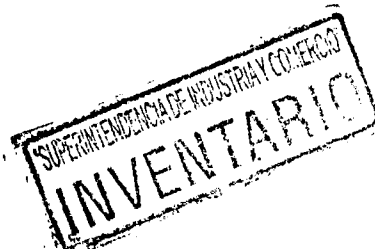


Q7
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



PCR



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

ENTRADA A FEE NACIONAL
10-11475

54. TITULO

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE, QUE COMPRENDE UNA SAL
DE VINFLUNDA HIDROSOLUBLE

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

PIERRE FABRE MEDICAMENT

DOMICILIO

BOULOGNE-BILLANCOURT, FRANCIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.

11-02-2010

PLB

PETITORIO

AS: 112.888



Esc

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011475-00000-0000

Fecha: 2010-02-03 17:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE	Nombre: PIERRE FABRE MEDICAMENT Dirección: 45, place Abel Gance F-92100 Boulogne-billancourt, FR Nacionalidad o Domicilio: Francia Lugar de Constitución: Francia Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Calle 70A #4 - 41, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80.410.337</u> TP <u>57492</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Bruno PAILLARD, Jean-Louis AVAN, Joël BOUGARET. Dirección: 4E Allée Chantecaille F-31670 Labège, FR; Les 4 Moulins 24 avenue de Verdun F-31290 Villefrance de Lauragais, FR; Le Moulin de Souleilla F-31460 Francarville, FR (respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Francia		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2008/058893</u>		Fecha <u>09.07.2008</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 2009/007388 A1</u>		Fecha <u>15.01.2009</u>	
6 Título (54): <u>COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE, QUE COMPRENDE UNA SAL DE VINFLUNINA HIDROSOLUBLE</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>A61K 31/475, A61P 35/00, A61K 9/20</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	FR	11.07.2007	07/56421
	US	06.09.2007	60/970,334
SI ☐ NO ☒			
9 Comprobante de pago No. <u>10-1.261; 10-2.222; 10-2.167; 10-2.168</u> Fecha <u>29-01-2010</u>			

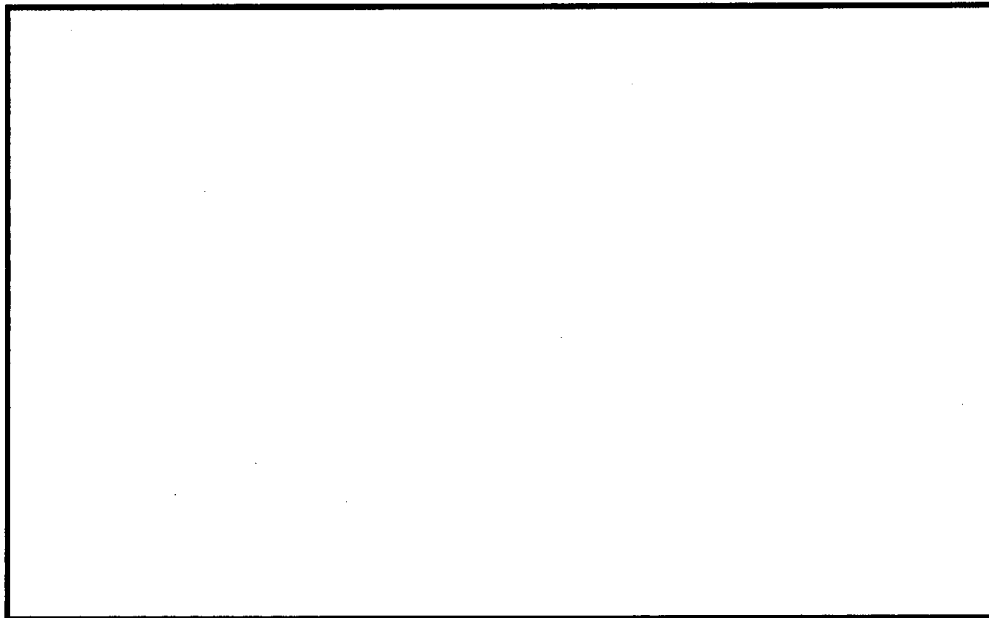
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 554.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ 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 de 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 12x12.
- ☐ 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: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales. \$.000 (14*\$26.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3
112 888

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011475- -00000-0000

Fecha: 2010-02-03 17:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1,261
FECHA : ENERO 6 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946402	06/01/2010	98,466,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

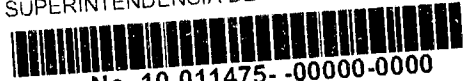
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 2.222
FECHA : ENERO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011475- -00000-0000

Fecha: 2010-02-03 17:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80662330	07/01/2010	9.849,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR	260.000.00
		TOTAL :	\$ 260.000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

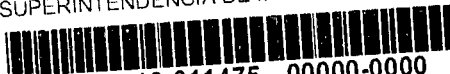
✓
112 888

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 2.167
FECHA : ENERO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011475-00000-0000

Fecha: 2010-02-03 17:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80662330	07/01/2010	9.849.600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#D ANTR	52.000.00
		TOTAL :	\$ 52.000.00

SON: CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

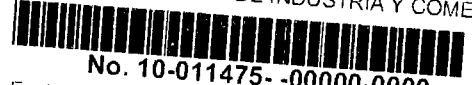
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6
112 888

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011475-00000-0000

Fecha: 2010-02-03 17:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 54

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 2,168
FECHA : ENERO 8 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80662330	07/01/2010	9.849,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR	52.000.00
		TOTAL :	\$ 52.000.00

SON: CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

112-888
7

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/007388 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/475 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/053893

(22) International Filing Date: 9 July 2008 (09.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07/56421 11 July 2007 (11.07.2007) FR
60/970,334 6 September 2007 (06.09.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PIERRE
FABRE MEDICAMENT [FR/FR]**; 45, place Abel Gance,
F-92100 Boulogne-billancourt (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PAILLARD, Bruno**
[FR/FR]; 4E Allée Chantecaille, F-31670 Labège (FR).
AVAN, Jean, Louis [FR/FR]; Les 4 Moulins 24 avenue
de Verdun, F-31290 Villefrance De Lauragais (FR).
BOUGARET, Joël [FR/FR]; Le Moulin de Souleilla,
F-31460 Francarville (FR).

(74) Agent: **WARCOIN, AHNER, TEXIER, LE
FORESTIER, CALLON DE LAMARCK, COLLIN,
TETAZ-Cabinet Regimbeau**; 20, rue de Chazelles,
F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA,
CH, CI, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GE, GD, GH, GI, GM, GT, HN, HP, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, LA, LC, LE,
LF, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
PR, PS, PU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, FZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GE, 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, MP, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

(54) Title: STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A HYDROCOLUBLE VINFLUNINE SALT

(57) Abstract: Stable pharmaceutical composition consisting of a hydrocoluble vinflunine salt and at least one diluent and one lubricant, said composition being in the form of a solid intended for oral administration. The hydrocoluble vinflunine salt is preferably Vinflunine diarsite. The pharmaceutical composition is advantageously in the form of a capsule or tablet. The invention also concerns a method of treating cancer pathology comprising the oral administration of the pharmaceutical composition of the invention.



