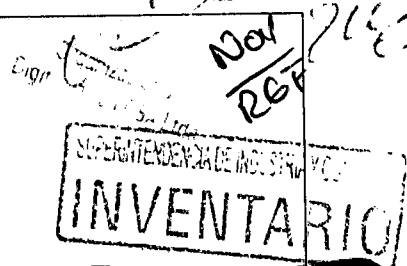


37



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-139945

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMAS AMORFAS ESTABILIZADAS DE MESILATO DE IMATINIB

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

674

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 07 December de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139945-00000-0000

Fecha: 2009-12-07 16:32:26

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 58



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000192

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

7/16 63

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 79782747Bta

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/US2008/065838

Fecha Junio 5, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/154262

Fecha Diciembre 18, 2008

6

Título (54) FORMAS AMORFAS ESTABILIZADAS DE MESILATO DE IMATINIB

Clasificación Internacional (51) A61K 31/506, A61K 9/16, A61P 35/02,

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EP

US

(32) Fecha

Junio 7, 2007

Septiembre 21, 2007

(31) Número de
Solicitud

07109816.4

60/974.197

9

Comprobante de pago No. 09-90-780

Fecha Diciembre 2 de 2009

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. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-06617

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

Copia del examen preliminar 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/US2008/065838

3

1. **Elisabete GONCALVES,**
Friedrichstr. 13,
CH-4055 Basel,
Suiza
Nacionalidad: Portuguesa

2. **Oskar KALB,**
Oberwilerstrasse 88,
CH-4054 Basel,
Suiza
Nacionalidad: Alemana

3. **Michael MUTZ,**
Mozartstrasse 33,
79104 Freiburg,
Alemania
Nacionalidad: Suiza

4. **Wolfgang WIRTH,**
Blauenrainstrasse 3b,
CH-4422 Arisdorf ,
Suiza
Nacionalidad: Alemana

5. **Jay Parthiban LAKSHMAN,**
169 Candlewick Lane,
Bridgewater,
New Jersey 08807
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

09/192
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139945- -00000-0000

Fecha: 2009-12-07 16:32:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 90,780
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
OLARTE RAISDEX	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	002754307	130524634	02/12/2009	5,523,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.


Traductor Ofi
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346


Traductor Ofi
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. O.
J. Ian Raisl
Ana María F
Juan Guillermo M
Natalia Ca

Zayde Ch
Jacqueline Chap
José Luis Lond
Felipe Mené
Simón Sal

Of Cou
Guillermo Chr
Graciela M

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Arthur Caronico


Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

9

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

10

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Off. Kanton*

4. and certified by the seal of the *Kanton*

Certified 20. Aug. 2000

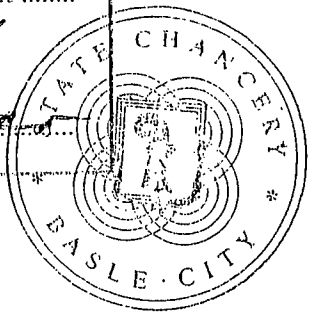
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *1049/18384*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Heidi Fischer*

Heidi Fischer



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 December 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/154262 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/506 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(74) Agent: MANZARI, Oona A.; Novartis, Patent Department, One Health Plaza Bldg. 104, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/065838

(22) International Filing Date: 5 June 2008 (05.06.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07109816.4 7 June 2007 (07.06.2007) EP
60/974,197 21 September 2007 (21.09.2007) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GONCALVES, Elisabete [PT/CH]; Friedrichstr. 13, CH-4055 Basel (CH). KALB, Oskar [DE/CH]; Oberwilerstrasse 88, CH-4054 Basel (CH). MUTZ, Michael [DE/DE]; Mozartstrasse 33, 79104 Freiburg (DE). WIRTH, Wolfgang [DE/CH]; Blauenrainstrasse 3b, CH-4422 Arisdorf (CH). LAKSHMAN, Jay Parthiban [US/US]; 169 Candlewick Lane, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

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

Published:

— with international search report

(54) Title: STABILIZED AMORPHOUS FORMS OF IMATINIB MESYLATE

(57) Abstract: The invention relates to the stabilized amorphous form of the methanesulfonic acid addition salt of 4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide, pharmaceutical compositions such as capsules or tablets containing this form, the use of such form in diagnostic methods or, preferably, for the therapeutic treatment of warm-blooded animals, especially humans, and the use of formulation principles stabilizing the amorphous form of Imatinib mesylate as an intermediate for the preparation of pharmaceutical compositions.

WO 2008/154262 A1

12

- 1 -

Stabilized Amorphous Forms of Imatinib Mesylate

The invention relates to the stabilized amorphous form of the methanesulfonic acid addition salt of 4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide, pharmaceutical compositions containing this form, the use of such form in diagnostic methods or, preferably, for the therapeutic treatment of warm-blooded animals, especially humans, and the use of formulation principles stabilizing the amorphous form of Imatinib mesylate as an intermediate for the preparation of pharmaceutical compositions.

Background to the invention

It is well known that molecules can arrange to form different crystal polymorphs. Polymorphs have the same composition, but exhibit different solid-state properties as e.g. stability or solubility.

The preparation of 4-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide, also known as Imatinib, and its use, especially as an anti-tumour agent, are described in Example 21 of US 5,521,184. The compound is exemplified in these publications only in free form (not as a salt).

4-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-(pyridin-3-yl)-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamide mesylate, also known as Imatinib mesylate or STI571, as well as the alpha and the beta crystal form thereof are described in US 6,894,051. Imatinib mesylate is the active ingredient of the drug Gleevec® (Glivec®) which is an approved medicament for the treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumors (GIST) as well as a number of rare proliferative disorders.

In US 6,894,051 it is reported that the beta crystal modification of Imatinib mesylate is thermodynamically more stable than the alpha form at temperatures below 140 °C. Furthermore, both forms are thermodynamically more stable than the amorphous form of Imatinib mesylate. The different stabilities have the effect that the meta-stable amorphous form of Imatinib mesylate bears the risk of conversion into a more stable modification such as the alpha or the beta crystal form.

13

- 2 -

It was now surprisingly found that the amorphous form of Imatinib mesylate can be stabilized by various formulation principles. Hence, in a first aspect the present invention relates to formulation principles that stabilize the amorphous form of Imatinib mesylate. More specifically, the present invention describes various formulation principles capable of stabilizing the amorphous form of Imatinib mesylate including solid dispersions, cyclodextrin complexes, and co-milling with excipients.

The term "stabilizing Imatinib mesylate in the amorphous form" as used herein means especially that Imatinib mesylate is maintained in the amorphous form after 1 month of storage at 40°C at 75% relative humidity. The term "Imatinib mesylate in the amorphous form" designates a modification of Imatinib mesylate, which does not show any reflexes in X-ray diagrams that would correlate to reflexes observed for a crystalline modification of Imatinib mesylate, especially the alpha or beta crystal form of Imatinib mesylate.

Compared to crystalline forms of Imatinib mesylate, a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate offers a number of advantages including economic advantages and a higher dissolution rate.

Crystalline material is generally obtained through a crystallization process, which constitutes an additional manufacturing step. In particular, complete crystallization from a mother liquor is often a time consuming process step, thus binding production capacity. Therefore, a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate is an attractive alternative to crystalline forms under economic aspects.

In general, amorphous forms of a substance show a higher dissolution rate than crystalline forms of the same substance. Furthermore, a high dissolution rate can result in oversaturated solutions. The higher dissolution rate as well as the potentially obtained oversaturated solution can also result in better bioavailability of the amorphous form of a substance compared to a crystalline form thereof. The same amount of drug could thus be absorbed by a patient obtaining a lower dose of a given drug. This lowers the risk of local side effects in the patients caused by not absorbed materials and also has a cost saving effect.

14

Detailed description of the invention

The invention relates especially to formulation principles that stabilize the amorphous form of Imatinib mesylate. The formulation principle according to the present invention is especially selected from solid dispersions, cyclodextrin complexes, and co-milling with selected excipients. The formulation principles described herein can be used as starting materials for the manufacture of pharmaceutical compositions, such as tablets, suspensions, powders, sachets, capsules or suppositories, comprising amorphous Imatinib mesylate. Depending on the specific composition used, these compositions can, e.g., be applied oral, rectal, vaginal or by inhalation.

1. Solid dispersions

The solid dispersions of the present invention comprise amorphous Imatinib mesylate and at least one further excipient selected from cellulose derivatives, polyvinylpyrrolidone, polyethyleneglycols of various molecular weights, polyethylene-/polypropylene-/polyethylene-oxide block copolymers and polymethacrylates. Representative examples of cellulose derivatives include hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), methylcellulose (MC), cellulose acetate phthalate (CAP), hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMC-P), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMC-AS), carboxymethylethylcellulose (CMEC). Other suitable excipients in solid dispersion formulations include, but are not limited to, polyvinylalcohol (PVA) and co-polymers thereof with PVP or with other polymers, polyacrylates, urea, chitosan and chitosan glutamate, sorbitol or other polyols such as mannitol.

