote ND1283 (formulación de matriz semi-solida de CPT-11 en PEG3000 - 100 mg de CPT-11/capsula - cápsula de gelatina dura como envase primario)

Los resultados se expresan como cantidad marcada por ciento (liberacion %) y como valor por ciento de liberacion mínima y máxima de la sustancia activa disuelta después de 60 minutos en fluido gastrico simulado (SGF) con y sin pepsina

El uso de pepsina está permitido por las autoridades reguladoras para solucionar el tema de la reticulacion de las capsulas de gelatina duras De hecho, si la gelatina reticulada se rompe por las fuerzas mecánicas de la evacuación gastrica o se desintegra por las enzimas digestivas, su formacion no afectaria la absorcion y la biodisponibilidad de la sustancia activa El Grupo de Trabajo sobre Capsulas de Gelatina en la Industria de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos llego a la conclusion de que se podría considerar que la formacion de una membrana insoluble tiene un impacto insignificante sobre la biodisponibilidad de la droga si las capsulas se disuelven

durante la "prueba de disolución de dos pisos" que emplea un metodo que contiene enzimas digestivas

Tabla 3

Almacenamiento (Tiempo/condiciones)	Liberacion (%)	Valor (%) de liberación maxima y mínima	Medio de disolución
Inicial	92,1	87,9 - 97,4	SGF sin pepsina
1 mes / 55°C	9,8	5,2 - 16,8	SGF sin pepsina
1 mes / 40°C + 75% H R	6,3	3,7 - 11,5	SGF sin pepsina
1 mes / 55°C	89,6	91,2 - 97,4	SGF con pepsina
1 mes / 40°C + 75% H R.	91,9	89,2 - 96,1	SGF con pepsina
3 meses / 40°C + 75% H R	69,6	37,6 - 89,9	SGF con pepsina

H R Humedad relativa

Resulta evidente de los datos indicados en la tabla precedente que la adición de pepsina al medio de disolución no es suficiente para solucionar el problema Después de un almacenamiento de 3 meses a 40 C y 75% de H R , ni siquiera la adiclon de pepsina al medio de disolución permitió obtener una liberacion completa de la sustancia activa de la formulacion No se observo ninguna degradacion quimica de la sustancia activa que podria justificar tal reducción en las performances de liberacion de la disolucion

EJEMPLO 4

En la siguiente tabla 4 se muestran los resultados de la prueba de velocidad de disolucion obtenidos durante un

estudio de estabilidad acelerado, en el lote ND1651 (formulación de matriz semi-sólida de CPT-11 en PEG3000 - 50 mg de CPT-11/capsula - capsula de hidroxipropilmetilcelulosa como envase primario)

Los resultados se expresan como cantidad marcada por ciento (liberación %) y su porcentaje de desviación estándar relativa (r s d %) de la sustancia activa disuelta después de 60 minutos en fluido gástrico simulado (SGF) sin pepsina

Tabla 4

Almacenamiento (Tiempo/condiciones)	Liberación (%)	r s d (%)	Medio de disolución
Inicial	101,5	2,5	SGF sin pepsina
1 mes / 55°C	100,2	10,5	SGF sin pepsina
3 meses / 40°C + 75% H R	106,5	1,9	SGF sin pepsina

Resulta evidente de los datos indicados en la tabla precedente que no se observa ninguna influencia del envejecimiento en las performances de liberación de la sustancia activa de la formulación de HPMC. La misma concentración de dosis unitaria (es decir, 50 mg de CPT-11/capsula), envasada en cápsulas de gelatina duras, mostro un comportamiento de disolución reducido ya después de 1 mes de almacenamiento a 40 C + 75% H R (como se mostro mas arriba en el Ejemplo 2), mientras que un almacenamiento de 3 meses bajo las mismas condiciones no tuvo efecto sobre la

performance de disolución de la formulacion preparada en una capsula de hidroxipropilmetilcelulosa No se observo degradacion química de la sustancia activa

EJEMPLO 5

En la siguiente tabla 4 se muestran los resultados de la prueba de velocidad de disolución obtenidos durante un estudio de estabilidad acelerado, en el lote ND1655 (formulacion de matriz semi-solida de CPT-11 en PEG3000 - 100 mg de CPT-11/capsula - cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa como envase primario)

Los resultados se expresan como cantidad marcada por ciento (liberación %) y su porcentaje de desviacion estandar relativa (r s d %) de la sustancia activa disuelta despues de 60 minutos en fluido gástrico simulado (SGF) sin pepsina
Tabla 5

Almacenamiento (Tiempo/condiciones)	Liberación (%)	r s d (%)	Medio de disolucion
Inicial	90,3	4,1	SGF sin pepsina
1 mes / 55°	90,2	1,6	SGF sin pepsina
1 mes / 40°C + 75% H R	94,6	2,0	SGF sin pepsina
3 meses / 40°C + 75% H R	92,3	2,0	SGF sin pepsina

Resulta evidente de los datos indicados en la tabla precedente que no se observa ninguna influencia del envejecimiento sobre las performances de liberación de la

sustancia activa de la formulación encapsulada en HPMC La misma concentracion de dosis unitaria (es decir, 100 mg de CPT-11/capsula), envasada en capsulas de gelatina dura mostró un comportamiento de disolucion reducido ya después de 1 mes de almacenamiento a 40 C + 75% H R (como se mostró mas arriba en el Ejemplo 3), mientras que un almacenamiento durante 3 meses bajo las mismas condiciones no tuvo efecto sobre la performance de disolucion de la formulacion preparada en capsulas de hidroxipropilmetilcelulosa No se observo degradacion quimica de la sustancia activa

EJEMPLO 6

En este ejemplo se muestran matrices de llenado semi-solidas tipicas, adecuadas para cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa Las formulas mencionadas a continuación no pretenden ser exhaustivas o limitar de algun modo el alcance de la invencion

<u>FÓRMULA A</u>	<u>mg por cápsula</u>	<u>mg por cápsula</u>
CPT-11	50 mg	100 mg
Polietylenglicol 3000	575 mg	525 mg
Peso del relleno por cápsula	625 mg	625 mg
Capsulas de hidroxipropilmetilcelulosa tamaño 0		

<u>FORMULA B</u>	<u>mg por capsula</u>	<u>mg por cápsula</u>
CPT-11	50 mg	100 mg
Polietylenglicol 1000	575 mg	525 mg
Peso del relleno por capsula	625 mg	625 mg