WO 2009/007388 A1

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de enero de 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/007388 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/475 (2006.01); A61K 9/48 (2006.01);
A61K 9/20 (2006.01); A61P 35/00 (2006.01)
- (21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/EP2008/058593
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
09 de Julio de 2008 (09.07.2008)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad:
07/56421 11 de julio de 2007 (11.07.2007) FR
60/970,334 06 de septiembre de 2007 (06.09.2007) EU
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados
menos los Estados Unidos): PIERRE FABRE
MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance F-
92100 Boulogne-billancourt (FR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados
Unidos): PAILLARD, Bruno [FR/FR]; 4E Allée
Chantecaille F-31670 Labège (FR). AVAN, Jean-
Louis [FR/FR]; Les 4 Moulins 24 avenue de Verdun
F-31290 Villefrance de Lauragais (FR).
BOUGARET, Joël [FR/FR]; Le Moulin de Souleilla
F-31460 Francarville (FR).
- (74) Agente: WARCOIN, AHNER, TEXIER, LE
FORESTIER, CALLON DE LAMARCK, COLLIN,
TETAZ-Cabinet Regimbeau; 20, rue de Chazelles
F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

- (81) Estados Designados (a menos que se indique lo
contrario, para todo tipo de protección nacional
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BE, BG,
BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EG, 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, LF, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, PQ, PS, PU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique lo
contrario, para todo tipo de protección regional
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM,
AZ, BY, EG, FI, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MP, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- según los derechos del solicitante para solicitar y otorgárcele una patente (Regla 4.17(ii))
- según los derechos del solicitante para reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))
- del inventor (Regla 4.17(iv))

Publicado:

- con el informe internacional de búsqueda

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE, QUE COMPRENDE UNA SAL DE VINFLUNINA HIDROSOLUBLE

(57) Resumen: Composición farmacéutica estable que consiste de una sal de vinflunina hidrosoluble y al menos un diluyente y un lubricante, la composición está en la forma de un sólido pretendido para administración oral. La sal vinflunina hidrosoluble de preferencia es ditartrato de Vinflunina. La composición farmacéutica ventajosamente está en la forma de una cápsula o tableta. La invención también se refiere a un método para tratar patología de cáncer que comprende la administración oral de la composición farmacéutica de la invención.

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE, QUE COMPRENDE UNA SAL
DE VINFLUNINA HIDROSOLUBLE**

La invención se refiere a formas farmacéuticas sólidas y estables de derivados hidrosolubles de Vinca alcaloides, y más particularmente a derivados de vinflunina, es decir ditartrato de vinflunina, que se pretenden para administración oral.

La quimioterapia anti-cáncer se desarrolló inicialmente utilizando los métodos intravenosos. Los argumentos a favor de esta ruta de administración son:

- menor toxicidad gastrointestinal,
- total biodisponibilidad, así como
- variaciones de exposición inter- e intra-paciente potencialmente menores que por la ruta oral.

Sin embargo, la ruta intravenosa tiene una cantidad de serias desventajas que limitan su uso: la morbilidad de acceso a vena, complicaciones posibles de los canales de vena central (infección, trombosis), el riesgo de extravasación.

Por varios años, formas orales de quimioterapia anti-cáncer se han desarrollado cada vez más, debido al beneficio real para el paciente. Además, consideraciones fármaco-económicas, que se vuelven cada vez más importantes en la selección de estrategias terapéuticas, también llevan al desarrollo de tratamientos orales.

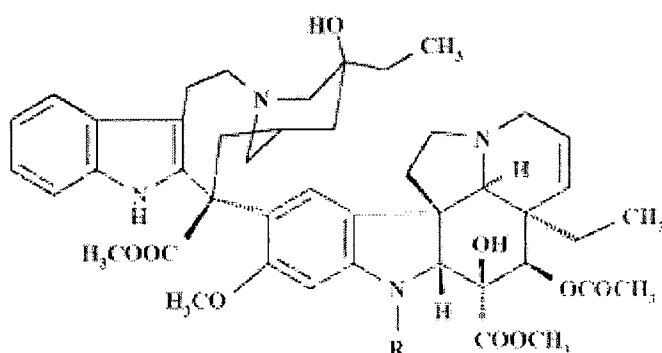
Muchos estudios exploratorios se han conducido en el uso posible de moléculas pretendidas para el tratamiento de cáncer y administración por ruta oral, ya sea que éstas sean previos ingredientes activos (por ejemplo: etopósido, ciclofosfamida e idarubicina), nuevos derivados sintéticos de fluoropirimidinas (por ejemplo: UFT, capecitabina, S-I),

derivados de platino (por ejemplo: JM-216) o Vinca alcaloides (por ejemplo: vinorelbina)

Vinflunina es un derivado indol de la familia vinblastina y vincristina.

5

10



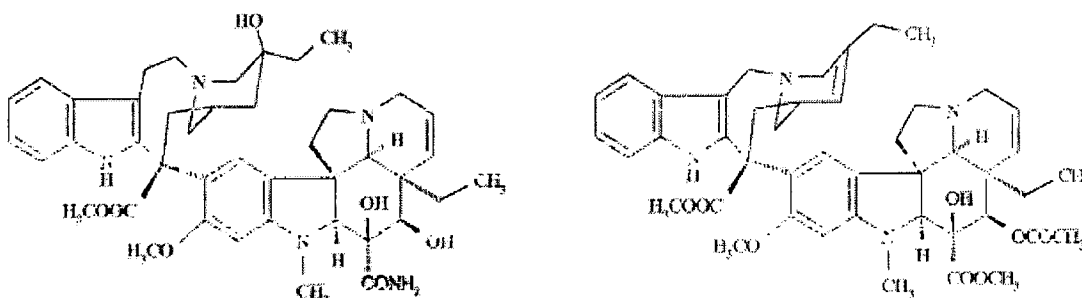
Vinblastina $R=CH_3$

Vincristina $R=CHO$

Estos compuestos son alcaloides antimitóticos, extractos de *Catharanthus roseus*, y se han empleado por muchos años en quimioterapia anti-cáncer. La dificultad para obtener estos derivados por extracción de plantas, ha llevado a varios grupos de investigación a identificar nuevas sustancias similares con las mismas propiedades y desarrollar un procedimiento para producirlas por hemisíntesis. De esta manera, se han producido vindesina y vinorelbina (Navelbina) y se venden como tratamientos para el cáncer. La característica principal de la estructura química de estos compuestos es una asociación de dos monómeros alcaloides, catarantina y vindolina.