Optionally, the solid dispersions comprise additionally at least one surfactant such as sodium dodecyl sulfate (SDS), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters such as Tween® 80, bile salts such as sodium deoxycholate, polyoxyethylene mono esters of a saturated fatty acid such as Solutol® HS 15, water soluble tocopheryl polyethylene glycol succinic acid esters such as Vitamin E TPGS.

The solid dispersions may contain amorphous Imatinib Mesylate in an amount by weight of the composition of about 0.01% to about 80%; for example, in an amount by weight of about 0.01% to about 80%, 0.1% to about 70%, such as 1% to 60%, for example 2%, 5%, 10%,

5

- 4 -

20%, 30%, 40%, 50%, or 60%. The polymeric excipient may be present in an amount from about 0.1% to 99.99% by weight of the composition. When a surfactant is present, it may generally be present in an amount of from about 0.01% to about 30%, for example from about 1% to about 20% by weight, e.g. 1% to 15% by weight such as 5% to 15% by weight of the composition.

In one embodiment of the invention, the cellulose derivative is selected from hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMC-AS). The solid dispersion in such case comprises preferably between 50 and 90 % by weight of the cellulose derivative and 10 to 50 % by weight of amorphous Imatinib mesylate.

If polyvinylpyrrolidone is employed as further excipient in the solid dispersion, the solid dispersion preferably comprises between 50 and 90 % by weight of polyvinylpyrrolidone and 10 to 50 % by weight of amorphous Imatinib mesylate.

Suitable polyethyleneglycols are especially Polyethyleneglycol 8000 and Polyethyleneglycol 6000. The solid dispersion preferably comprises between 50 and 90 % by weight of a polyethyleneglycol and 10 to 50 % by weight of amorphous Imatinib mesylate.

A suitable polyethylene-/polypropylene-/polyethylene-oxide block copolymer is in particular Pluronic F68. The solid dispersion preferably comprises between 50 and 90 % by weight of a polyethylene-/polypropylene-/polyethylene-oxide block copolymer and 10 to 50 % by weight of amorphous Imatinib mesylate.

Eudragit®L-100-55 and Eudragit®E-100 are suitable polymethacrylates for the present invention. The solid dispersion preferably comprises between 50 and 90 % by weight of a polymethacrylates and 10 to 50 % by weight of amorphous Imatinib mesylate.

Optionally, surfactants can be added to solid dispersion. In such case, typically 1 to 10% by weight, preferably 2 to 4 % by weight, of the excipient mentioned above is replaced by a surfactant.

16

- 5 -

In one preferred embodiment of the invention, the solid dispersion compositions are prepared by melt extrusion.

2. Cyclodextrin complexes

The cyclodextrin Imatinib mesylate complexes being useful as formulation principle according to the present invention comprise amorphous Imatinib mesylate, at least one cyclodextrin such as e.g. a β -cyclodextrin or an α -cyclodextrin, and optionally at least one additional excipient. Examples of suitable β -cyclodextrins include methyl- β -cyclodextrin, dimethyl- β -cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, glycosyl- β -cyclodextrin, maltosyl- β -cyclodextrin, sulfo- β -cyclodextrin, sulfo-alkylethers of β -cyclodextrin, e.g. sulfo-C[1-4]-alkyl ethers. Examples of α -cyclodextrins include glucosyl- α -cyclodextrin and maltosyl- α -cyclodextrin.

The cyclodextrin Imatinib mesylate complexes preferably comprise between 10 to 30 % by weight of amorphous Imatinib mesylate.

If no additional excipient is added, the cyclodextrin Imatinib mesylate complexes preferably comprise between 70 to 90 % by weight of the cyclodextrin.

In one preferred embodiment of the present invention, the cyclodextrin is selected from β -cyclodextrin and Hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

The at least one additional excipient is preferably selected from polyvinylpyrrolidone, e.g. PVPK30, cellulose derivatives, e.g. hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) or hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMC-AS), and surfactants, e.g. Solutol HS 15 or vitamin E TPGS.

3. Co-milling with excipients

In one embodiment of the present invention, the formulation principle for stabilizing amorphous Imatinib mesylate is co-milling with selected excipients. In such embodiment, amorphous Imatinib mesylate can be dry co-milled or wet co-milled with the added excipients.

17

- 6 -

For dry co-milling the added excipient can be selected from polyvinylpyrrolidone, e.g. PVPK30, cellulose derivatives, such as, but not limited to, hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMC-AS), hydroxypropylcellulose phthalate (HPMC-P), methylcellulose (MC), polyethyleneglycols, and earth alkali metal silicas and silicates, e.g. fumed silicas, precipitated silicas, calcium silicates, such as Zeopharm®600, or magnesium aluminometasilicates such as Neusilin US2.

Formulation principles obtained by dry co-milling preferably comprise between 10 to 50 %, more preferably 30 to 50 %, by weight of amorphous Imatinib mesylate.

A wet co-milled Imatinib Mesylate – excipient composition is obtained by co-milling amorphous Imatinib mesylate with the other excipients in a suitable solvent, preferably medium chain fatty acid triglycerides such as those known and commercially available under the trade names Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee®M 5 F, Miglyol®812, Mazol®, Sefsol®860. Miglyol®812, a fractionated coconut oil, is especially the most preferred. The other excipients can be especially a polyethylene-/polypropylene-/polyethylene-oxide block copolymers, in particular Pluronic F68 and, optionally, a small amount of a surfactant, e.g. sodium dodecyl sulfate (SDS).

A wet co-milled Imatinib Mesylate – excipient composition is obtained by co-milling amorphous Imatinib mesylate with the other excipients in a suitable solvent. Representative suitable solvents include, but are not limited to, pharmaceutically acceptable oils, preferably with an unsaturated component such as a vegetable oil; monoglycerides of medium chain fatty acids, such as Imwitor® 308 or Capmul MCM C8; medium chain fatty acid triglycerides such as those known and commercially available under the trade names Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee®M 5 F, Miglyol®812, Mazol®, Sefsol®860; mixed mono-di-tri-glycerides such as Maisine®; transesterified ethoxylated vegetable oils such as Labrafil® M 2125 CS; glycerol triacetate; polyglycerol fatty acid esters such as Plurol Oleique CC497. The other excipients can be selected from cellulose derivatives such as hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, polyethyleneglycols, polyethylene-/polypropylene-/polyethylene-oxide block copolymers such as Pluronic F68, polymethacrylates, sodium dodecyl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters such

18

- 7 -

as Tween® 80, bile salts such as sodium deoxycholate, polyoxyethylene mono esters of a saturated fatty acid such as Solutol® HS 15, water soluble tocopheryl polyethylene glycol succinic acid esters such as Vitamin E TPGS. Especially, Pluronic F68 and optionally, a small amount of a surfactant, e.g. sodium dodecyl sulfate are examples of excipients that stabilize the amorphous form of Imatinib mesylate upon wet co-milling.

4. Methods of using the stabilized amorphous form of Imatinib mesylate

Stabilized amorphous forms of Imatinib mesylate possess valuable pharmacological properties and may, for example, be used as an anti-tumour agent or as an agent to treat restenosis.

The present invention relates especially to a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate in the treatment of one of the said diseases mentioned herein or in the preparation of a pharmacological agent for the treatment thereof.

The antiproliferative, especially anti-tumour, activity of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I *in vivo* is, for example, described for the treatment of abl-dependent tumours in Nature Med. 2, 561-6 (1996).

The invention relates also to a method for the treatment of warm-blooded animals suffering from said diseases, especially leukemia, wherein a quantity of a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate which is effective against the disease concerned, especially a quantity with antiproliferative efficacy, is administered to warm-blooded animals in need of such treatment. The invention relates moreover to the use of a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate for the preparation of pharmaceutical compositions for use in treating the human or animal body, especially for the treatment of tumours, such as gliomas or prostate tumours.

In preferred embodiments, the present invention relates to the use in of a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate in the treatment of one of the disorders listed below:

1. GIST,
2. advanced chronic myeloid leukemia,
3. newly diagnosed chronic myeloid leukemia,

19

- 8 -

4. pediatric Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia,
5. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia (ALL),
6. glioblastoma multiforme, preferably in combination with hydroxyurea,
7. dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP),
8. hypereosinophilic syndrome (HES),
9. chronic myelomonocytic leukemia (CMML), and
10. idiopathic pulmonary fibrosis.