Capsulas de hidroxipropilmetilcelulosa tamaño 0

<u>FÓRMULA C</u>	<u>mg por cápsula</u>	<u>mg por cápsula</u>
CPT-11	50 mg	100 mg
Polietylenglicol 3000	520 mg	470 mg
Triacetina	50 mg	50 mg
Polisorbato 80	5 mg	5 mg
Peso del relleno por capsula	625 mg	625 mg

Capsulas de hidroxipropilmetilcelulosa tamaño 0

<u>FÓRMULA D</u>	<u>mg por cápsula</u>	<u>mg por cápsula</u>
CPT-11	50 mg	100 mg
Polietylenglicol 3000	520 mg	470 mg
Polietylenglicol 400	50 mg	50 mg
Polisorbato 80	5 mg	5 mg
Peso del relleno por capsula	625 mg	625 mg

Capsulas de hidroxipropilmetilcelulosa tamaño 0

<u>FÓRMULA E</u>	<u>mg por capsula</u>	<u>mg por cápsula</u>
CPT-11	50 mg	100 mg
Polietylenglicol 3000	525 mg	475 mg
Gelucire 44/14	50 mg	50 mg
Peso del relleno por cápsula	625 mg	625 mg

Capsulas de hidroxipropilmetilcelulosa tamaño 0

Otro aspecto de la presente invención provee un método para tratar un tumor en un mamifero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una formulación farmaceutica de un analogo de camptotecina como

se describio en la presente invencion

Las formulaciones de acuerdo con la invencion son utiles para tratar enfermedades neoplasicas, reducir la carga del tumor, prevenir o tratar metástasis de neoplasmas y prevenir la recurrencia de crecimientos tumorales/neoplasicos en mamiferos

En particular, las formulaciones de acuerdo con la presente invención, en donde el analogo de camptotecina es CPT-11, son adecuadas para el tratamiento del cáncer colorrectal

REIVINDICACIONES

- 1 Una formulación farmacéutica oral que comprende, en una capsula de hidroxipropilmetilcelulosa, un analogo de camptotecina dispersado o solubilizado en una matriz semi-solida
- 2 Una formulacion de acuerdo con la reivindicacion 1, caracterizada porque el analogo de camptotecina es seleccionado entre CPT-11, topotecan, SN-38, SN-22, 9-amino-20(S)-CPT y 9-nitro-20(S)-CPT }
- 3 Una formulacion de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el análogo de camptotecina es CPT-11
- 4 Una formulacion de acuerdo con la reivindicacion 3, que comprende de 0,2 a 200 mg por dosis unitaria de CPT-11
- 5 Una formulación de acuerdo con la reivindicacion 4, que comprende de 20 a 100 mg por dosis unitaria de CPT-11
- 6 Una formulacion de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la matriz semi-solida es un polietilenglicol con un peso molecular de 400 a 20000
- 7 Una formulacion de acuerdo con la reivindicacion 6, caracterizada porque el polietilenglicol tiene un peso molecular de 1000 a 4000
- 8 Una formulación de acuerdo con la reivindicacion 7, caracterizada porque el polietilenglicol tiene un peso molecular de 3000

9 Una formulacion de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende ademas un excipiente para la matriz semi-solida

10 Una formulación de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque el excipiente es seleccionado entre un aceite de calidad alimenticia, un tensioactivo, un poloxamero, un agente solubilizante, un glicerido natural o sintético y un fosfolipido

11 Una formulacion farmacéutica oral de acuerdo con la reivindicacion 1, para el uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por medio de terapia *

12 Una formulacion de acuerdo con la reivindicacion 11, para el uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, la reduccion de tumores, la prevencion o el tratamiento de metastasis de neoplasmas o la prevencion de recurrencias de crecimientos tumorales o neoplasicos en mamiferos *

13 Una formulacion de acuerdo con la reivindicación 3, para el uso en el tratamiento de cancer colorrectal *

Nota:

los folios

25 Tarjetas archivo temático

26 " " propietarios,

fueron retirados para archivos

Octubre 12, 2000

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma del señor **EDUARDO CALADO NOGUERA**, como traductor e intérprete oficial para los Idiomas INGLES- ESPAÑOL, ESPAÑOL- INGLES, según resolución 541 del 27 de febrero de 1976

La anterior certificación se expide a solicitud del interesado quien se identifico con cédula de ciudadanía 17 177 588 expedida en Bogotá

Dada en Santa Fe de Bogotá, D C , a los seis (6) de noviembre de 1997

27
24

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA 25 AGO 1999
PABLO MENDEZ BARAJA

Blanca Acosta
BLANCA ACOSTA DE GARCIA
Jefe Area de Legalizaciones (e)
COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA 25 ABR 2000
PABLO MENDEZ BARAJA

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA 22 MAR 2000
COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA 26 MAR 1999
COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA 19 JUN 2000
PABLO MENDEZ BARAJA

28
25

Republica de Colombia



Ministerio de Justicia y del Derecho

EL SECRETARIO GENERAL (E) DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

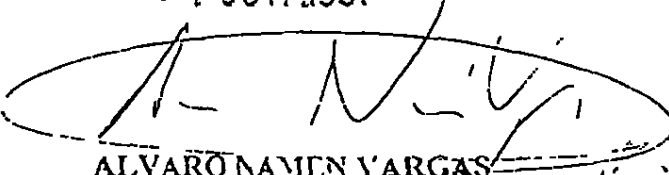
CERTIFICA

Que por Resolucion 541 del 27 de febrero de 1976, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Interprete Oficial en los idiomas INGLÉS y ESPAÑOL al señor EDUARDO CALADO NOGUERA, identificado con la cedula de ciudadanía No 17 177 588 expedida en Bogota

Que dicha Resolucion se encuentra vigente en la fecha

Se expide la presente certificacion a solicitud del interesado

Dada en Santa Fe de Bogota D.C., a 14 OCT. 1997


ALVARO NAVEEN VARGAS

ICM/mmc
177

COMO NOTARIO SE/TO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 25 ABR 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS

COMO NOTARIO SE/TO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 25 ABR 1999
PABLO MENDEZ BARAJAS

COMO NOTARIO SE/TO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 26 NOV 1997

COMO NOTARIO SE/TO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 24 MAR 2000

COMO NOTARIO SE/TO ENCARGADO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 9 JUN 2000
PABLO MENDEZ BARAJAS

Julio 16, 2000
Traducción Oficial No 0295
REF. Pharmacia & Upjohn Company
Patente No 9918885 6