25

30



Vindesina

Vinorelbina

En el curso del desarrollo de nuevas rutas sintéticas para producir vinorelbina, la reactividad de este compuesto en medio super-ácido llevó a la identificación de una nueva molécula 20', 20'-difluoro-3', 4'-dihidrovinorelbina, o vinflunina (WO95/03312). Los beneficios terapéuticos de este compuesto también se verificaron en el curso del mismo trabajo de investigación.

La configuración precisa de vinflunina se ha estudiado por diferentes métodos de espectroscopia ^1H -RMN y ^{13}C -RMN (Magn. Reson. Chem., 2001, 39, p. 43-48). Este estudio se realizó en ditartrato de vinflunina en solución. Sin embargo, esta sal tiene propiedades higroscópicas que limitan su estabilidad en el estado sólido y constituyen un inconveniente para la fabricación industrial. Se ha aislado en la forma de un sólido pulverulento amorfo que debe almacenarse a temperaturas negativas (inferiores a -15 grados C) y bajo una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

El manejo y almacenamiento de este compuesto por lo tanto es una cuestión delicada y cualquier forma farmacéutica que lleva a una mejora en su estabilidad física en el estado sólido, simplifica los procesos de fabricación, almacenamiento y empaque.

Actualmente hay una forma inyectable en una etapa de desarrollo avanzado (pruebas de fase III). Se ha decidido que una forma oral para la administración en casa, deberá ser desarrollada a fin de mejorar el cumplimiento del paciente con el tratamiento, que sigue de la forma inyectable y hace

posible evitar días en el hospital.

La forma sólida deberá lograr una biodisponibilidad absoluta de al menos 50%, de preferencia equivalente a la forma en solución, además de baja variabilidad inter-individuos (inferior a 30%). Este tipo de ingrediente activo de hecho tiene un intervalo terapéutico estrecho, pero que aún es substancialmente desconocido y puede variar de varias docenas a varios centenares de miligramos.

En la selección de excipientes, se ha encontrado un compromiso entre la estabilidad y biodisponibilidad del ingrediente activo. Los excipientes deben proteger a este último mientras que no constituyan un obstáculo a su dispersión y rápida disponibilidad en el cuerpo.

Aún más, el riesgo a la salud del individuo y al ambiente, debido al manejo de compuestos citotóxicos en forma de polvo a escala industrial, presenta un problema adicional que debe superarse.

El objetivo de esta invención por lo tanto es encontrar una forma farmacéutica con una vida en almacenamiento de al menos 24 meses, bajo condiciones de almacenamiento que no requieren congelamiento.

Formas orales de ditartrato de vinflunina de acuerdo con la presente invención son formas sólidas que consisten de excipientes convencionales para compresión o para cápsulas (diluyentes, aglutinantes, agentes de flujo, desintegrantes, lubricantes). De manera sorprendente, estas formas son suficientemente estables para almacenarse a 5 grados C por 24 meses en empaques sellados.

Esta invención por lo tanto hace posible el mejorar la comodidad para el paciente, ya que las formas orales de

las cápsulas y tabletas de acuerdo con la invención, permiten que se tome el medicamento en casa.

Aún más, formas orales sólidas tales como cápsulas o tabletas reducen los costos de producción comparados con tecnologías que requieren que el ingrediente activo se mantenga en solución o en dispersión dentro de la forma farmacéutica (por ejemplo una cápsula suave).

Las formas orales de acuerdo con la invención son formas sólidas elaboradas a partir de mezclas de una sal vinflunina hidrosoluble, ventajosamente ditartrato de vinflunina y excipientes. Consisten de al menos un diluyente y un lubricante y pueden obtenerse mediante varios procesos de fabricación. Estos son procesos industriales convencionales para la fabricación de formas sólidas, conocidas para el profesional y por lo tanto perfectamente adecuadas para procesamiento industrial.

Los procesos de fabricación para las composiciones de acuerdo con la invención pueden consistir de una mezcla seca de varios compuestos, seguida por distribución en cápsulas o compresión con una etapa de revestimiento de tableta final.

De esta manera, en el caso de su producción por mezclado en seco directo, el ingrediente activo en una primera fase, se mezcla con el o los diluyentes, opcionalmente el desintegrante, así como el agente de flujo, en un mezclador estándar de la industria farmacéutica, tal como un mezclador de tambor giratorio. Esta pre-mezcla se agita a temperatura ambiente por aproximadamente diez minutos hasta que se obtiene en una mezcla homogénea. Subsecuentemente, el lubricante se agrega al mezclador antes

de proceder con lubricación mediante agitación continua por aproximadamente 5 a 10 adicionales minutos. La mezcla así obtenida puede emplearse para llenar cápsulas de gelatina con equipo adecuado de la industria farmacéutica. En forma
5 alterna, la mezcla también puede comprimirse en una prensa a fin de obtener tabletas. En este ultimo caso, las tabletas obtenidas pueden someterse ventajosamente a una etapa de revestimiento con película.

Mezclas también pueden granularse por una ruta
10 húmeda o seca antes de la etapa de lubricación, y después distribuirse en cápsulas o tabletas en la misma forma que con anterioridad antes de revestirse finalmente.

En el caso de fabricación por granulación en húmedo, el ingrediente activo inicialmente se mezcla cuidadosamente con el diluyente y aglutinante mediante un
15 mezclador convencional comúnmente empleado en la industria farmacéutica. Ventajosamente, este mezclado se lleva a cabo mediante un mezclador-granulador-secador, a fin de evitar el manejo del producto en varios equipos, en vista de la
20 naturaleza citotóxica del ingrediente activo.

La granulación como tal puede llevarse a cabo por adición de un solvente de granulación. El solvente de granulación puede ser acuoso, alcohólico o hidro-alcohólico.

En el caso de un solvente alcohólico, el etanol se
25 prefiere como el solvente alcohólico y en el caso de un solvente hidro-alcohólico, se emplea una mezcla de agua/etanol en la proporción en peso entre 60/40 y 40/60 y más particularmente 50/50. A fin de asegurar máxima estabilidad del ingrediente activo tanto durante la etapa de
30 granulación como durante el almacenamiento, se prefiere un

solvente acuoso, particularmente agua.

La proporción en peso del solvente de granulación a la cantidad en mezcla a granularse, deberá estar entre 10 y 25%, de preferencia entre 15 y 22%. La mezcla humidificada de esta manera se combina y mezcla a fin de llevar a cabo la granulación, es decir aglomeración de los ingredientes en la forma de gránulos.

La mezcla granulada entonces se somete a una etapa de secado, a fin de obtener el gránulo seco, es decir con humedad en el orden de aquel correspondiente a la mezcla antes de granulación. El secado puede llevarse a cabo dentro del mezclador-granulador-secador al vacío, a fin de evitar temperaturas excesivamente altas que dañan la estabilidad del ingrediente activo. En forma alterna, la mezcla granulada puede secarse en un horno colocado al vacío, con uso posible de un lecho de aire fluidizado.