Depending on species, age, individual condition, mode of administration, and the clinical picture in question, effective doses, for example daily doses of a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate, which correspond to about 100–2000 mg, preferably 200–1000 mg, especially 250–800 mg of Imatinib mesylate, are administered to warm-blooded animals of about 70 kg bodyweight. Preferably, daily dosages of a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate, which correspond to about 400 mg or 600 mg of Imatinib mesylate, are administered orally once daily, preferably together with a meal and a large glass of water (about 200 mL). Daily doses of a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate, which correspond to about 800 mg of Imatinib mesylate are preferably administered in the form of 400 mg dosages twice daily together with food.

In one embodiment, the formulation principle is provided in the form of a capsule, which is a hard gelatine capsule containing a dry powder blend. The capsule shell preferably contains gelatine and titanium dioxide as well as red iron oxide. The ratio of weight of capsule fill to capsule shell is preferably between about 100:25 and 100:50, more preferably between 100:30 and 100:40.

In another embodiment, the formulation principle is provided in the form of a suspension comprising a stabilized amorphous Imatinib mesylate formulation obtained by co-milling amorphous Imatinib mesylate with at least one pharmaceutically acceptable excipient in a suitable solvent.

Accordingly, the present invention provides

- (a) a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate,
- (b) pharmaceutical composition comprising a formulation principle that stabilizes the amorphous form of Imatinib mesylate and amorphous Imatinib mesylate, optionally

together with at least one pharmaceutically acceptable excipient, especially wherein the formulation principle is selected from solid dispersions, cyclodextrin complexes, and co-milling with selected excipients;

- (c) a capsule comprising a formulation principle that stabilizes the amorphous form of Imatinib mesylate and amorphous Imatinib mesylate, optionally together with at least one pharmaceutically acceptable excipient, which contains between an amount of stabilized amorphous Imatinib mesylate which corresponds to 50 mg and 200 mg of Imatinib mesylate, and, optionally wherein the shell contains gelatine and/or, wherein the shell contains titanium dioxide and/or wherein the shell contains red iron oxide. In such a capsule, the ratio of weight of capsule fill to capsule shell is between about 100:25 and 100:50, especially between 100:30 and 100:40;
- (d) a tablet comprising a formulation principle that stabilizes the amorphous form of Imatinib mesylate and amorphous Imatinib mesylate, optionally together with at least one pharmaceutically acceptable excipient, in particular comprising an amount of stabilized amorphous Imatinib mesylate which corresponds to 100 mg, 400 mg or 800 mg of Imatinib mesylate;
- (e) a suspension comprising a wet co-milled formulation that stabilizes the amorphous form of Imatinib mesylate and amorphous Imatinib mesylate, optionally together with at least one pharmaceutically acceptable excipient, in a suitable solvent, in particular comprising an amount of stabilized amorphous Imatinib mesylate which corresponds to 100 mg, 400 mg or 800 mg of Imatinib mesylate;
- (f) the use of a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate for the preparation of a medicament for the treatment of a disease selected from metastatic, inoperable GIST, advanced chronic myeloid leukemia, newly diagnosed chronic myeloid leukemia, pediatric Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia (ALL), glioblastoma multiforme, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), hypereosinophilic syndrome (HES), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML);
- (g) a method of treating a disease selected from metastatic, inoperable GIST, advanced chronic myeloid leukemia, newly diagnosed chronic myeloid leukemia, pediatric Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia (ALL), glioblastoma multiforme, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), hypereosinophilic syndrome (HES), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML) in a warm-blooded animal in need thereof comprising administering to

21

- 10 -

- the animal a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate in a quantity which is therapeutically effective against the respective disease; and
- (h) the use of a formulation principle which stabilizes the amorphous form of Imatinib mesylate as an intermediate for the preparation of a pharmaceutical composition comprising the amorphous form of Imatinib mesylate.

The following Examples illustrate the invention without limiting the scope thereof. The examples listed below describe formulations where no crystalline drug is detected after 1 mo. storage at 40°C/75% RH.

EXAMPLE 1

This Example lists representative solid dispersion compositions of amorphous Imatinib Mesylate (Table 1) and describes making a solid dispersion according to the invention. Imatinib Mesylate (crystal form beta) is formulated as a solid dispersion using high throughput screening technology (HTS) as follows. A quantity of Imatinib Mesylate is first dissolved in a suitable solvent (95% ethanol or acetone:ethanol:water (50:40:10)) to provide a stock solution (25 mg/mL). An adequate volume of this solution (40 to 200 μ L) is then dispensed into each well of a 96-well plate HTS Crissy Platform to deliver the desired amount of Imatinib Mesylate (1 to 5 mg) to each well. The solvent is then evaporated to dryness. A quantity of each excipient is dissolved or suspended in a suitable solvent (95% ethanol or acetone:ethanol:water (50:40:10)) to provide a stock solution (25 mg/mL). An adequate volume of the excipient stock solution (40 to 360 μ L) is then added to each well containing a quantity of Imatinib Mesylate. Contents of each well are mixed and the solvent is evaporated to dryness. The 96-well plate is scanned using X-ray powder diffraction (XRPD) to monitor the presence of crystalline Imatinib Mesylate both prior and after storage for 1 mo. at 40°C/75% RH.

Table 1 – Representative solid dispersion compositions of amorphous Imatinib Mesylate prepared by the solvent evaporation method

Imatinib Mesylate (wt%)	Excipient type	Excipient (wt%)	Solvent composition
Cellulose derivatives			
10	hydroxypropylcellulose (HPC)	90	95% Ethanol
50	HPC	50	95% Ethanol
10	hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	90	Acetone:ethanol: water (50:40:10)
50	HPMC	50	Acetone:ethanol: water (50:40:10)
10	hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMC-AS)	90	95% Ethanol
50	HPMC-AS	50	95% Ethanol
Polyvinylpyrrolidone			
10	Polyvinylpyrrolidone (PVPK30)	90	95% Ethanol
50	PVPK30	50	95% Ethanol
Polyethyleneglycols			
10	Polyethyleneglycol 6000 (PEG6000)	90	95% Ethanol
50	PEG6000	50	95% Ethanol
10	Polyethyleneglycol 8000 (PEG8000)	90	Acetone:ethanol: water (50:40:10)
50	PEG8000	50	95% Ethanol
Polyethylene-/polypropylene-/polyethylene-oxide block copolymers			
10	Pluronic F68	90	95% Ethanol
30	Pluronic F68	70	95% Ethanol
50	Pluronic F68	50	Acetone:ethanol: water (50:40:10)
Polymethacrylates			
10	Eudragit® E-100	90	95% Ethanol
30	Eudragit® E-100	70	95% Ethanol

10	Eudragit®L-100-55	90	95% Ethanol
30	Eudragit®L-100-55	70	95% Ethanol
Compositions comprising polymers of each class and one surfactant			
10	HPC / vitamin E TPGS	48 / 2	95% Ethanol
10	HPC / Solutol HS 15	48 / 2	95% Ethanol
10	HPMC / vitamin E TPGS	48 / 2	95% Ethanol
10	HPMC / Solutol HS 15	48 / 2	95% Ethanol
10	HPMC-AS / vitamin E TPGS	48 / 2	95% Ethanol
10	HPMC-AS / Solutol HS 15	48 / 2	95% Ethanol
10	PVPK30 / vitamin E TPGS	48 / 2	95% Ethanol
10	PVPK30 / Solutol HS 15	48 / 2	95% Ethanol
10	PEG6000 / vitamin E TPGS	48 / 2	95% Ethanol
10	PEG8000 / vitamin E TPGS	48 / 2	95% Ethanol
10	Pluronic F68 / vitamin E TPGS	48 / 2	95% Ethanol
10	Pluronic F68 / Solutol HS 15	48 / 2	95% Ethanol
10	Eudragit®E-100 / vitamin E TPGS	48 / 2	95% Ethanol
10	Eudragit®E-100 / Solutol HS 15	48 / 2	95% Ethanol
10	Eudragit®L-100-55 / vitamin E TPGS	48 / 2	95% Ethanol
10	Eudragit®L-100-55 / Solutol HS 15	48 / 2	95% Ethanol

EXAMPLE 2

This Example lists representative compositions of cyclodextrin – Imatinib Mesylate complexes (Table 2) and illustrates making the composition according to the invention. The cyclodextrin – Imatinib Mesylate complexes are prepared using HTS technology following the instructions described in Example 1 with minor modifications as follows. An amount of Imatinib Mesylate, of each cyclodextrin, and of each additional excipient is dissolved in ethanol 95% to produce individual stock solutions of each component. Then, an adequate volume of stock solution of Imatinib Mesylate is added to each well, followed by evaporation to dryness, to yield the desired amount of Imatinib Mesylate in each well. An adequate volume of cyclodextrin stock solution (β -cyclodextrin or hydroxypropyl- β -cyclodextrin) and additional excipient stock solution (if present in the formulation) is added to each well, followed by evaporation to dryness. The 96-well plate is scanned using XRPD to

24

monitor the presence of crystalline Imatinib Mesylate both prior and after storage for 1 mo. at 40°C/75% RH.