Pharmacia
Caso FC 871/S MOR/PV

La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

LA OFICINA DE PATENTES

Yo, el abajo firmante, funcionario debidamente autorizado de acuerdo a la sección 74(1) y (4) de Actos de Patentes y Diseños 1994, otorgado para firmar y expedir certificados a nombre de Comptroller- General, por la presente certifico que la copia anexada aquí es una fiel copia de los documentos originales tal y como fueron registrados en relación con la solicitud de Patentes identificadas en el presente documento

De acuerdo con las regulaciones de 1982 de Patentes (re-registro de compañías) , si una empresa es mencionada en este certificado o cualquiera de los documentos anexos, ha sido esta re-registrada en el Acta de Compañías bajo el mismo nombre con el cuál fué registrado inmediatamente en ese momento antes de tal re- registro, salvo a sustición tal como, inclusión tal como, la última parte del nombre con las palabras "Compañía Pública Limitada" o su equivalente en Galés, referencias en

Eduardo
Rev 541 1.1.1999
NGL
SPANOL INC
FR 1
FOR OFFICIAL
11.11.11
1

30
27

nombre de la compañía en este certificado o cualquier otros documento
anexado debe ser tratado como referencias con el nombre con el cual fué
re-registrados

De acuerdo a los reglamentos, las palabras "Compañía Pública Limitada"
puede ser-reemplazados con las siglas Cia Ltda, C Ltda, C P L o CPL

El re-registro bajo el Acta de Compañías no constituye una nueva empresa
legal sino que solamente sujeta a la compañía a ciertas reglas adicionales
legales impuestas por la compañía.

HAY FIRMA A BREWER
FECHA: Mayo 9, 2000
Hay sello de "The Patent Office" de color rojo

Eduardo Calado
Eduardo Calado Vargueta
"TRADUCCION OFICIAL"
INGLES ESPANOL PC
Re- 541 febrero

34
25

LA OFICINA DE PATENTES

PETICION PARA OTORGAR UNA PATENTE

Actas de Patentes 1977

(Regulación 16)

Cardiff Road

Newport

Gwent NP9 1RH

Hay sello de la Oficina de Patente

Fecha Agosto 10/1999

1. Su referencia P77589 GCW/CMK
2. Número de solicitud de patente No 9918885 6
Fecha-Agosto 10, 1999
- 3 Nombre completo de cada solicitante, dirección y código postal

PHARMACIA & UPJOHN SPA
VIA ROBERT KOCH 1 2
20152 MILANO

Número de ADP de Patente

Si el solicitante es una empresa escriba el
nombre del pais/estado de su incorporación ITALIA

- 4 Título de la invención. FORMULAS FARMACEUTICAS EN CAPSULAS
DE HIDROXIPROPILOMETILOCELULOSA

Eduardo Calado
Eduardo Calado Viqueira
"TRABAJANDO OJOS" 1999
Instituto de Estudios de la Salud, ROL MC
Res 541 Febrero de 1998

5. Nombre de su suplente (si tiene uno) J .A. KEMP & CO

"Dirección para detalles de servicio" en el
Reino Unido para toda correspondencia:

14 SOUTH SQUARE
GRAY'S INN
LONDON WC1R 5LX

Número de ADP de Patente 26001

8 Si existe una declaración del inventor o un derecho para otorgar una patente y sea necesario confirmar esta petición ? Si

Responda s "Si" en el caso de que

- a) cualquier solicitante mencionado en la parte 3 no sea un inventor, o
- b) hay un inventor que no aparece mencionado como solicitante, o
- c) cualquier solicitante mencionado forma parte de la empresa,
Ver nota (d)

9 Favor llenar los números de páginas por cada de los siguientes item
incluidos en esta solicitud

Hojas continuadas de esta forma. 0

Descripción 13

Reivindicación (es) 2

Resumen 1

Gráficas 0

Hay firma (ilegible)

11 Yo/Nosotros solicitamos la otorgación de una patente en base a esta
solicitud Firmado por JA Kemp & Co Funcionario autorizado Fecha.
Agosto 10, 1999.

12. Nombre de persona que se pueda contactar en el Reino Unido y
número telefónico Dra C M KEEN Tel 0171 405 32 92

Eduardo Calado
Eduardo Calado Vagueria
"TRIP FOR OFFICE"
"MCL" 22 JUL 1999
R. 521 1 febrero d 1996

38
30

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica la cual contiene en una cápsula de hidroxipropilometilcelulosa, un análogo camptotecina disperso o solubilizado en una matriz semi-sólida
2. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 1, en la cual el análogo camptotecina es seleccionado de topotecano CPT-11, SN-38, SN-22, 9-amino-20 (S)-CPT y 9-nitro-20 (S)-CPT
3. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 1 en la cual el análogo de camptotecina es CPT-11
4. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 3 la cual consta de una dosis por unidad desde 0.2 hasta 200 mg de CPT-11
5. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 4 la cual consta de una dosis por unidad desde 20 hasta 100 mg de CPT-11

Eduardo Calado Segura
Eduardo Calado Segura
-PPA-1110301-1-
6

- 6 Una formulación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la cual la matriz semi-sólida es un polietilenoglicol con un peso molecular desde 400 hasta 20000
- 7 Una formulación de acuerdo a la reivindicación 6, en la cual el polietilenoglicol tiene un peso molecular desde 1000 hasta 4000
- 8 Una formulación de acuerdo a la reivindicación 7 en la cual el polietilenoglicol tiene un peso molecular de 3000
- 9 Una formulación de acuerdo a cualquiera de la reivindicaciones anteriores la cual a continuación consta de un excipiente para la matriz semi-sólida
10. Una formulación de acuerdo a la reivindicación 9, en la cual el excipiente es seleccionado de un grado de aceite alimenticio, un poloxamero, o una glicerida sintética o natural y un fosfolípido.
- 11 Una formulación farmacéutica oral, tal como la define la reivindicación 1, para el uso en un método de tratamiento mediante terapia corpórea en un ser humano o animal.

Eduardo Calada
Eduardo Calada Sánchez
INVENTOR
P. S.