En una forma particular de implementación del procedimiento, los gránulos obtenidos se calibran a un tamaño entre 100 y 250 μm , de preferencia alrededor de 200 μm .

Una fase externa que consiste de un desintegrante y/o agente de flujo, puede agregarse a estos gránulos obtenidos por ruta húmeda. Estos constituyentes se mezclan íntimamente en un mezclador tal como un mezclador giratorio.

El lubricante después se agrega al mezclador a fin de obtener gránulos lubricados. Los gránulos lubricados pueden ponerse en cápsulas o compactarse en una prensa de tabletas o tableteadora, utilizando técnicas conocidas por aquellos con destreza en la especialidad.

En el caso de fabricación por granulación en seco, el ingrediente activo se mezcla íntimamente con el diluyente,

posiblemente con la adición de un aglutinante, en un mezclador de tipo de la industria farmacéutica. La mezcla después se granula mediante una etapa de granulación, sin agregar un solvente, tal como una etapa de briqueteado o compactación, en un compactador de rodillos por ejemplo.

Los aglomerados obtenidos de esta manera pueden someterse entonces a una etapa de molienda/calibración a fin de reducir su tamaño y producir gránulos.

En una forma particular de implementación del procedimiento, los gránulos obtenidos se calibran a un tamaño entre 100 y 250 μm , de preferencia alrededor de 200 μm .

Una fase externa que consiste de un agente de flujo y/o desintegrante, puede agregarse a estos gránulos obtenidos por la ruta húmeda.

Los gránulos obtenidos de esta manera se mezclan con el lubricante por el tiempo requerido, para obtener distribución uniforme de lubricante en los gránulos.

En la misma forma que con anterioridad, los gránulos lubricados pueden ponerse en cápsulas o compactarse en una prensa de tabletas, utilizando técnicas conocidas para el profesional.

En forma alterna, la composición de la invención puede obtenerse por mezclado directo por ruta seca, es decir por mezclado cuidadoso del ingrediente activo con un diluyente y posiblemente un desintegrante.

El lubricante y posiblemente el agente de flujo se agregan en la etapa final, al terminar el mezclado, antes de distribución en cápsulas o compresión en tabletas.

La invención por lo tanto se refiere más precisamente a una composición farmacéutica estable que

comprende una sal de vinflunina hidrosoluble y al menos un diluyente y un lubricante, la composición se presenta en forma sólida pretendida para administración oral.

El término "estable", en el contexto de esta invención, se refiere a una composición en donde después de almacenamiento, opcionalmente bajo una atmósfera inerte, por una duración de 24 meses a una temperatura de 0 a 10 grados C, ventajosamente de 2 a 8 grados C, tiene un nivel de impureza inferior a 2%, ventajosamente inferior a 1% y aún más preferible inferior a 0.5%.

El término "diluyente", en el contexto de esta invención, se refiere a una sustancia que hace posible incrementar el peso de una composición farmacéutica a fin de asegurar uniformidad de masa y contenido de ingrediente activo en la forma farmacéutica final, ya sea de tabletas o cápsulas. Los diluyentes también aseguran buen flujo de la mezcla durante el proceso de fabricación para ingredientes activos que no fluyen bien en general. Esto también facilita la compresión en el curso del proceso de fabricación de tabletas.

El término "lubricante", en el contexto de esta invención, se refiere a una sustancia capaz de reducir la fricción entre los diversos constituyentes de la mezcla excipiente, en la forma de un polvo, y posiblemente que contiene el ingrediente activo. Lubricantes hacen posible el reducir la adherencia del polvo al punsón y matriz. También conducen a mejor transmisión de fuerzas de compresión. Sin embargo, si se agregan en exceso, reducen la cohesión de la tableta.

El término "aglutinante", en el contexto de esta

invención, se refiere a una sustancia capaz de enlaces inter-partículas. Aglutinantes hacen posible reducir la fuerza de compresión requerida para producir las tabletas. Algunos aglutinantes, tales como derivados de celulosa, llevan al entrelazamiento de las partículas a aglomerar. Otros tienen un bajo punto de fusión y probablemente formarán puentes inter-partículas durante aumentos de temperatura en el curso del proceso de compresión.

El término "agente de flujo", en el contexto de esta invención, se refiere a una sustancia capaz de mejorar el flujo de una mezcla sólida, al mejorar la fluidez del polvo y consecuentemente llevar a llenado uniforme de la cámara de compresión.

El término "desintegrante", en el contexto de esta invención, se refiere a una sustancia que lleva a desmoronamiento de la forma farmacéutica en la presencia de un líquido, por ejemplo en el estómago o en contacto con fluidos digestivos, liberando de esta manera el ingrediente activo.

El término "agente formador de película", en el contexto de esta invención, se refiere a una sustancia, usualmente polimérica, capaz de revestir las tabletas e incluso la túnica de cápsula con una capa fina. Puede jugar el papel de un agente colorante o enmascarar olores desagradables. También puede proteger pacientes y el personal médico, en los niveles manuales y buco-faringe, contra la toxicidad del ingrediente activo. También puede ser gastroresistente o dializante. En este caso, el término "agente de revestimiento" se emplea ya que la cantidad depositada es más grande.

El término "adyuvante formador de película", en el contexto de esta invención, se refiere a agentes plastificantes que hacen posible evitar que la capa de película sea demasiado frágil.

5 También puede hacer posible el disminuir la temperatura de formación de capa.

El término "biodisponibilidad absoluta", en el contexto de esta invención, se refiere a la proporción de niveles de ingrediente activo en la sangre que se encuentran después de administración oral en comparación con la administración intravenosa.

El término "variabilidad inter-individuos", en el contexto de esta invención, se refiere a variaciones observadas en un momento determinado entre las concentraciones de plasma del mismo ingrediente activo dentro de una población determinada de personas (voluntarios sanos, pacientes, etc.)

El diluyente se elige ventajosamente de los azúcares, ventajosamente sacarosa, fructosa, glucosa, polioles, ventajosamente manitol, xilitol, sorbitol, maltitol, lactitol, polisacáridos, almidones naturales o pregelatinizados, maltodextrinas, ciclodextrinas, compuestos minerales, fosfato dicalcio, tricalcio dihidratado o anhidro, derivados de celulosa, de preferencia celulosa microcristalina, lactosas monohidratadas o anhidras, así como sus mezclas, y se elige más ventajosamente de fosfato dicalcio dihidratado, mannitol, almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina y sus mezclas.

El lubricante se elige ventajosamente de sales de ácidos grasos, ventajosamente estearato de magnesio,

70

estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de sodio, estearato de sorbitan, estearato de zinc, ésteres de ácidos grasos, ventajosamente glicerol behenato, glicerol monoestearato, glicerol palmitoestearato, ácido esteárico, 5 estearil alcohol, aceites de ricino hidrogenado o no hidrogenado, aceites vegetales hidrogenados, aceite de maíz, benzoato de sodio, talco, estearil-fumarato de sodio, triglicéridos de ácidos grasos, polietilen glicol y sus derivados así como sus mezclas, y ventajosamente es estearato 10 de magnesio.