Table 2 – Representative compositions of cyclodextrin – Imatinib Mesylate complexes

Imatinib Mesylate (wt%)	β- cyclodextrin (wt%)	Hydroxypropyl-β- cyclodextrin (wt%)	Additional excipients	Additional excipient (wt%)
10	90	0	-	-
30	70	0	-	-
10	45	0	PVPK30	45
30	25	0	PVPK30	25
10	45	0	HPMC	45
30	25	0	HPMC	25
10	0	90	-	-
30	0	70	-	-
10	0	45	HPMC	45
30	0	25	HPMC	25
10	0	80	Vitamin E TPGS	10
30	0	60	Vitamin E TPGS	10

EXAMPLE 3

This Example lists representative dry co-milled Imatinib Mesylate – excipient compositions (Table 3) and illustrates making the composition according to the invention.

Imatinib Mesylate (amorphous form) is co-milled with excipients in the dry state as follows. A blend (2.5 g total amount) of Imatinib Mesylate and excipient is mixed with zirconia beads (5 g, 3 mm in diameter) for 10 min in a bench-top turbula prior starting the milling experiment. An adequate amount of the Imatinib Mesylate/excipient/zirconia beads blend (3.75 g) is then transferred to the milling vessel of a vibration mill, and milled for 2 hours at ambient temperature and 1000 rpm. The final powder is analyzed by XRPD both prior and after storage for 1 mo. at 40°C/75% RH.

25

Table 3 – Representative dry co-milled Imatinib Mesylate – excipients compositions

Imatinib Mesylate (wt%)	Excipient type	Excipient (wt%)
30	HPMC	70
30	PVPK30	70
50	PVPK30	50
30	Precipitated calcium silicate (Zeopharm®600)	70

EXAMPLE 4

This Example illustrates a wet co-milled Imatinib Mesylate – excipient composition and illustrates-making the composition according to the invention.

Imatinib Mesylate (amorphous form) is co-milled with excipients in fractionated coconut oil (Miglyoil 812®) as follows. The following excipients are added to a glass vessel containing 80g of Miglyoil 812®:

1.92g of Pluronic F-68

0.08g of sodium dodecyl sulfate (SDS)

The resultant mixture is stirred at ambient temperature with a conventional propeller mixer until an homogeneous suspension of the excipients is obtained. Subsequently, 2g of Imatinib Mesylate are added to the suspension, followed by stirring until an homogeneous dispersion is obtained. The resultant suspension is then transferred to the glass vessel of a DYNO-MILL and 170 g of glass beads (0.75 – 1 mm) are added. Milling is processed for 6 h under the following operating conditions: stirrer speed 3200 rpm, jacket cooling with water.

The final co-milled product is analyzed by XRPD both prior and after storage for 1 mo. at 40°C/75% RH.

gb

EXAMPLE 5

This Example lists representative solid dispersion compositions of amorphous Imatinib Mesylate (Table 4) prepared by melt extrusion, and illustrates making the composition according to the invention.

Imatinib Mesylate (amorphous form) is blended with excipients as follows. A blend comprising 50wt% of Imatinib Mesylate and 50wt% of excipient (listed in Table 4) is prepared in a mortar and pestle prior starting the extrusion experiment. The blend is then transferred to the extrusion vessel of a Haake mini lab extruder, and processed for x hours at 165°C and 170°C for Eudragit L100-55 and PVPK30, respectively. The final extrudate is powdered using a mortar and pestle and analyzed by XRPD and DSC both prior and after storage for 1 mo. and 4 mo. at 40°C/75% RH.

Table 4 – Representative solid dispersion compositions of Imatinib Mesylate prepared by melt extrusion

Imatinib Mesylate (wt%)	Excipient type	Excipient (wt%)
50	PVPK30	50
50	Eudragit L100-55	50

What is claimed is:

1. A stabilized amorphous form of Imatinib mesylate.
2. A pharmaceutical composition comprising a formulation principle that stabilizes the amorphous form of Imatinib mesylate and amorphous Imatinib mesylate, optionally together with at least one pharmaceutically acceptable carrier.
3. The pharmaceutical composition according to claim 2, wherein the formulation principle is selected from solid dispersions, cyclodextrin complexes, and co-milling with selected excipients.
4. A pharmaceutical composition according to claim 3, wherein the formulation principle is a solid dispersion.
5. A pharmaceutical composition according to claim 3, wherein the formulation principle is a cyclodextrin complex.
6. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2 to 5 which is a capsule.
7. The capsule according to claim 6 which contains between an amount of stabilized amorphous Imatinib mesylate which corresponds to 50 mg and 200 mg of Imatinib mesylate.
8. The capsule according to claim 7, wherein the shell contains gelatine.
9. The capsule according to claim 7, wherein the shell contains titanium dioxide.
10. The capsule according to claim 7, wherein the shell contains red iron oxide.
11. The capsule according to claim 7, wherein the ratio of weight of capsule fill to capsule shell is between about 100:25 and 100:50.



- 17 -

12. The capsule according to claim 7, wherein the ratio of weight of capsule fill to capsule shell is between 100:30 and 100:40.
13. The pharmaceutical composition according to any one of claims 2 to 5, which is a tablet.
14. The tablet according to claim 13 comprising an amount of stabilized amorphous Imatinib mesylate which corresponds to 100 mg, 400 mg or 800 mg of Imatinib mesylate.
15. The use of a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate according to claim 1 for the preparation of a medicament for the treatment of a disease selected from metastatic, inoperable GIST, advanced chronic myeloid leukemia, newly diagnosed chronic myeloid leukemia, pediatric Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia (ALL), glioblastoma multiforme, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), hypereosinophilic syndrome (HES), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML).
16. Method of treating a disease selected from metastatic, inoperable GIST, advanced chronic myeloid leukemia, newly diagnosed chronic myeloid leukemia, pediatric Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia (ALL), glioblastoma multiforme, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), hypereosinophilic syndrome (HES), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML) in a warm-blooded animal in need thereof comprising administering to the animal a stabilized amorphous form of Imatinib mesylate according to claim 1 in a quantity which is therapeutically effective against the respective disease.
17. The use of a formulation principle which stabilizes the amorphous form of Imatinib mesylate as an intermediate for the preparation of a pharmaceutical composition comprising the amorphous form of Imatinib mesylate.

FORMAS AMORFAS ESTABILIZADAS DE MESILATO DE IMATINIB**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La invención se refiere a la forma amorfa estabilizada de la sal de adición de ácido metansulfónico de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-(piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida, composiciones farmacéuticas que contienen esta forma, el uso de dicha forma en métodos de diagnóstico o, preferiblemente, para el

10 tratamiento terapéutico de animales de sangre caliente, especialmente seres humanos, y al uso de principios de formulación estabilizando la forma amorfa de mesilato de imatinib como un intermediario para la preparación de composiciones farmacéuticas.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

 Es bien conocido que las moléculas pueden ordenarse para formar diferentes poliformos de cristal. Los polimorfos tienen la misma composición, pero exhiben diferentes propiedades de estado

20 sólido como, por ejemplo, estabilidad o solubilidad.

 La preparación de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-(piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida, también conocida como Imatinib, y su uso, especialmente con un agente anti-tumoral, se describen en el Ejemplo 21 de US 5,521,184. El compuesto es

25 ejemplificado en estas publicaciones solo en forma libre (no como

30

una sal).

El mesilato de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-(piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida, también conocido como mesilato de Imatinib o STI571, así como su forma de cristal, alfa y beta, se describen en US 6,894,051. El mesilato de Imatinib es el ingrediente activo del fármaco Gleevec® (Glivec®), el cual es un medicamento aprobado para el tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica (CML) y tumores estromales gastrointestinales (GIST) así como un número de trastornos proliferativos raros.

10 En US 6,894,051 se reporta que la modificación de cristal beta de mesilato de Imatinib es termodinámicamente más estable que la forma alfa a temperatura por abajo de 140°C. Además, ambas formas son termodinámicamente más estables que la forma amorfa de mesilato de Imatinib. Las diferentes estabilidades tienen el efecto de que la forma amorfa meta-estable de mesilato de Imatinib lleva el riesgo de conversión a una modificación más estable, tal como la forma de cristal alfa o la beta.

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que la forma amorfa de mesilato de Imatinib puede ser estabilizada a través de varios principios de formulación. Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a principios de formulación que estabilizan la forma amorfa de mesilato de Imatinib. Más específicamente, la presente invención describe varios principios de formulación capaces de estabilizar la forma amorfa de mesilato de Imatinib, que incluyen dispersiones sólidas, complejos de

20

25

31

ciclodextrina y co-molienda con excipientes.