12 Una formulación tal como reivindica la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento de enfermedades neoplásticas, la reducción de tumores, la prevención o el tratamiento de metástasis de neoplasma o la prevención de tumores recurrentes o crecimientos neoplásticos en mamíferos

13 Una formulación tal como la define la reivindicación 30 para el uso en el tratamiento de cáncer colorectal

Eduardo Calado
Eduardo Calado Vazquez
-TRADICION OII- II
MCL - MCL II - II
Rev 541 febrero d 11 n



The
Patent
Office

JOSE LLORENDA GILBERT & SON
INVESTOR IN PEOPLE

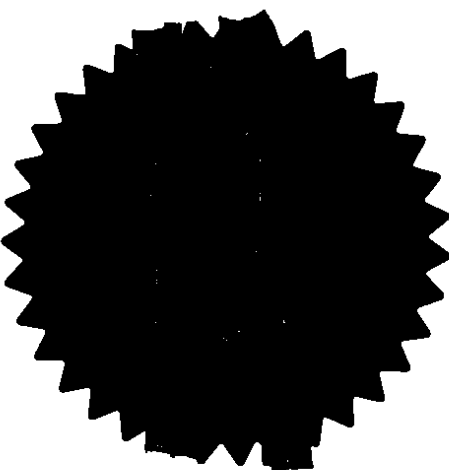
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p l c , plc, P L C or PLC

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules



Signed *AmBrewer*

Dated 9 May 2000

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry



Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form.)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1 Your reference P77589 GCW/CMK

2 Patent at 9918885.6 10 AUG 1999
(The Patent Office will issue a certificate of registration if the invention is new, involves an inventive step and is susceptible of industrial application.)

3 Full name, address and postcode of the or of each applicant (underline all surnames) PHARMACIA & UPJOHN SPA
VIA ROBERT KOCH 1 2
20152 MILAN

Patents ADP number (if you know it)

ITALY

7100001001

If the applicant is a corporate body, give the country/state of its incorporation

4 Title of the invention PHARMACEUTICAL FORMULATIONS IN
HYDROXYPROPLYMETHYLCELLULOSE CAPSULES

5 Name of your agent (if you have one) J A KEMP & CO

"Address for service" in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)

14 SOUTH SQUARE
GRAY'S INN
LONDON WC1R 5LX

Patents ADP number (if you know it)

26001

6 If you are declaring priority from one or more earlier patent applications, give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number

Country

Priority application number
(if you know it)

Date of filing
(day / month / year)

7 If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application, give the number and the filing date of the earlier application

Number of earlier application

Date of filing
(day / month / year)

8 Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer "Yes" if

YES

- a) any applicant named in part 3 is not an inventor or
- b) there is an inventor who is not named as an applicant or
- c) any named applicant is a corporate body

See note (d))

Patents Form 1/77

- 9 Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form 0

Description 13 /

Claim(s) 2 /

Abstract 1 /

Drawing(s) 0

- 10 If you are also filing any of the following, state how many against each item

Priority documents 0

Translations of priority documents 0

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77) 0

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77) 0

Request for substantive examination (Patents Form 10/77) 0

Any other documents (please specify) 0

11 I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature *J A Kemp & Co* Date 10 August 1999

12 Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom Mrs C M KEEN
0171 405 3292

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505*
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them*
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form*
- If you have answered "Yes" Patents Form 7/77 will need to be filed*
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it*
- For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office*

38
35

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS IN HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE CAPSULES

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to oral dosage forms for camptothecin (CPT) analogues, such as, for example, (S)-[1,4'-Bipiperidine]-1'-carboxylic acid, 4,11-Diethyl-3,4,12,14-tetradhydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1H-pyrano [3',4' 6,7]indolizino [1,2-b] quinolin-9-yl ester, monohydrochloride, trihydrate also
10 known as irinotecan hydrochloride trihydrate or CPT-11, in hydroxypropylmethylcellulose capsules

15 **BACKGROUND OF THE INVENTION**

CPT-11 is a water-soluble pro-drug of SN-38 (7-ethyl-10-hydroxy-CPT), a biologically potent derivative of the anticancer agent CPT, a topoisomerase I inhibitor CPT-11 was proven efficacious in a variety of malignancies Its clinical
20 efficacy has been highlighted by the fact that CPT-11 is the first new active drug to obtain marketing approval in forty years for colorectal cancer

The intravenous drug form of CPT-11 is currently used for the treatment of colorectal cancer

25 It is well known that parenteral administration of antitumor drugs is associated with some intrinsic disadvantages and drawbacks, e g , patient discomfort or the requirement for the patient to travel to the physician's office for drug administration, with obvious results in patient inconvenience

30 Thus the need has arisen to find oral formulations of antitumoral drugs that would allow longer dosing regimens, as with continuous infusion, but without the inconvenience or the discomfort of the patient

Classic oral formulations are, for example, solid oral dosage forms, that are medication delivery systems presented as solid dose units readily administered by mouth. The group includes tablets, capsules, cachets and pills, as well as bulk or unit-dose powders and granules. The group constitutes the most popular form of presentation, and tablets and capsules account for the greatest number of preparations in this category.

It has long been known in the pharmaceutical industries that capsules are a convenient form for the oral administration of a variety of active agents because of their relative ease of manufacture (compared with other dosage forms such as tablets), flexibility of size and dose. Capsules have traditionally been used for powder or granule formulations but, in recent years, capsules have been adapted to contain the active ingredient in the form of paste, semi-solid or liquid formulation.

Since, for example, CPT-11 is classified as a class I cytotoxic agent, any form of leakage from the dosage form would present a safety concern.

Therefore, formulations as tablets or powder-filled capsules are not as safe and user-friendly as semi-solid filled capsules, since the risks of leakage of the active ingredient from the unit dosage form, both during manufacturing and distribution, is extremely high.

Thus, in light of the above-mentioned problem about the safe handling of CPT-11, it is desirable to formulate CPT-11 as a semi-solid dispersion or solution to be filled into capsules.

In particular, a thermoplastic hot-melt type capsule formulation would result in enhanced stability and minimization of leakage concerns.

Furthermore, it is known that the presence of certain active principles and/or of certain ingredients in the filling medium can promote cross-linking in the capsule gelatin shell with the passage of time and/or under stressed conditions. When cross-

linking occurs, the gelatin shell becomes less soluble in aqueous media. Cross-linking causes retardation of the disintegration of the capsule shell, and thus retardation of the dissolution of the capsule contents, relative to identical capsules, which have not been subjected to aging or storing at stressed conditions (i.e. temperature and humidity).

Thus, when a filled gelatin capsule contains an ingredient, which promotes cross-linking in the gelatin shell, such as, e.g. a polyethyleneglycol (PEG), it is challenging to prepare a formulation, which does not show retarded disintegration and/or dissolution when the formulation grows old.