El diluyente consiste ventajosamente de una mezcla de celulosa microcristalina y un compuesto seleccionado de D-manitol, almidón de maíz y fosfato dicalcio dihidratado.

La proporción de diluyente ventajosamente está 15 entre 20 y 80% del peso total de la composición, más ventajosamente entre 30 y 60%, más ventajosamente igual a aproximadamente 56% o 40% o 36%.

La proporción de lubricante ventajosamente está entre 0.5 y 10% del peso total de la composición, 20 ventajosamente entre 1 y 5%, más ventajosamente igual a aproximadamente 1.5% o 2.5%.

La composición de acuerdo con la invención puede incluir un aglutinante.

El aglutinante puede seleccionarse de derivados de 25 celulosa, ventajosamente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, celulosa, de polivinilpirrolidona, gomas ventajosamente goma guar, goma tragacanto, goma arábica, goma xantano, azúcares, sacarosa o glucosa, gelatina, polietilen glicol, o un 30 copolímero de vinilpirrolidona y vinilacetato, así como sus

mezclas y más ventajosamente es hidroxipropilmetilcelulosa.

La proporción de aglutinante ventajosamente está entre 1 y 10% del peso total de la composición, ventajosamente igual a aproximadamente 5%.

5 La composición de acuerdo con la invención puede incluir un desintegrante.

El desintegrante se elige ventajosamente de carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, celulosa, derivados de almidón de preferencia carboximetil almidón, almidones
10 pregelatinizados, almidones naturales, derivados de polivinilpirrolidona, ventajosamente crospovidona o copovidona, así como sus mezclas, y ventajosamente crospovidona, carboximetil almidón sodio o croscarmelosa de sodio, y aún más ventajosamente croscarmelosa de sodio.

15 La proporción de desintegrante está entre 1 y 10% del peso total de la composición, ventajosamente 2 y 8%, y más ventajosamente igual a aproximadamente 5% o 7%.

La composición de acuerdo con la invención puede incluir un agente de flujo.

20 El agente de flujo ventajosamente se elige de sílices coloidales hidrofílicas o hidrofóbicas, hidratadas o anhidras, y de preferencia es una sílice coloidal dihidratada hidrofílica.

La proporción de agente de flujo y/o lubricante
25 ventajosamente está entre 0.2 y 5% del peso total de la composición, ventajosamente igual a aproximadamente 1.75% o 2.25%.

De acuerdo con una modalidad ventajosa de la invención, la composición en peso es como sigue:

30 - aproximadamente 53% de diluyente, ventajosamente

22

32% aproximado de D-manitol y 21% de celulosa microcristalina o ventajosamente 32% aproximado de fosfato de calcio dihidratado y 21% de celulosa microcristalina;

5 - aproximadamente 5% de aglutinante, ventajosamente hidroxipropilmetilcelulosa;

- aproximadamente 5% de desintegrante, ventajosamente croscarmelosa de sodio;

- aproximadamente 0.25% de agente de flujo, ventajosamente sílice coloidal dihidratada;

10 - aproximadamente 1.5% de lubricante, ventajosamente estearato de magnesio.

De acuerdo con otra modalidad ventajosa de la invención, la composición en peso es como sigue:

15 - aproximadamente 40% de diluyente, ventajosamente 24% aproximado de D-manitol y 16% de celulosa microcristalina;

- aproximadamente 5% de aglutinante, ventajosamente hidroxipropilmetilcelulosa;

20 - aproximadamente 5% de desintegrante, ventajosamente croscarmelosa de sodio;

- aproximadamente 0.25% de agente de flujo, ventajosamente sílice coloidal dihidratada;

- aproximadamente 1.5% de lubricante, ventajosamente estearato de magnesio.

25 De acuerdo con todavía otra modalidad de la invención, la composición en peso es como sigue:

- aproximadamente 36% de diluyente, ventajosamente 22% aproximado de D-manitol y 14% de celulosa microcristalina;

30 - aproximadamente 5% de aglutinante, ventajosamente

hidroxipropilmetilcelulosa;

- aproximadamente 7% de desintegrante, ventajosamente croscarmelosa de sodio;

- aproximadamente 0.25% de agente de flujo, ventajosamente sílice coloidal dihidratada;

- aproximadamente 2% de lubricante, ventajosamente estearato de magnesio.

La composición de la invención puede estar en la forma de un polvo o gránulos.

En forma alterna, la composición de la invención puede compactarse en forma de tabletas.

La composición de la invención en forma de polvo o gránulos puede estar contenida en una cápsula hecha de un polímero, de preferencia seleccionado de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa y pululano.

La cápsula también puede incluir un agente colorante, seleccionado ventajosamente de pigmentos y óxidos, así como sus mezclas, más ventajosamente seleccionados de óxidos de titanio y óxidos de hierro y sus mezclas.

Un agente formador de película puede depositarse en la superficie de la tableta.

El agente formador de película se elige de derivados de celulosa, ventajosamente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, celulosa acetato, carmelosa de sodio, derivados acrílicos, ventajosamente poli butil metacrilato, poli 2-dimetil aminoetil metacrilato, poli metil metacrilato, poli etil acrilato, poli etil acrilato, cloruro de trimetil aminoetil metacrilato, cetil alcohol, glicerol behenato, ceras,

ventajosamente cera de abejas, cera Carnauba, gelatina, goma laca, aceite de cacao, aceite de ricino hidrogenado, vinil polialcohol, polivinilmetiléter, vinil poliacetato así como sus mezclas.

5 La proporción de agente formador de película está entre 0.1 y 20% del peso total de la composición, ventajosamente entre 0.5 y 10%.

La composición de acuerdo con la invención puede incluir al menos un adyuvante formador de película.

10 El adyuvante formador de película ventajosamente se elige de polioxietilenos y alquil éteres, plastificantes, ventajosamente trietilcitrato, dibutilsebacato, dibutilftalato, migliol, triacetina, agentes de carga, ventajosamente talco, sílice, dióxido de titanio, agentes
15 colorantes así como sus mezclas.

La proporción del adyuvante formador de película está entre 0.01 y 5% del peso total de la composición.

En una modalidad ventajosa de la invención, la composición comprende en peso: aproximadamente 0.19% de
20 polietilen glicol, 0.81% de dióxido de titanio, 0.01% de amarillo quinolina, 0.01% de óxido hierro rojo.

La composición de la invención contiene ventajosamente 5 a 80% de una sal vinflunina hidrosoluble, ventajosamente 20 a 60%.

25 Cuando la composición de la invención se obtiene por granulación, contiene ventajosamente en peso 30 a 50% de una sal vinflunina hidrosoluble, más ventajosamente 35% aproximado.

30 Cuando la composición de la invención se obtiene al mezclar en seco, contiene ventajosamente en peso 35 a 55% de

una sal de vinflunina hidrosoluble, más ventajosamente 50% aproximado.