El término "estabilizar mesilato de Imatinib en la forma amorfa" como se utiliza aquí, significa especialmente que el mesilato de Imatinib es mantenido en la forma amorfa después de 1 mes de
5 almacenamiento a 40°C a 75% de humedad relativa. El término "mesilato de Imatinib en la forma amorfa" designa una modificación de mesilato de Imatinib, el cual no muestra ningún reflejo en diagramas de rayos X que pudieran correlacionarse con reflejos observados para una modificación cristalina del mesilato de Imatinib,
10 especialmente la forma de cristal alfa o beta de mesilato de Imatinib.

Comparado con las formas cristalinas de mesilato de Imatinib, una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib ofrece un número de ventajas que incluyen ventajas económicas y una mayor velocidad de disolución.

15 El material cristalino generalmente es obtenido a través de un proceso de cristalización, el cual constituye un paso de fabricación adicional. En particular, una completa cristalización a partir de un licor madre por lo regular es un paso de proceso consumidor de tiempo, comprometiendo así la capacidad de producción. Por lo
20 tanto, una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib es una alternativa atractiva a formas cristalinas bajo aspectos económicos.

En general, las formas amorfas de una sustancia muestran una velocidad de disolución mayor que las formas cristalinas de la misma sustancia. Además, una alta velocidad de disolución puede
25 dar como resultado soluciones sobre-saturadas. La velocidad de

disolución más alta así como la solución sobre-saturada potencialmente obtenida, también pueden dar como resultado una mejor biodisponibilidad de la forma amorfa de una sustancia comparado con su forma cristalina. La misma cantidad de fármaco de esta manera puede ser absorbida por un paciente obteniendo una dosis más baja de un fármaco dado. Esto reduce el riesgo de efectos laterales locales en los pacientes, causados por materiales no absorbidos y también tiene un efecto sobre el ahorro de costos.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere en especial a principios de formulación que estabilizan la forma amorfa de mesilato de Imatinib. El principio de formulación de acuerdo con la presente invención especialmente se selecciona de dispersiones sólidas, complejos de ciclodextrina, y co-molienda con excipientes seleccionados. Los principios de formulación descritos aquí pueden ser utilizados como materiales de partida para la fabricación de composiciones farmacéuticas, tales como tabletas, suspensiones, polvos, sacos, cápsulas o supositorios, comprendiendo el mesilato de Imatinib amorfo. Dependiendo de la composición específica utilizada, estas composiciones pueden ser, por ejemplo, aplicadas en forma oral, rectal, vaginal, o a través de inhalación.

25

33

1. Dispersiones Sólidas

Las dispersiones sólidas de la presente invención comprenden mesilato de Imatinib amorfo y por lo menos un excipiente adicional seleccionado de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, glicoles polietilénicos de varios pesos moleculares, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/óxido de polietileno y polimetacrilatos. Ejemplos representativos de derivados de celulosa incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (HC), acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), carboximetilcelulosa (CMEC). Otros excipientes adecuados en formulaciones de dispersión sólida incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico (PVA) y sus copolímeros con PVP o con otros polímeros, poliacrilatos, urea, quitosán y glutamato de quitosán, sorbitol u otros polioles tales como manitol.

Opcionalmente, las dispersiones sólidas comprenden además por lo menos un agente tensoactivo tal como dodecil sulfato de sodio (SDS), ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán tales como Twee®80, sales biliares tales como desoxicolato de sodio, mono-ésteres de polioxietileno de un ácido graso saturado tal como Solutol® HS 15, ésteres de ácido succínico de glicol polietilénico de tocoferilo solubles en agua tales como Vitamina E TPGS.

Las dispersiones sólidas pueden contener mesilato de Imatinib amorfo en una cantidad en peso de la composición de

34

aproximadamente 0.01% a aproximadamente 80%; por ejemplo, en una cantidad en peso de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 80%, de 0.1% a aproximadamente 70%, tal como de 1% a 60%, por ejemplo, 20%, 30%, 40%, 50%, o 60%. El excipiente polimérico
5 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a 99.99% en peso de la composición. Cuando un agente tensoactivo está presente, generalmente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 30%, por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso, por ejemplo,
10 de 1% a 15% en peso, tal como de 5% a 15% en peso de la composición.

En una modalidad de la invención, el derivado de celulosa se selecciona de hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-
15 AS). La dispersión sólida en dicho caso comprende de preferencia entre 50 y 90% en peso del derivado de celulosa y de 10 a 50% en peso de mesilato de Imatinib.

Si se emplea polivinilpirrolidona como un excipiente adicional en la dispersión sólida, la dispersión sólida de preferencia
20 comprende de entre 50 y 90% en peso de polivinilpirrolidona y de 10 a 50% en peso de mesilato de Imatinib amorfo.

Los glicoles polietilénicos adecuados son especialmente Glicol polietilénico 8000 y Glicol polietilénico 6000. La dispersión sólida de preferencia comprende de entre 50 y 90% en peso de un glicol
25 polietilénico y de 10 a 50% en peso de mesilato de Imatinib amorfo.

Un copolímero de bloque de polietileno-/polipropileno-/óxido de polietileno es en particular Pluronic F68. La dispersión sólida de preferencia comprende de entre 50 y 90% en peso de un copolímero de bloque de polietileno-/polipropileno-/óxido de polietileno y de 10 a 50% en peso de mesilato de Imatinib amorfo.

Los polimetacrilatos adecuados son Eudragit®L-100-55 y Eudragit®E-100 para la presente invención. La dispersión sólida de preferencia comprende de entre 50 y 90% en peso de un polimetacrilato y de 10 a 50% en peso de mesilato de Imatinib amorfo.

Opcionalmente, se pueden agregar agentes tensoactivos a la dispersión sólida. En tal caso, típicamente de 1 a 10% en peso, de preferencia de 2 a 4% en peso del excipiente antes mencionado es reemplazado por un agente tensoactivo.

En una modalidad preferida de la invención, las composiciones de dispersión sólida se preparan a través de extrusión bajo fusión.

2. Complejos de Ciclodextrina

Los complejos de mesilato de Imatinib de ciclodextrina siendo útiles principio de formulación de acuerdo con la presente invención comprenden mesilato de Imatinib amorfo, por lo menos una ciclodextrina tal como, por ejemplo, una β -ciclodextrina o una α -ciclodextrina, y opcionalmente por lo menos un excipiente adicional. Ejemplos de β -ciclodextrinas adecuadas incluyen metil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina,

20

glicosil- β -ciclodextrina, maltosil- β -ciclodextrina, sulfo- β -ciclodextrina, sulfo-alquiléteres de β -ciclodextrina, por ejemplo, sulfo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-éteres. Ejemplos de α -ciclodextrina incluyen glucosil- α -ciclodextrina y maltosil- α -ciclodextrina.

Los complejos de mesilato de Imatinib de ciclodextrina de preferencia comprenden de entre 10 a 30% en peso de mesilato de Imatinib amorfo.

Si no se agrega ningún excipiente, los complejos de mesilato de Imatinib de ciclodextrina de preferencia comprenden de entre 70 a 90% en peso de la ciclodextrina.

En una modalidad de la presente invención, la ciclodextrina se selecciona de β -ciclodextrina e hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Preferiblemente por lo menos un excipiente adicional se selecciona de polivinilpirrolidona, por ejemplo, PVPK30, derivados de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), y agentes tensoactivos, por ejemplo, Solutol HS 15 o vitamina E TPGS.

20

3. Co-molienda con excipientes

En una modalidad de la presente invención, el principio de formulación para estabilizar mesilato de Imatinib amorfo es la co-molienda con excipientes seleccionados. En dicha modalidad, el mesilato de Imatinib amorfo puede ser co-molido en seco o co-molido

25

a3

en húmedo con los excipientes agregados.

Para la co-molienda en seco, el excipiente agregado puede ser seleccionado de polivinilpirrolidona, por ejemplo, PVPK30, derivados de celulosa, tal como, pero no limitándose a, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPMC-P), metilcelulosa (MC), glicoles polietilénicos, y sílices y silicatos de metal alcalino, por ejemplo, sílices ahumadas, sílices precipitadas, sílices de calcio, tales como Zeopharm®600, o aluminosilicatos de magnesio, tales como Neusilin US2.

Los principios de formulación obtenido a través de co-molienda preferiblemente comprenden de entre 10 a 50%, muy preferiblemente de 30 a 50% en peso de mesilato de Imatinib amorfo.