There is therefore a need to prepare a safe and stable oral encapsulated formulation containing a CPT analogue which does not present neither leakage nor stability problems.

The present invention fulfills such a need by providing stable oral pharmaceutical formulations of CPT analogues which avoid chemical interaction between the active ingredient and/or the excipients with capsule shells and maintain the dissolution performances of the formulations with aging.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

In one aspect of this invention there is provided an oral pharmaceutical formulation, which comprises a camptothecin analogue dispersed or solubilised in a semi-solid matrix, filled into a hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) capsule.

The camptothecin analogue of the present invention is selected from the group comprising CPT-11, topotecan, SN-38, SN-22, 9-amino-20(S)-CPT and 9-nitro-20(S)-CPT.

In particular, the present invention provides an oral pharmaceutical formulation, which comprises CPT-11, dispersed or solubilized into a semi-solid matrix, filled into a hydroxypropylmethylcellulose capsule.

A suitable semi-solid matrix for the formulation according to this invention can be, e g , a polyethylenglycol (PEG) in the molecular weight range between 400 and 20000, preferably between 1000 and 4000 and specifically 3000, optionally in
5 combination with suitable excipients for semi-solid matrix compositions

Suitable excipients can be, for example, pharmaceutical or food-grade oils, e g soya or fractionated cocoanuts oils, poloxamers, i e polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers,
10 natural or synthetic glycerides, e g fractionated medium chain glycerides or saturated polyglycol glycerides, or phospholipids

The formulations according to the invention may be prepared by means of conventional techniques well known to one of ordinary
15 skill in the art

Typically, the semi-solid matrix to be filled into capsules may be prepared by adding the camptothecin analogue to a molten homogeneous mixture of the excipients This is then followed by
through mixing of the molten mass and capsule filling using
20 standard techniques Hydroxypropylmethylcellulose capsules are chosen as primary packaging for such a formulation

For example, the amount of CPT-11 may be in the range of from about 0.2 to about 200 mg, preferably from about 20 to about 100 mg per unit dose

25 Generally, a semi-solid matrix formulation is a dispersion or a solution of the active ingredient in thermosoftening hot melt inert carrier prepared by mixing or homogenization

The obtained semi-solid matrix is therefore filled into capsules as liquid using fluid-filling pumps and allowed to
30 solidify at ambient temperature The major advantage of semi-solid formulations is the safety during manufacturing, being the drug dispersed or dissolved in a liquid mass At ambient

condition such a formulation is solid, providing better chemical stability and minimizing leakage problems

Selection of suitable excipients for semi-solid matrix formulations is commonly based on physico-chemical, rheological and thermal properties, compatibility with drug and capsule shell as well as on the required drug release profile and bioavailability characteristics of the final dosage form

In general, thermosoftening materials should have a melting temperature in the range of about 30°C to 70°C and a quite rapid solidification time at ambient condition to avoid any leakage phenomena from capsule after filling and/or during the sealing operation

Drugs or excipients containing aldehyde groups, or producing aldehyde in decomposition, promote cross-linking in conventional capsule shells made from gelatin, forming a thin insoluble membrane that may delay dissolution

Moreover, in semi-solid matrix formulations any interaction between the components and the capsule shell is magnified in comparison to powder filled capsules, being the surface contact area between the active ingredients/excipients and the gelatin shell higher

It can be considered as an unexpected result the fact that the formulations of the present invention are able to guarantee the maintenance of the physico-chemical characteristics of the formulations during manufacturing and storage and to overcome the undesired cross-linking effect, that is practically highlighted by a reduced drug release profile from the dosage forms, especially with aging

Dissolution rate test results, recovered during accelerated stability studies, as reported in the Examples 1 to 5, clearly demonstrate the increased stability shown by CPT-11 formulations placed into hydroxypropylmethylcellulose capsules

according to the invention, when compared with the same CPT-11 formulations placed into conventional hard gelatin capsules

The following examples are given with the purpose to better illustrate the invention but in no way they must be considered
5 as a limitation of the scope of the invention itself

It is to be understood that, although the examples reported in the description consider the use of CPT-11 as a representative compound of the camptothecin analogue compounds, the formulation approach according to the invention may be
10 analogously applicable to other camptothecin analogues

EXAMPLE 1

In the following table 1, the dissolution rate test results, recovered during an accelerated stability study, on Batch
15 ND1216 (CPT-11 semi-solid matrix formulation in PEG1000 - 100 mg CPT-11/capsule - Hard Gelatin Capsule as primary packaging) are shown

The results are expressed as percent labeled amount (Release %) and its relative standard deviation percent (r s d %) of the
20 active dissolved after 60 minutes in simulated gastric fluid (SGF) without pepsin

Table 1

Storage (Time/conditions)	Release (%)	r.s.d. (%)	Dissolution medium
Initial	100 2	0 3	SGF without pepsin
1 month / 55°C	57 0	64 0	SGF without pepsin
1 month / 40°C+75%R H	74 6	20 3	SGF without pepsin

25 R H = Relative Humidity

As evident from the above-tabulated data, the release performances of the active from hard gelatin capsules decrease with aging. No chemical degradation of the active, that could justify such a reduction in the dissolution release performances, was observed.

EXAMPLE 2

In the following table 2, the dissolution rate test results, recovered during an accelerated stability study, on Batch D54G01 (CPT-11 semi-solid matrix formulation in PEG1000 - 50 mg CPT-11/capsule - Hard Gelatin Capsule as primary packaging) are shown.

The results are expressed as percent labeled amount (Release %) and its relative standard deviation percent (r.s.d. %) of the active dissolved after 60 minutes in simulated gastric fluid (SGF) without pepsin.