La sal vinflunina hidrosoluble es ventajosamente vinflunina ditartrato.

5 La composición de la invención puede ventajosamente almacenarse en empaque sellado a fin de incrementar su estabilidad.

La composición de la invención, compactada en tabletas o contenida en cápsulas, de esta manera puede
10 almacenarse en empaque sellado, de preferencia en empaques blíster revestidos con laminado aluminizado hermético al aire y hermético a la humedad o co-laminado de acuerdo con las técnicas conocidas por los profesionales.

La invención también se refiere a un método para
15 tratar cáncer, que comprende la administración oral de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la presente invención, a un paciente que lo requiere.

La invención ahora se ilustrará en una forma no limitante por los siguientes ejemplos.

20 Las tabletas y cápsulas de la invención se prepararon. Su estabilidad y velocidad de disolución se midieron. La biodisponibilidad del ingrediente activo se evaluó.

Ejemplo N°. 1

25 Dos mezclas concentradas a aproximadamente 35% de vinflunina ditartrato se prepararon por granulación en húmedo. Una fase externa (croscarmelosa de sodio, sílice coloidal dihidratada) se agregó antes de la etapa de lubricación y distribución en cápsulas. Las cápsulas
30 resultantes dosificadas a 20 y 75 mg de base vinflunina.

El diluyente principal es D-manitol.

1.1. Fórmulas de gránulos unitarias y centesimales

Constituyentes	A: Dosis a 20 mg	
	Peso en mg	%
Ditartrato de Vinflunina	27.34	34.17
D-manitol	26.12	32.65
Celulosa microcristalina	17.14	21.42
HPMC	4.00	5.00
Croscarmelosa de sodio	4.00	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.20	0.25
Estearato de magnesio	1.20	1.50
Total	80.00	100.00
Tamaño de cápsula: 3	1 Cápsula	/
Tamaño de cápsula: 1	/	/

(continúa)

Constituyentes	B: Dosis a 75 mg	
	Peso en mg	%
Ditartrato de Vinflunina	102.52	34.17
D-manitol	97.95	32.65
Celulosa microcristalina	64.27	21.42
HPMC	15.00	5.00
Croscarmelosa de sodio	15.00	5.00

Sílice coloidal dihidratada	0.75	0.25
Estearato de magnesio	4.50	1.50
Total	300.00	100.00
Tamaño de cápsula: 3	/	/
Tamaño de cápsula: 1	1 Cápsula	/

1.2. Pruebas de disolución In vitro

La cantidad de ingrediente activo disuelto se midió, utilizando un protocolo de la Farmacopea Europea estándar, en 1 litro de HCl 0.1 N por cápsula, a 37 grados C con agitación a una velocidad de 75 rpm. Los resultados se reportan en la siguiente tabla. Este método de operación también se utiliza en los ejemplos 2 a 6 siguientes.

Cápsula A

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de ingrediente activo disuelto (%)	0	72	89	99	100	100

Cápsula B

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de ingrediente activo disuelto (%)	0	62	88	96	99	100

1

.3. Pruebas de estabilidad a 5 grados C y 25 grados C, bajo condiciones selladas después de 3 meses

La composición en las formas de cápsula A y B se empaca en empacadores sellados. Se almacenaron 3 meses a 5 grados C a un nivel de humedad externa de 20%, o a 25 grados C a un nivel de humedad externa de 60%.

El contenido en peso en impurezas (en % del peso total de la composición) se ensayó inmediatamente después de almacenamiento, tras 3 meses de almacenamiento. La diferencia entre estos dos porcentaje da el cambio en contenido de impurezas.

Se compara con el obtenido para vinflunina ditartrato secado por congelamiento que se almacena bajo las mismas condiciones.

Los resultados se reportan en la tabla siguiente.

	Ditartrato de Vinflunina	Cápsula A	Cápsula B
Cambio en niveles de impureza a 5°C	+0.8	+0.2	+0.2
Cambio en niveles de impureza a 5°C	+1.9	+1.0	+1.1

1.4. Estudio de biodisponibilidad

El estudio clínico de biodisponibilidad se llevó a cabo en los lotes A y B, descritos anteriormente.

La biodisponibilidad oral del ingrediente activo en forma de cápsula se compara con la del ingrediente activo en forma de cápsula de gelatina suave, se llena con una solución al 20% (vinflunina base p/p) de ditartrato de vinflunina en propilen glicol.

El estudio se realizó en 20 pacientes que recibieron una dosis de 120 mg/m² de área corporal.

Los resultados se reportan en la tabla siguiente.

5

	Biodisponi- bilidad absoluta	Variabilidad inter- individuos
Cápsula	57.3%	19%
Cápsula blanda	58.4%	24%

Ejemplo N°. 2

10

Dos mezclas concentradas a aproximadamente 35% de ditartrato de vinflunina se prepararon por granulación en húmedo. Una fase externa (croscarmelosa de sodio, sílice coloidal dihidratada) se agregó antes de la etapa de lubricación y distribución en cápsulas. Las cápsulas resultantes dosificadas a 20 y 75 mg de base vinflunina.

15

El diluyente principal es fosfato dicalcio dihidratado.

2.1. Fórmulas de gránulos unitarias y centesimales

30

Constituyentes	A: Dosis a 20 mg	
	Peso en mg	%
Ditartrato de Vinflunina	27.34	34.17
Fosfato dicalcio dihidratado	26.12	32.65
Celulosa microcristalina	17.14	21.42
HPMC	4.00	5.00
Croscarmelosa de sodio	4.00	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.20	0.25
Estearato de magnesio	1.20	1.50
Total	80.00	100.00
Tamaño de cápsula: 3	1 Cápsula	/
Tamaño de cápsula: 1	/	/

(continúa)

Constituyentes	A: Dosis a 20 mg	
	Peso en mg	%
Ditartrato de Vinflunina	102.52	34.17

5

10

Fosfato dicalcio dihidratado	97.95	32.65
Celulosa microcristalina	64.27	21.42
HPMC	15.00	5.00
Croscarmelosa de sodio	15.00	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.75	0.25
Estearato de magnesio	4.50	1.50
Total	300.00	100.00
Tamaño de cápsula: 3	/	/
Tamaño de cápsula: 1	1 Cápsula	/

2.1. Pruebas de disolución In vitro

Dosificadas a 20 mg

15

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de ingrediente activo disuelto	0	80	94	98	99	100

Dosificadas a 75 mg

20

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de ingrediente activo disuelto	0	66	88	96	99	100

Ejemplo N°. 3

25

30

Una mezcla concentrada a aproximadamente 50% de ditartrato de vinflunina se prepara por granulación en húmedo. Una fase externa (croscarmelosa de sodio, sílice coloidal dihidratada) posteriormente se agregó antes de la etapa de lubricación y distribución en cápsulas. Las

cápsulas resultantes dosificadas a 100 mg de base vinflunina.