Una composición de excipiente de mesilato de Imatinib co-molido en húmedo se obtiene co-moliendo mesilato de Imatinib amorfo con los otros excipientes en un solvente adecuado, de preferencia triglicéridos de ácido graso de cadena media, tales como aquellos conocidos y comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales de Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee®M 5F, Miglyol®812, Mazol®, Sefsol®. Especialmente el más preferido es Miglyol®812, un aceite de coco fraccionado. Los otros excipientes pueden ser especialmente copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/óxido de polietileno, en particular Pluronic F68 y, opcionalmente, una pequeña cantidad de un agente tensoactivo, por

23

ejemplo, dodecil sulfato de sodio (SDS).

Una composición de excipiente de mesilato de Imatinib co-molido en húmedo se obtiene co-moliendo mesilato de Imatinib amorfo con los otros excipientes en un solvente adecuado. Los solventes adecuados representativos incluyen, pero no se limitan a, aceites farmacéuticamente aceptables, de preferencia con un componente insaturado tal como un aceite vegetal; monoglicéridos de ácidos grasos de cadena media, tal como Imwitor® 308 o Capmul MCM C8; triglicéridos de ácido graso de cadena media tales como aquellos conocidos y comercialmente disponibles bajo los nombres comerciales de Acomed®, Myritol®, Captex®, Neobee®M 5 F, Miglyol®812, Mazol®, Sefsol®860; mono-di-tri-glicéridos mezclados tales como Maisine®; aceites vegetales etoxilados transesterificados tales como Labrafil® M 2125 CS; triacetato de glicerol; ésteres de ácido graso de poliglicerol tales como Plurol Oleique CC497. Los otros excipientes pueden ser seleccionados de derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, glicoles polietilénicos, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/óxido de polietileno tales como Pluronic F68, polimetacrilatos, dodecil sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán tales como Tween®80, sales biliares tales como desoxicolato de sodio, monoésteres de polioxietileno de un ácido graso saturado tal como Solutol® HS 15, ésteres de ácido succínico de glicol polietilénico de tocoferilo tales como Vitamina E TPGS. Especialmente, Pluronic F68 y opcionalmente, una pequeña cantidad

39

de una agente tensoactivo, por ejemplo, dodecil sulfato de sodio, son ejemplos de excipientes que estabilizan la forma amorfa de mesilato de Imatinib después de co-molienda en húmedo.

5 **4. Métodos para utilizar la forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib**

10 Las formas amorfas estabilizadas de mesilato de Imatinib poseen valiosas propiedades farmacológicas y, por ejemplo, pueden ser utilizadas como un agente anti-tumoral o como un agente para tratar restenosis.

La presente invención se refiere en especial a una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib en el tratamiento de una de dichas enfermedades mencionadas aquí o en la preparación de un agente farmacológico para el tratamiento para las mismas.

15 La actividad anti-proliferativa, especialmente antitumoral, de la sal de adición de ácido metansulfónico de un compuesto de la fórmula I *in vivo*, por ejemplo, se describe para el tratamiento de tumores dependientes de abl en Nature Med. 2, 561-6 (1996).

20 La invención se refiere también a un método para el tratamiento de animales de sangre caliente que padecen dichas enfermedades, especialmente leucemia, en donde una cantidad de una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib, la cual es efectiva contra la enfermedad, especialmente una cantidad con eficacia anti-proliferativa, es administrada a animales de sangre caliente con la
25 necesidad de dicho tratamiento. La invención se refiere además al

uso de una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib para la preparación de composiciones farmacéuticas para usarse en el tratamiento del cuerpo de seres humanos o animales, especialmente para el tratamiento de tumores, tales como gliomas o tumores de próstata.

En modalidades preferidas, la presente invención se refiere al uso de una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib en el tratamiento de uno de los trastornos listados a continuación:

1. GIST,
- 10 2. leucemia mieloide crónica avanzada,
3. leucemia mieloide crónica recientemente diagnosticada,
4. leucemia mieloide crónica de cromosoma positivo de Filadelfia pediátrica,
5. leucemia linfocítica aguda de cromosoma positivo de Filadelfia,
- 15 6. glioblastoma multiforme, de preferencia en combinación con hidroxiurea,
7. dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP),
8. síndrome hipereosinofílico (HES),
9. leucemia mielomonocítica crónica (CMML), y
- 20 10. fibrosis pulmonar idiopática.

Dependiendo de la especie, edad, condición del individuo, modo de administración, y la imagen clínica en cuestión, se administran dosis efectivas, por ejemplo, dosis diarias de una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib, que corresponde a

25 aproximadamente 100-2000 mg, de preferencia 200-1000 mg, en

especial 250-800 mg de mesilato de Imatinib, a animales de sangre caliente con un peso corporal de aproximadamente 70 kg. De preferencia, las dosis diarias de una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib, que corresponden a aproximadamente 400 mg o 600 mg de mesilato de Imatinib, se administran oralmente una vez al día, de preferencia junto con un alimento y vaso grande de agua (aproximadamente 200 ml). Preferiblemente, se administran dosis diarias de una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib, las cuales corresponden a aproximadamente 800 mg de mesilato de Imatinib, en la forma de dosis de 400 mg dos veces al día con los alimentos.

En una modalidad, el principio de formulación se proporciona en la forma de una cápsula, la cual es una cápsula de gelatina dura conteniendo una mezcla de polvo seco. La cubierta de la cápsula preferiblemente contiene gelatina y dióxido de titanio, así como también óxido de hierro rojo. La relación en peso de relleno de cápsula a cubierta de cápsula preferiblemente es de entre aproximadamente 100:25 y 100:50, muy preferiblemente de entre 100:30 y 100:40.

En otra modalidad, el principio de formulación se proporciona en la forma de una suspensión comprendiendo la formulación de mesilato de Imatinib amorfo estabilizado obtenida co-moliendo mesilato de Imatinib amorfo con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en un solvente adecuado.

Por consiguiente, la presente invención proporciona:

- (a) una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib,
- (b) una composición farmacéutica que comprende un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de Imatinib y el mesilato de Imatinib amorfo, opcionalmente junto con al menos un
5 excipiente farmacéuticamente aceptable, en especial en donde el principio de formulación se selecciona de dispersiones sólidas, complejos de ciclodextrina, y co-molienda con excipientes seleccionados,
- (c) una cápsula que comprende un principio de formulación que
10 estabiliza la forma amorfa de mesilato de Imatinib y el mesilato de Imatinib amorfo, opcionalmente junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual contiene una cantidad mesilato de Imatinib amorfo estabilizado, la cual corresponde a 50 mg y 200 mg de mesilato de Imatinib, y, opcionalmente, en donde la cubierta
15 contiene gelatina y/o, en donde la cubierta contiene dióxido de titanio y/o en donde la cubierta contiene óxido de hierro rojo. En dicha cápsula, la relación en peso de relleno de cápsula a cubierta de cápsula es de entre aproximadamente 100:25 y 100:50, en especial de entre 100:30 y 100:40;
- 20 (d) una tableta que comprende un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de Imatinib y el mesilato de Imatinib amorfo, opcionalmente junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en particular comprendiendo una cantidad de mesilato de Imatinib amorfo estabilizado que
25 corresponde a 100 mg, 400 mg ó 800 mg de mesilato de Imatinib;

JB

(e) una suspensión que comprende una formulación co-molida en húmedo que estabiliza la forma amorfa de mesilato de Imatinib y el mesilato de Imatinib amorfo, opcionalmente junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en un solvente
5 adecuado, en particular comprendiendo una cantidad de mesilato de Imatinib amorfo estabilizado que corresponde a 100 mg, 400 mg ó 800 mg de mesilato de Imatinib;

(f) el uso de una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una
10 enfermedad seleccionada de GIST metastático, inoperable, leucemia mieloide crónica avanzada, leucemia mieloide crónica recientemente diagnosticada, leucemia mieloide crónica de cromosoma positivo de Filadelfia pediátrica, leucemia linfocítica aguda de cromosoma positivo de Filadelfia (ALL), glioblastoma multiforme,
15 dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), síndrome hipereosinofílico (HES), y leucemia mielomonocítica (CMML);

(g) un método para tratar una enfermedad selecciona de GIST metastático, inoperable, leucemia mieloide crónica avanzada, leucemia mieloide crónica recientemente diagnosticada, leucemia
20 mieloide crónica de cromosoma positivo de Filadelfia pediátrica, leucemia linfocítica aguda de cromosoma positivo de Filadelfia (ALL), glioblastoma multiforme, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), síndrome hipereosinofílico (HES), y leucemia mielomonocítica (CMML) en un animal de sangre caliente con la necesidad del mismo,
25 que comprende administrar, al animal, una forma amorfa estabilizada

de mesilato de Imatinib en una cantidad que es terapéuticamente efectiva contra la enfermedad respectiva; y

(h) el uso de un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de Imatinib como un intermediario para la
5 preparación de una composición farmacéutica que comprende la forma amorfa de mesilato de Imatinib.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance. Los ejemplos listados a continuación describen formulaciones en donde no se detecta ningún fármaco cristalino
10 después de 1 mes de almacenamiento a 40°C/75% RH.