Table 2

Storage (Time/conditions)	Release (%)	r.s.d. (%)	Dissolution medium
Initial	100.1	0.4	SGF without pepsin
1 month / 40°C+75%R.H.	56.0	67.4	SGF without pepsin
1 month / 40°C+75%R.H.	97.5 (1)	2.2	SGF without pepsin

R.H. = Relative Humidity

(1) Dissolution performed on 'capsule content'

As evident from the above-tabulated data, the release performances of the active from hard gelatin capsules decrease

with aging No chemical degradation of the active, that could justify such reduction in the dissolution release performances, was observed

The good dissolution performance of the formulation stored for 1 month at 40°C 75% R H , by removing the content from the gelatin shell before the dissolution testing, is the clear demonstration that the reduction in the release profile is exclusively due to the partial insolubilization of the capsule shell induced by the cross-linking process

EXAMPLE 3

In the following table 3, the dissolution rate test results, recovered during an accelerated stability study on Batch ND1283 (CPT-11 semi-solid matrix formulation in PEG3000 - 100 mg CPT-11/capsule - Hard Gelatin Capsule as primary packaging) are shown

The results are expressed as percent labeled amount (Release %) and as minimum and maximum release percent value of the active dissolved after 60 minutes in simulated gastric fluid (SGF)

with and without pepsin

The use of pepsin is allowed by regulatory authorities in order to overcome the cross-linking issue of hard gelatin capsules In fact, if the cross-linked gelatin is disrupted by the mechanical forces of gastric emptying or is broken down by digestive enzymes, its formation would not affect absorption and bioavailability of the active The United States Food and Drug Administration (FDA) / Industry Gelatin Capsule Working Group concluded that formation of an insoluble membrane could be considered to have a negligible impact on drug bioavailability if the capsules dissolved during the 'two-tiered dissolution test' which employs a methods containing digestive enzymes

Table 3

Storage (Time/conditions)	Release (%)	Minimum and maximum release (%) value	Dissolution medium
Initial	92 1	87 9 - 97 4	SGF without pepsin
1 month / 55°C	9 8	5 2 - 16 8	SGF without pepsin
1 month / 40°C+75%R H	6 3	3 7 - 11 5	SGF without pepsin
1 month / 55°C	89 6	91 2 - 97 4	SGF with pepsin
1 month / 40°C+75%R H	91 9	89 2 - 96 1	SGF with pepsin
3 month / 40°C+75%R H	69 6	37 6 - 89 9	SGF with pepsin

5 R H = Relative Humidity

It is clearly evident from the above-tabulated data that the addition of pepsin to the dissolution medium is not sufficient to overcome the problem. After 3 month storage at 40°C and 75%R H, not even the addition of pepsin to the dissolution medium has allowed obtaining a complete release of the active from the formulation. No chemical degradation of the active, that could justify such reduction in the dissolution release performances, was observed.

15

EXAMPLE 4

In the following table 4, the dissolution rate test results, recovered during an accelerated stability study, on Batch ND1651 (CPT-11 semi-solid matrix formulation in PEG3000 - 50 mg

CPT-11/capsule - Hydroxypropylmethylcellulose Capsule as primary packaging) are shown

The results are expressed as percent labeled amount (Release %) and its relative standard deviation percent (r s d %) of the active dissolved after 60 minutes in simulated gastric fluid (SGF) without pepsin

Table 4

Storage (Time/conditions)	Release (%)	r.s.d. (%)	Dissolution medium
Initial	101.5	2.5	SGF without pepsin
1 month / 55°C	100.2	10.5	SGF without pepsin
3 month / 40°+75%R H	106.5	1.9	SGF without pepsin

It is clearly evident from the above-tabulated data that there is not any influence of aging on the release performances of the active from the HPMC formulation. The same unit dosage strength (i.e. 50 mg CPT-11/capsule), packed into hard gelatin capsule, showed reduced dissolution behavior already after 1 month storage at 40°C + 75% R H (as above shown in Example 2), while a 3 month storage at the same condition has no effect at all on the dissolution performance of the formulation manufactured into hydroxypropylmethylcellulose capsule. No chemical degradation of the active was observed.

EXAMPLE 5

In the following table 5, the dissolution rate test results, recovered during an accelerated stability study, on Batch ND1655 (CPT-11 semi-solid matrix formulation in PEG3000 - 100

43
40

mg CPT-11/capsule - Hydroxypropylmethylcellulose Capsule as primary packaging) are shown

The results are expressed as percent labeled amount (Release %) and its relative standard deviation percent (r s d %) of the active dissolved after 60 minutes in simulated gastric fluid (SGF) without pepsin

Table 5

Storage (Time/conditions)	Release (%)	r.s.d. (%)	Dissolution medium
Initial	90.3	4.1	SGF without pepsin
1 month / 55°C	90.2	1.6	SGF without pepsin
1 month / 40°C+75%R H	94.6	2.0	SGF without pepsin
3 month / 40°C+75%R H	92.3	2.0	SGF without pepsin

It is clearly evident from the above-tabulated data that there is not any influence of aging on the release performances of the active from the HPMC encapsulated formulation. The same unit dosage strength (i.e. 100 mg CPT-11/capsule), packed into hard gelatin capsule, showed reduced dissolution behavior already after 1 month storage at 40°C + 75% R H (as above shown in Example 3), while a 3 month storage at the same condition has no effect at all on the dissolution performance of the formulation manufactured into hydroxypropylmethylcellulose capsule. No chemical degradation of the active was observed.

EXAMPLE 6

In this example, typical semi-solid filling matrices, suitable for hydroxypropylmethylcellulose capsules, are shown. The below mentioned formulae are not intended to be exhaustive or to limit anyway the scope of the invention itself.

FORMULA A	<u>mg per capsule</u>	<u>mg per capsule</u>
	50 mg CPT-11/dose	100 mg CPT-11/dose
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyethylenglycol3000	575 mg	525 mg
Fill weight per capsule	625 mg	625 mg
Hydroxypropylmethylcellulose capsules size 0		

FORMULA B	<u>mg per capsule</u>	<u>mg per capsule</u>
	50 mg CPT-11/dose	100 mg CPT-11/dose
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyethylenglycol1000	575 mg	525 mg
Fill weight per capsule	625 mg	625 mg
Hydroxypropylmethylcellulose capsules size 0		

FORMULA C	<u>mg per capsule</u>	<u>mg per capsule</u>
	50 mg CPT-11/dose	100 mg CPT-11/dose
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyethylenglycol3000	520 mg	470 mg
Triacetin	50 mg	50 mg
Polysorbate80	5 mg	5 mg
Fill weight per capsule	625 mg	625 mg
Hydroxypropylmethylcellulose capsules size 0		

FORMULA D	<u>mg per capsule</u>	<u>mg per capsule</u>
	50 mg CPT-11/dose	100 mg CPT-11/dose
CPT-11	50 mg	100 mg
5 Polyethylenglycol3000	520 mg	470 mg
Polyethylenglycol400	50 mg	50 mg
Polysorbate80	5 mg	5 mg
Fill weight per capsule	625 mg	625 mg
Hydroxypropylmethylcellulose capsules size 0		