El diluyente principal es D-manitol.

3.1. Fórmulas de gránulos unitarios y centesimales

5

10

15

Constituyentes	Dosis a 100 mg	
	Peso en mg	%
Ditartrato de Vinflunina	136.70	48.80
D-manitol	66.24	23.65
Celulosa microcristalina	44.16	15.80
HPMC	14.00	5.00
Croscarmelosa de sodio	14.00	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.70	0.25
Estearato de magnesio	4.20	1.50
Total	280.00	100.00
Tamaño de cápsula: 1	1 Cápsula	/

3.2. Pruebas de disolución In vitro

20

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de ingrediente activo disuelto	0	22	39	57	96	99

Ejemplo N°. 4

25

Una mezcla concentrada a aproximadamente 52% de ditartrato de vinflunina se preparó utilizando mezclado en seco antes de una etapa de lubricación y distribución en cápsulas. Las cápsulas resultantes dosificadas a 90 mg de base vinflunina.

El diluyente principal es D-manitol.

30

4.1. Fórmulas de gránulos unitarias y centesimales

Constituyentes	Dosis a 90 mg	
	Peso en mg	%
Ditartrato de Vinflunina	123.03	52.35
D-manitol	56.96	24.25
Celulosa microcristalina	37.97	16.15
Croscarmelosa de sodio	11.75	5.00
Sílice coloidal dihidratada	0.59	0.25
Estearato de magnesio	4.70	2.00
Total	235.00	100.00
Tamaño de cápsula: 1	1 Cápsula	/

4

.2. Pruebas de disolución In vitro

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de ingrediente activo disuelto	0	82	100	100	100	100

Ejemplo N°. 5

Una mezcla concentrada a aproximadamente 35% de ditartrato de vinflunina, se prepara por granulación en húmedo. Una fase externa (croscarmelosa de sodio, sílice coloidal dihidratada) se agrega entonces antes de compresión y lubricación. Las capsulas resultantes dosificadas a 20 mg de base vinflonina.

El diluyente principal es D-manitol.

5.1. Fórmulas de gránulos unitarias y centesimales.

Constituyentes	Dosis a 100 mg	
	Peso en mg	%
Ditartrato de Vinflunina	27.34	34.17
D-manitol	26.44	32.65
Celulosa microcristalina 101	17.62	21.42
HPMC	5.52	5.00
Croscarmelosa de sodio	4.00	5.00

Sílice coloidal dihidratada	0.20	0.25
Estearato de magnesio	0.40	1.50
Película	/	/
Macrogol 400P	0.152	18.22
Dióxido de titanio	0.66	79.14
Spectracol quinoline yellow LK	0.012	1.44
Óxido de hierro rojo Spectracol	0.01	1.20
Total	82.35	100.00

5.2. Pruebas de disolución In vitro

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de ingrediente activo disuelto (%)	0	34	66	87	99	99

Ejemplo N°. 6

Una mezcla concentrada a aproximadamente 48% de ditartrato de vinfulina, se prepara por granulación en

humedo. Una fase externa (croscarmelosa de sodio, sílice coloidal dihidratada) se agrega antes de lubricación y compresión. Las capsulas resultantes dosificadas a 200 mg de base vinflonina.

5 El diluyente principal es D-manitol.

6.1. Fórmulas de gránulos unitarias y centesimales

10

Constituyentes	Dosis a 200 mg	
	Peso en mg	%
Ditartrato de Vinflunina	273.40	48.82
D-manitol	122.40	21.86
Celulosa microcristalina	81.60	14.57
HPMC	28.00	5.00
Croscarmelosa de sodio	42.00	7.50
Sílice coloidal dihidratada	1.40	0.25
Estearato de magnesio	11.20	2.00
Total	560.00	100.00

15

6.2. Pruebas de disolución In vitro

20

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de ingrediente activo disuelto (%)	0	22	39	57	96	99

25

Los experimentos descritos anteriormente demuestran que las composiciones de la invención son estables a 5°C en empaque sellado, por 3 meses.

La estabilidad excepcionalmente alta a 25°C que se encuentra para estas composiciones durante un periodo de 3 meses, permite que una vida útil en almacenamiento de 24 meses a 5°C sea prevista.

30

Las composiciones de la invención liberan más del

80% de ingrediente activo in vitro, en menos de 30 minutos.

Aun mas, también muestran una biodisponibilidad absoluta y variabilidad inter-individuos, similar a aquellas de una forma liquida oral.

5 Ejemplo No. 7

Una mezcla con una concentración 34.175% de
ditartrato de vinflurina, se prepara por mezclado en seco,
antes de una etapa de lubricación y distribución en capsulas
de gelatina. Ditartrato de vinfulina se incorpora en los
10 diluyentes (D-manitol y celulosa microcristalina), al
desintegrante (croscarmelosa de sodio) y al agente de flujo
(silica coloidal dihidratado), en un mezclador y de
preferencia un mezclador de tambor giratorio. El mezclado se
lleva a cabo durante un período para obtener una mezcla
15 homogénea de los diferentes componentes, esta duración de
preferencia es de 10 minutos. La etapa de mezclados seguida
por una etapa de lubricación que se lleva acabo por el mismo
mezclador con estearato de magnesio como lubricante. La
duración de esta etapa para obtener lubricación óptima de la
20 mezcla, de preferencia es de 5 minutos. La etapa de
lubricación es seguida por distribución de la mezcla en
cápsulas de gelatina. Las cápsulas de gelatina obtenidas se
dosifican con 20 mg de base de vinflunina.

7.1. Formulaciones unitarias y centesimales de las
25 cápsulas de gelatina.

Componentes	dosis de 90 mg	
	Peso en mg	%
Ditartrato de Vinflunina	27.34	34.175
D-manitol	27.88	34.850
Celulosa microcristalina	18.58	19.475
Croscarmelosa de sodio	4.00	5.000
Sílice coloidal dihidratada	0.20	0.250
Estearato de magnesio	2.00	2.500
Total	80.00	100.000
Cápsula de gelatina de tamaño 3	1 cápsula de gelatina	/

7

7.2. Pruebas de disolución In vitro

Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
Cantidad de ingrediente activo disuelto (%)	0	94	99	100	100	100

Ejemplo No. 8

Una mezcla con la concentración de ditartrato de vinflurina de aproximadamente 51.265% se preparó al mezclar en seco, antes de una etapa de lubricación y distribución en cápsulas de gelatina. Ditartrato de vinfulina se incorpora en los diluyentes (D-manitol y celulosa microcristalina), al desintegrante (Croscarmelosa de sodio) y al agente de flujo (sílice coloidal dihidratada), en un mezclador y de preferencia en un mezclador de tambor giratorio. El mezclado se lleva a cabo durante un período para obtener una mezcla homogénea de los diferentes componentes, esta duración de preferencia es de 10 minutos. La etapa de mezclado es seguida por una etapa de lubricación que se lleva a cabo por el mismo

mezclador con estearato de magnesio como lubricante. La duraci3n de esta etapa para obtener lubricaci3n 3ptima de una mezcla, de preferencia es de 5 minutos. La etapa de lubricaci3n es seguida por distribuci3n de la mezcla en 5 c3psulas de gelatina. Las c3psulas de gelatina obtenidas se dosifican con 75 mg de base vinflunina.