EJEMPLO 1

Este Ejemplo lista composiciones de dispersión sólidas representativas de mesilato de Imatinib amorfo (Cuadro 1) y describe
15 hacer una dispersión sólida de acuerdo con la invención. Se formuló mesilato de Imatinib (forma de cristal beta) como una dispersión sólida utilizando tecnología de tamización de alta producción (HTS) como sigue. Primero se disolvió una cantidad de mesilato de Imatinib en un solvente adecuado (95% de etanol o acetona:etanol:agua
20 (50:40:10)) para proporcionar una solución de abastecimiento (25 mg/ml). Después se surtió un volumen adecuado de esta solución (40 a 200 µl) en cada cavidad de una Plataforma de Crissy de HST de una placa de 96 cavidades para suministrar la cantidad deseada de mesilato de Imatinib (1 a 5 mg) a cada cavidad. El solvente después
25 se evaporó a sequedad. Una cantidad de cada excipiente se disolvió

US

o suspendió en un solvente adecuado (95% de etanol o acetona:etanol:agua (50:40:10)) para proporcionar una solución de abastecimiento (25 mg/ml). Después, un volumen adecuado de la solución de abastecimiento del excipiente (40 a 360 µL) se agregó a
5 cada cavidad conteniendo una cantidad de mesilato de Imatinib. Los contenidos de cada cavidad se mezclaron y el solvente se evaporó a sequedad. La placa de 96 cavidades se escaneó utilizando difracción de polvo de rayos X (XRPD) para verificar la presencia de un caldo de mesilato de Imatinib cristalino antes y después de
10 almacenamiento durante 1 mes a 40°C/75% RH.

15

20

25

lb

CUADRO 1 – Composiciones de dispersión sólidas representativas de mesilato de Imatinib amorfo preparadas a través del método de evaporación de solvente

5	Mesilato de Imatinib (%/P)	Tipo de Excipiente	Excipiente (%/P)	Composición de Solvente
	Derivados de Celulosa			
	10	hidroxipropilcelulosa (HPC)	90	95% Etanol
	50	HPC	50	95% Etanol
	10	hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	90	Acetona:etanol: agua (50:40:10)
10	50	HPMC	50	Acetona:etanol: agua (50:40:10)
	10	hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMC-AS)	90	95% Etanol
	50	HPMC-AS	50	95% Etanol
	Polivinilpirrolidona			
	10	Polivinilpirrolidona (PVPK30)	90	95% Etanol
	50	PVPK30	50	95% Etanol
	Glicoles Polietilénicos			
	10	Glicol polietilénico 6000 (PEG6000)	90	95% Etanol
	50	PEG6000	50	95% Etanol
15	10	Glicol polietilénico 8000 (PEG8000)	90	Acetona:etanol: agua (50:40:10)
	50	PEG8000	50	95% Etanol
	Copolímeros de bloque de Polietileno-/polipropileno-/óxido de polietileno			
	10	Pluronic F68	90	95% Etanol
	30	Pluronic F68	70	95% Etanol
	50	Pluronic F68	50	Acetona:etanol: agua (50:40:10)
	Polimetacrilatos			
	10	Eudragit®E-100	90	95% Etanol
	30	Eudragit®E-100	70	95% Etanol
20	10	Eudragit®L-100-55	90	95% Etanol
	30	Eudragit®L-100-55	70	95% Etanol
	Composiciones que comprenden polímeros de cada clase y un agente tensoactivo			
	10	HPC / vitamina E TPGS	48 / 2	95% Etanol
	10	HPC / Solutol HS 15	48 / 2	95% Etanol
	10	HPMC / vitamina E TPGS	48 / 2	95% Etanol
	10	HPMC / Solutol HS 15	48 / 2	95% Etanol
	10	HPMC-AS / vitamina E TPGS	48 / 2	95% Etanol
	10	HPMC-AS / Solutol HS 15	48 / 2	95% Etanol
	10	PVPK30 / vitamina E TPGS	48 / 2	95% Etanol
	10	PVPK30 / Solutol HS 15	48 / 2	95% Etanol
25	10	PEG6000 / vitamina E TPGS	48 / 2	95% Etanol
	10	PEG8000 / vitamina E TPGS	48 / 2	95% Etanol

Handwritten signature or initials.

10	Pluronic F68 / vitamina E TPGS	48 / 2	95% Etanol
10	Pluronic F68 / Solutol HS 15	48 / 2	95% Etanol
10	Eudragit®E-100 / vitamina E TPGS	48 / 2	95% Etanol
10	Eudragit®E-100 / Solutol HS 15	48 / 2	95% Etanol
10	Eudragit®L-100-55 / vitamina E TPGS	48 / 2	95% Etanol
10	Eudragit®L-100-55 / Solutol HS 15	48 / 2	95% Etanol

5

EJEMPLO 2

Este Ejemplo lista composiciones representativas de complejos de ciclodextrina - mesilato de Imatinib (Cuadro 2) e ilustra cómo hacer la composición de acuerdo con la invención. Los complejos de ciclodextrina - mesilato de Imatinib se prepararon utilizando la tecnología de HTS siguiendo las instrucciones descritas en el Ejemplo 1 con modificaciones menores como sigue. Una cantidad de mesilato de Imatinib, de cada ciclodextrina, y de cada excipiente adicional se disolvió en etanol al 95% para producir soluciones de abastecimiento individuales de cada componente. Después, un volumen adecuado de la solución de abastecimiento de mesilato de Imatinib se agregó a cada cavidad, seguido por evaporación a sequedad, para producir la cantidad deseada de mesilato de Imatinib en cada cavidad. Un volumen adecuado de la solución de abastecimiento de ciclodextrina (β -ciclodextrina o hidroxipropil- β -ciclodextrina) y una solución de abastecimiento de excipiente adicional (si está presenta en la formulación) se agregaron a cada cavidad, seguido por evaporación a sequedad. La placa de 96 cavidades se escaneó utilizando XRPD para verificar la presencia de caldo de mesilato de Imatinib cristalino tanto antes como después

48

del almacenamiento durante 1 mes a 40°C/75% RH.

CUADRO 2 – Composiciones representativas de complejos de ciclodextrina - mesilato de Imatinib

5

10

Mesilato de Imatinib (%/P)	β-ciclo-dextrina (%/P)	Hidroxipropil-β-ciclodextrina (%/P)	Excipientes adicionales	Excipiente Adicional (%/P)
10	90	0	-	-
30	70	0	-	-
10	45	0	PVPK30	45
30	25	0	PVPK30	25
10	45	0	HPMC	45
30	25	0	HPMC	25
10	0	90	-	-
30	0	70	-	-
10	0	45	HPMC	45
30	0	25	HPMC	25
10	0	80	Vitamina E TPGS	10
30	0	60	Vitamina E TPGS	10

15 EJEMPLO 3

Este Ejemplo lista composiciones de mesilato de Imatinib – excipiente co-molidas en seco (Cuadro 3) e ilustra cómo hacer la composición de acuerdo con la invención. El mesilato de Imatinib (forma amorfa) se co-molió con excipientes en el estado seco. Una mezcla (2.5 g de cantidad total) de mesilato de Imatinib y excipiente se combinó con perlas de circona (5 g, 3 mm de diámetro) durante 10 minutos en una túbula de banca superior antes de iniciar el experimento de molienda. Una cantidad adecuada de la mezcla de mesilato de Imatinib/excipiente/perlas de circona (3.75 g) después se transfirió al vaso de molienda de un molino de vibración, y se

20

25

24

molió durante 2 horas a temperatura ambiente y 1000 rpm. El polvo final se analizó a través de XRPD antes y después de almacenamiento durante 1 mes a 40°C/75% RH.

5 CUADRO 3 – Composiciones representativas de mesilato de Imatinib – excipientes co-molidas en seco

	Mesilato de Imatinib (%/P)	Tipo de Excipiente	Excipiente (%/P)
10	30	HPMC	70
	30	PVPK30	70
	50	PVPK30	50
	30	Silicato de calcio precipitado (Zeopharm®600)	70

EJEMPLO 4

Este Ejemplo ilustra una composición de mesilato de Imatinib –
15 excipiente co-molida en seco e ilustra cómo hacer la composición de acuerdo con la invención. Se co-molió mesilato de Imatinib (forma amorfa) con excipiente en aceite de coco fraccionado (Miglyoil 812®) como sigue. Los siguientes excipientes se agregaron a un recipiente de vidrio conteniendo 80 g de Miglyoil 812®:

- 20 1.92 g de Pluronic F-68
0.08 g de dodecil sulfato de sodio (SDS)

La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente con un mezclador propulsor convencional hasta que se obtuvo una suspensión homogénea de los excipientes. Subsecuentemente, se
25 agregaron 2 g de mesilato de Imatinib a la suspensión, seguido por

50

agitación hasta que se obtuvo una dispersión homogénea. La suspensión resultante después se transfirió al recipiente de vidrio de un molino DYNO-MILL y se agregaron 170 g de perlas de vidrio (0.75 – 1 mm). La molienda se procesó durante 6 horas bajo las siguientes condiciones de operación: velocidad de agitador 3200 rpm, enfriamiento de camisa con agua. El producto co-molido final se analizó a través de XRPD tanto antes como después de almacenamiento durante 1 mes a 40°C/75% RH.