10

FORMULA E	<u>mg per capsule</u>	<u>mg per capsule</u>
	50 mg CPT-11/dose	100 mg CPT-11/dose
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyethylenglycol3000	525 mg	475 mg
15 Gelucire44/14	50 mg	50 mg
Fill weight per capsule	625 mg	625 mg
Hydroxypropylmethylcellulose capsules size 0		

20

Another aspect of the present invention provides a method for treating a tumor in a mammal, including a human, which comprises administering to said mammal an oral pharmaceutical formulation of a camptothecin analogue as described in, the present invention

25

The formulations according to the invention are useful for treating neoplastic diseases, reducing tumor burden, preventing or treating metastasis of neoplasms and preventing recurrences of tumor/neoplastic growths in mammals

30

In particular, formulations according to the present invention, wherein the camptothecin analogue is CPT-11, are suitable for the treatment of colorectal cancer

CLAIMS

- 1 An oral pharmaceutical formulation which comprises, in a hydroxypropylmethylcellulose capsule, a camptothecin analogue dispersed or solubilised in a semi-solid matrix
- 2 A formulation according to claim 1, wherein the camptothecin analogue is selected from CPT-11, topotecan, SN-38, SN-22, 9-amino-20(S)-CPT and 9-nitro-20(S)-CPT
- 3 A formulation according to claim 1 wherein the camptothecin analogue is CPT-11
- 4 A formulation according to claim 3 which comprises from 0.2 to 200 mg per unit dose of CPT-11
- 5 A formulation according to claim 4 which comprises from 20 to 100 mg per unit dose of CPT-11
- 6 A formulation according to any one of the preceding claims wherein the semi-solid matrix is a polyethyleneglycol with a molecular weight of from 400 to 20000
- 7 A formulation according to claim 6, wherein the polyethyleneglycol has a molecular weight of from 1000 to 4000
- 8 A formulation according to claim 7 wherein the polyethyleneglycol has a molecular weight of 3000
- 9 A formulation according to any one of the preceding claims which further comprises an excipient for the semi-solid matrix
- 10 A formulation according to claim 9 wherein the excipient is selected from a food-grade oil, a poloxamer, a natural or synthetic glyceride and a phospholipid

- 11 An oral pharmaceutical formulation as defined in claim 1 for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy
- 12 A formulation as claimed in claim 11 for use in the treatment of neoplastic diseases, the reduction of tumors, the prevention or treatment of neoplasm metastasis or the prevention of recurrences of tumor or neoplastic growths in mammals
- 13 A formulation as defined in claim 3, for use in the treatment of colorectal cancer

ABSTRACT**PHARMACEUTICAL FORMULATIONS IN**
HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE CAPSULES

An oral pharmaceutical formulation which comprises, in a hydroxypropylmethylcellulose capsule, a camptothecin analogue dispersed or solubilised in a semi-solid matrix. These formulations are useful for the treatment of neoplastic diseases.

Es fiel traduccion Oficial del Italiano al Español
- - - - - 17 VII 2000

Sobre unos documentos en papel impreso membreteado
aparece:

Jose Lloreda Camacho & Co.

Traspaso:

Los abajo firmantes

Paola CIVAROLI, Lorena MUGGETTI y Alessandro MARTINI

domiciliados en la

Via Frua 20 de 20100 MILANO Italia

y

Via Trento 38 de 20035 MEDA (Milano) Italia

y

Via Desiderio da Settignano 14

20100 MILANO Italia

declaran bajo juramento ser los unicos y verdaderos
inventores de

"Pharmaceutical formulations in
hydroxypropylmethylcellulose capsules"

MARIO LIGNAROLO MARENCO
Industria e Commercio
Official
Italian - Spanish
to all the Italian Ministry

(Formulaciones farmaceuticas en capsulas de hidroxipropilmetilcelulosa)

Declaramos también que CEDEMOS y transferimos sin reservas de limitacion a favor de la Sociedad

Pharmacia & Upjohn SpA

Via Roberto Koch 1.2

20152 MILANO Italia

Empresa organizada

y existente de conformidad con las Leyes de Italia,

domiciliada en la

Via Roberto Koch 1.2

de 20152 Milano (Italia)

Todos los derechos relacionados a dicha invencion, que la citada Sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia.

Aparecen firmas autografas de Paola CIVAROLI, de Laura MUGGETTI y de Alessandro MARTINI.

Aparece estampilla tipo timbre, anulada con sello a humedo circular.

MARIO LIGNAROLO MARENGO
Traductor e Interpretador
C.O.P. 101
Revol No 101 Minjusticia

Sello a humedo del Notario, Grazia Scarponi de 20128 Milano, Via Stampa 15, legalizando las firmas de:

-Paola CIVAROLI, nacida en Milano el 25 Junio 1961 donde reside en la Via Frua No 20, empleada

-Lorena MUGGETTI, nacida en Milano el 25 Septiembre 1964, residente en Meda (Milano) en la Via Trento No 38 B, Investigadora, y

-Alessandro MARTINI, nacido en Milano el 22 Octubre 1961 donde reside en la Via Desiderio da Settignano No 14, empleado.

De la identidad de estos sujetos el Notario está muy seguro, declara también conocer bien el idioma Inglés, Milano del 5 Junio 2000 y firma de la Notario, Dra Grazia SCARPONI y sello a humedo circular de la Notaria.

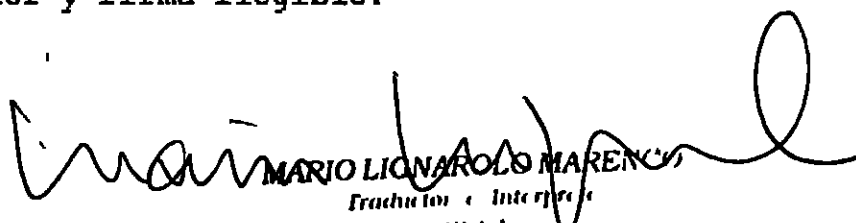
Sello a humedo de la Procura o Fiscalia de Milano legalizando la firma de Grazia Scarponi, Notario en Milano, Milano del 6 Junio 2000 y firma de la Fiscal Dra Ada Rizzi y sello a humedo de la Fiscalia.

Sello a humedo del Consulado de Colombia en Milano No 956 del 9 Junio 2000 legalizando la firma de la Dra Ada Rizzi y firma de Rafael McAllister y sello a humedo

V. V. R. IO L. GNAROLO MARENCO
 Ingegnere e Architetto
 Milano - L. Spadari
 R. 201 No 201 Minuscola

401
46

Sello a humedo del Ministerio de Relaciones Exteriores de
Bogota No 296639 del 13 Julio 2000 legalizando la firma
de Rafael McAllister y firma ilegible.