10 EJEMPLO 5

Este Ejemplo lista composiciones de dispersión sólidas representativas de mesilato de Imatinib amorfo (Cuadro 4) preparadas a través de extrusión bajo fusión, e ilustra cómo hacer la composición de acuerdo con la invención.

15 Se mezcló mesilato de Imatinib (forma amorfa) con excipientes como sigue. Se preparó una mezcla comprendiendo 50 % en peso de mesilato de Imatinib y 50 % en peso de excipiente (listado en el Cuadro 4) en un mortero y triturador antes de iniciar el experimento de extrusión. La mezcla después se transfirió al recipiente de extrusión de un extrusor de mini laboratorio de Haake, y se procesó durante x horas a 165°C y 170°C para Eudragit L100-55 y PVPK30, respectivamente. El producto extruído final se hizo polvo utilizando un mortero y triturador y se analizó a través de XRPD y DSC tanto antes como después de almacenamiento durante 1 mes y 4 meses a 20 40°C/75% RH.
25

51

CUADRO 4 – Composiciones representativas de dispersión sólidas de mesilato de Imatinib preparadas a través de extrusión por fusión

	Mesilato de Imatinib (%/P)	Tipo de Excipiente	Excipiente (%/P)
5	50	PVPK30	50
	50	Eudragit L100-55	50

10

15

20

25

SV

REIVINDICACIONES

- 1.- Una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib.
- 2.- Una composición farmacéutica que comprende un
5 principio de formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de Imatinib y mesilato de Imatinib amorfo, opcionalmente junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 3.- La composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 2, en donde el principio de formulación se selecciona
10 de dispersiones sólidas, complejos de ciclodextrina, y co-molienda con excipientes seleccionados.
- 4.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 3, en donde el principio de formulación es una
dispersión sólida.
- 15 5.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 3, en donde el principio de formulación es un complejo de ciclodextrina.
- 6.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 2 a 5, la cual es una cápsula.
- 20 7.- La cápsula de acuerdo con la reivindicación 6, la cual
contiene entre una cantidad de mesilato de Imatinib amorfo
estabilizado que corresponde a 50 mg y 200 mg de mesilato de
Imatinib.
- 8.- La cápsula de acuerdo con la reivindicación 7, en donde
25 la cubierta contiene gelatina.

3

9.- La cápsula de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cubierta contiene dióxido de titanio.

10.- La cápsula de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cubierta contiene óxido de hierro rojo.

5 11.- La cápsula de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la relación de peso de relleno de cápsula a cubierta de cápsula es de entre aproximadamente 100:25 y 100:50.

10 12.- La cápsula de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la relación de peso de relleno de cápsula a cubierta de cápsula es de entre 100:30 y 100:40.

13.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, la cual es una tableta.

15 14.- La tableta de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende una cantidad de mesilato de Imatinib amorfo estabilizado, la cual corresponde a 100 mg, 400 mg u 800 mg de mesilato de Imatinib.

20 15. El uso de una forma amorfa estabilizada de mesilato de Imatinib de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de GIST metastático, inoperable, leucemia mieloide crónica avanzada, leucemia mieloide crónica recientemente diagnosticada, leucemia mieloide crónica de cromosoma positivo de Filadelfia pediátrica, leucemia linfocítica aguda de cromosoma positivo de Filadelfia (ALL), glioblastoma multiforme, dermatofibrosarcoma
25 protuberans (DFSP), síndrome hipereosinofílico (HES), y leucemia

sl

mielomonocítica (CMML);

16.- Un método para tratar una enfermedad seleccionada de
GIST metastático, inoperable, leucemia mieloide crónica avanzada,
leucemia mieloide crónica recientemente diagnosticada, leucemia
5 mieloide crónica de cromosoma positivo de Filadelfia pediátrica,
leucemia linfocítica aguda de cromosoma positivo de Filadelfia (ALL),
glioblastoma multiforme, dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP),
síndrome hipereosinofílico (HES), y leucemia mielomonocítica
(CMML) en un animal de sangre caliente con la necesidad del mismo,
10 que comprende administrar, al animal, una forma amorfa estabilizada
de mesilato de Imatinib de acuerdo con la reivindicación 1, en una
cantidad que es terapéuticamente efectiva contra la enfermedad
respectiva.

17. El uso de un principio de formulación que estabiliza la
15 forma amorfa de mesilato de Imatinib como un intermediario para la
preparación de una composición farmacéutica que comprende la
forma amorfa de mesilato de Imatinib.

20

25

RESUMEN

La invención se refiere a la forma amorfa estabilizada de la sal de adición de ácido metansulfónico de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-
5 N-[4-metil-3-(4-(piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida, composiciones farmacéuticas tales como cápsulas o tabletas que contienen esta forma, el uso de dicha forma en métodos de diagnóstico o, preferiblemente, para el tratamiento terapéutico de animales de sangre caliente, especialmente seres humanos, y al uso
10 de principio de formulación estabilizando la forma amorfa de mesilato de Imatinib como un intermediario para la preparación de composiciones farmacéuticas.

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/065838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/506 A61K9/16 A61P35/02

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 A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/106326 A (HETERO DRUGS LTD [IN]; PARTHASARADHI REDDY BANDI [IN]; RATHNAKAR REDDY) 9 December 2004 (2004-12-09)	1
Y	page 2, line 1-5; examples 6-8	1-17
X	US 2006/275372 A1 (JENKINS SCOTT [US] ET AL) 7 December 2006 (2006-12-07)	1, 2, 15, 16
X	WO 2006/121941 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; VASANTHAVADA MADHAV [US];) 16 November 2006 (2006-11-16)	1-4, 13, 15, 16
	examples 1-7	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2008

Date of mailing of the international search report

08/08/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, Markus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/065838

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BENI ET AL: "Cyclodextrin/imatinib complexation: Binding mode and charge dependent stabilities" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 30, no. 2, 26 January 2007 (2007-01-26), pages 167-174, XP005738249 ISSN: 0928-0987 paragraph entitled "4. Conclusion"	1-17
Y	LEUNER C ET AL: "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 50, no. 1, 3 July 2000 (2000-07-03), pages 47-60, XP004257179 ISSN: 0939-6411 page 50-57, paragraph entitled "3. Formulation of solid solutions"	1-17
Y	DOELKER E: "MODIFICATIONS CRISTALLINES ET TRANSFORMATIONS POLYMORPHES AU COURS DES OPERATIONS GALENIQUES CRYSTALLINE MODIFICATIONS AND POLYMORPHISM CHANGES DURING DRUG MANUFACTURE" ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANCAISES, MASSON, PARIS, FR, vol. 60, no. 3, 2002, pages 161-176, XP009003219 ISSN: 0003-4509 page 164-166, paragraph entitled "Broyage, trituration"	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/065838

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004106326 A	09-12-2004	AU 2003237596 A1 TR 200504337 T1 US 2005234069 A1	21-01-2005 21-12-2006 20-10-2005
US 2006275372 A1	07-12-2006	NONE	
WO 2006121941 A	16-11-2006	AR 054114 A1 AU 2006244359 A1 CA 2606602 A1 CN 101175483 A EP 1888040 A2 KR 20080007249 A	06-06-2007 16-11-2006 16-11-2006 07-05-2008 20-02-2008 17-01-2008



No. 09-139945-00000-0000

Fecha: 2009-12-07 16:32:26

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 58

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE 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 PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 139945
	Solicitud internacional	PCT/US2008/065838
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1310

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

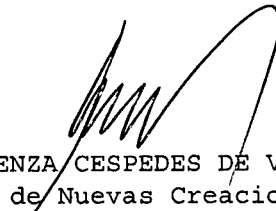
Continúa en la página siguiente...



BICENTENARIO 2018
CINCUENTA AÑOS DE INDEPENDENCIA

Radicación No.: 9 139945


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 FEB. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

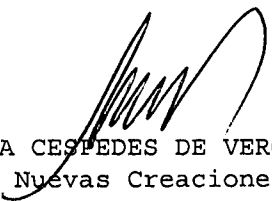
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 139945
	Solicitud internacional	PCT/US2008/065838
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1311

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESTEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 FEB. 2010
adpall