MARIO LIONAROLO MARENCO
Traductor e Interpretador
Oficial
Italiano-Español
Resol No 801 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
400240
MARIO LIONAROLO
CON FIRMA APARECE EN SU
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 JUL 19
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO

ASSIGNMENT

TRASPAS

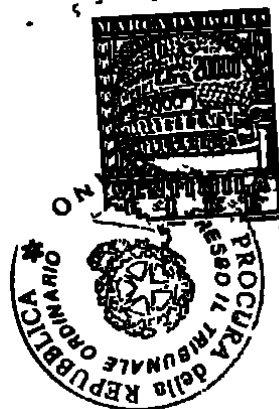
JOSE LLOREDA CARRASCO S. de R. L.
C FC 871/5402/5

The undersigned,

abajo firmado

Paola Civaroli,
Lorena Muggetti and
Alessandro Martini

Paola Civaroli,
Lorena Muggetti y
Alessandro Martini



domiciled in

domiciado en

Via Frua, 20 - 20100 Milano (Italy)
Via Trento, 38 - 20035 Meda (Milano)
(Italy) and
Via Desiderio da Settignano, 14 -
20100 Milano (Italy)

Via Frua, 20 - 20100 Milano (Italia)
Via Trento, 38 - 20035 Meda (Milano) (Italia)
Via Desiderio da Settignano, 14 - 20100
Milano (Italia)

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of "Pharmaceutical formulations in
hydroxypropylmethylcellulose capsules"

declaramos bajo juramento ser único y verda-
deros inventores de
Formulaciones farmaceuticas en Capsulas de
Hidroxipropilmetil Celulosa.

state as well that assign, without reservations

Declaramos asimismo que cedemos y

limitation, in favor of

transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la

PHARMACIA & UPJOHN S.p.A.
Via Robert Koch 1.2
20152 Milano (Italy)
a corporation organized and existing under the laws of
Italy

sociedad
PHARMACIA & UPJOHN S.p.A.
Via Robert Koch 1.2
20152 Milano (Italia)
organizada y existente de conformidad con las leyes de
Italia

domiciled in Via Robert Koch 1.2
20152 Milano (Italy)

domiciliada en Via Robert Koch 1.2
20152 Milano (Italia)

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre
la patente correspondiente en la República de Colombia

Paola Civaroli

Lorena Muggetti

Alessandro Martini

CERTIFICAD N TARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
de 19 , compareci personalmente ante mí,
Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

N TARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,



to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
de 19 , compareci personalmente ante mí,
Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otor-
ga el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known, and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed

AUTENTICA DI FIRME

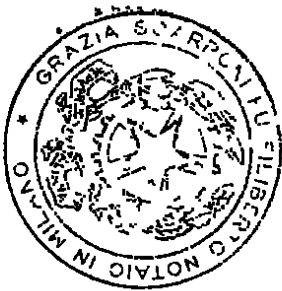
Certifico io sottoscritta Dott. GRAZIA SCARPONI, Notaio in Milano ed iscritta presso il Collegio Notarile di Milano, vere ed autentiche le firme sopra apposte in mia presenza, previa rinunzia tra loro d'accordo e con il mio consenso all'assistenza dei testimoni, dai Signori:

- CIVAROLI PAOLA, nata a Milano il 25 giugno 1961 ed ivi residente in Via Frua n.20, impiegata;
- MUGGETTI LORENA, nata a Milano il 25 settembre 1964 e residente a Meda (MI)-Via Trento n.38/B, ricercatore;
- MARTINI ALESSANDRO, nato a Milano il 22 ottobre 1961 ed ivi residente in Via Desiderio da Settignano n.14, impiegato.

Della loro identità personale io Notaio sono certa.

Dichiaro, inoltre, di conoscere la lingua inglese e che il testo in italiano corrisponde al testo in inglese.

Milano, 11 - 5 GIU. 2000



Grazia Scarpone

PROCURA DELLA REPUBBLICA IN MILANO

V° si legalizza la firma del
dott. *Grazia Scarpone*

Notaio in *Milano*

Milano li *6 GIU. 2000*



Il Sost. Procuratore della Repubblica
(Dott.ssa Ada Rizzi)

53

503 A 51.000

91.000

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN

Junio 9 de 2000 N. 956

El suscrito, Consul OVAR CERTIFICA
que DA ADA LIZZI que autoriza
el presente documento, ejercia legalmente,
en la fecha alli expresada, las funciones
de Sub. Procurador Republica
EN MILAN

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa en sus
actos oficiales.

El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

Rafael McAllister Moreno

RAFAEL McALLISTER MORENO
Vicecónsul

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE us\$ 7
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO us\$ 15

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUN 13 A 8 42

Madame
M. F. DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

296639.

RAFAEL McALLISTER
CUNA FIRMA APARECE EN SU
BOQUINETO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invencion (1)
- Descripción (5)
- Reivindicaciones (22)
- Resumen (4)
- Comprobante de Pago (2)

☒

☒

☒

☒

☒

☒

☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☒

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

☐

☐

☐

☐

☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02259172 02222223 Folios: 51

Fecha : Fecha (RD). 2003-08-08 16:10:47

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2023 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

(Correia 13 km 27.00 Mts. 5 y 10)
(CARRUAGATOR 33472 2123-4)
Fax 281 31 25 e-mail mfo@sin.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-59172

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención.

- SI []

NO [X]

NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art 14-a)
- SI []

NO [X]

NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344, literal g) del art 4 del Decreto 117/94)
- SI [x]

NO []

NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
- SI [x]

NO []

EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris
- SI [X]

NO []

NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional
- SI [X]

NO []

NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris, Concepto 5 de enero de 1999 SIC)
- SI []

NO [X]

CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI []

NO [X]

Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI []

NO [X]

Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D C , 9 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO

202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1331
00 059.172
A 61 K 9/48

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decision 344 se determino que esta solicitud de **Patente de Invención**

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c)
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art 13-d)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D C ,
Octubre 12, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-59172

AUTO 2713

DISPONE

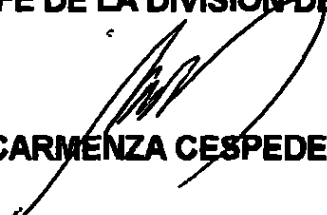
ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D C , a los 24 OCT. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C ^{26 OCT 2000} notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022