8.1. Formulaciones unitarias y cent3simales de las c3psulas de gelatina

10	Componentes	dosis de 90 mg	
		Peso en mg	%
	Ditartrato de Vinflunina	102.53	51.265
	D-manitol	49.18	24.590
	Celulosa microcristalina	32.79	16.395
15	Croscarmelosa de sodio	10.00	5.000
	S3lice coloidal dihidratada	0.50	0.250
	Estearato de magnesio	5.00	2.500
	Total	200.00	100.000
20	C3psula de gelatina de tama1o 1	1 c3psula de gelatina	/

8.2. Pruebas de disoluci3n *In vitro*

25	Tiempo (min)	0	5	10	15	30	45
	Cantidad de ingrediente activo disuelto (%)	0	94	99	100	100	100

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica estable, que
5 comprende una sal de vinflunina hidrosoluble y al menos un
diluyente y un lubricante, la composición se presenta en
forma sólida pretendida para administración oral.

2. La composición de conformidad con la
reivindicación previa, caracterizada porque el diluyente se
10 elige de los azúcares, de preferencia sacarosa, fructosa,
glucosa, polioles, de preferencia manitol, xilitol, sorbitol,
maltitol, lactitol, polisacáridos, almidones naturales o
pregelatinizados, maltodextrinas, ciclodextrinas, compuestos
minerales, fosfato dicalcio o tricalcio dihidratado o
15 anhidro, derivado de celulosa, de preferencia celulosa
microcristalina, lactosas monohidratadas o anhidras, así como
sus mezclas, y de preferencia se elige de fosfato dicalcio
dihidratado, manitol, almidón de maíz pregelatinizado,
celulosa microcristalina y sus mezclas.

3. La composición de conformidad con cualquiera de
las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el
lubricante se elige de sales de ácido graso, de preferencia
estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de
sodio, estearato de sorbitán, estearato de zinc, ésteres de
25 ácidos grasos, de preferencia glicerol behenato, glicerol
monoestearato, glicerol palmitoestearato, ácido estéarico,
estearil alcohol, aceites de ricino hidrogenados o no
hidrogenados, aceites vegetales hidrogenados, aceite de maíz,
benzoato de sodio, talco, estearil-fumarato de sodio,
30 triglicéridos de ácidos grasos, polietilen glicol y sus

derivados, así como sus mezclas, y de preferencia es estearato de magnesio.

4. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el diluyente consiste de una mezcla de celulosa microcristalina y un compuesto seleccionado de D-manitol, almidón de maíz y fosfato de calcio dihidratado.

5. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la proporción del diluyente está entre 20 y 80% del peso total de la composición, más preferible entre 30 y 60%, aún mas preferible igual a aproximadamente 56% o 40% o 36%.

6. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la proporción del lubricante está entre 0.5 y 10% del peso total de la composición, de preferencia entre 1 y 5%, aún mas preferible igual a aproximadamente 1.5% o 2.5%.

7. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque también incluye cuando menos un aglutinante.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el aglutinante se elige de derivados de celulosa, de preferencia hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, celulosa, de polivinilpirrolidona, gomas, de preferencia gomas guar, tragacanto, goma arábiga, goma xantano, azúcares, sacarosa o glucosa, gelatina, polietilen glicol, o un copolímero de vinilpirrolidona y vinilacetato, así como sus mezclas, y aún mas preferible hidroxipropilmetilcelulosa.

9. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizada porque la proporción de aglutinante está entre 1 y 10% del peso total de la composición, de preferencia igual a aproximadamente 5%.

5 10. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque también incluye un desintegrante.

10 11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el desintegrante se elige de carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, celulosa, derivados de almidón, de preferencia carboximetil almidón, almidones pregelatinizados, almidones naturales, derivados polivinilpirrolidona, de preferencia crospovidona o copovidona, así como sus mezclas y de preferencia es 15 crospovidona, carboximetil almidón sodio o croscarmelosa de sodio, y aun mas preferible croscarmelosa de sodio.

20 12. La composición de conformidad con la reivindicación 10 u 11, caracterizada porque la proporción de desintegrante está entre 1 y 10% del peso total de la composición, de preferencia entre 2 y 8%, aún más preferible igual a aproximadamente 5% o 7%.

13. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque incluye un agente de flujo.

25 14. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el agente de flujo se elige de sílices coloidales hidrofílicas o hidrofóbicas, hidratadas o anhidras, y de preferencia es una sílice coloidal dihidratada hidrofílica.

30 15. La composición de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 13 ó 14, caracterizada porque la proporción total de agente de flujo y/o lubricante está entre 0.2 y 5% del peso total de la composición, de preferencia igual a aproximadamente 1.75% o 2.25%.

5 16. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque contiene en peso: - aproximadamente 53% de diluyente, de preferencia aproximadamente 32% de D-manitol y 21% de celulosa microcristalina, o de preferencia aproximadamente 32% de
10 fosfato de calcio dihidratado y 21% de celulosa microcristalina; -aproximadamente 5% de aglutinante, de preferencia hidroxipropilmetilcelulosa; - aproximadamente 5% de desintegrante, de preferencia croscarmelosa de sodio; -
15 aproximadamente 0.25% de agente de flujo, de preferencia sílice coloidal dihidratada; - aproximadamente 1.5% de lubricante de preferencia estearato de magnesio.

 17. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque contiene en peso: - aproximadamente 40% de diluyente, de preferencia
20 aproximadamente 24% de D-manitol y 16% de celulosa microcristalina; - aproximadamente 5% de aglutinante, de preferencia hidroxipropilmetilcelulosa; -aproximadamente 5% de desintegrante, de preferencia croscarmelosa de sodio; -
25 aproximadamente 0.25% de agente de flujo, de preferencia sílice coloidal dihidratada; -aproximadamente 1.5% de lubricante, de preferencia estearato de magnesio.

 18. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque contiene en peso: - aproximadamente 36% de diluyente, de preferencia
30 aproximadamente 22% de D- mannitol y 14 % de celulosa

microcristalina; -aproximadamente 5% de glutinante, de preferencia hidroxipropilmetilcelulosa; -aproximadamente 7% de disintegrante, de preferencia croscarmelosa de sodio; -aproximadamente 0.25% de agente de flujo, de preferencia sílice coloidal dihidratada; -aproximadamente 2% de lubricante, de preferencia estearato de magnesio.

19. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de un polvo o gránulos.

20. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes compactada en tabletas.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 19 distribuida en cápsulas de polímero, de preferencia seleccionado de gelatina, de hidroxipropilmetilcelulosa y pululano.

22. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque contiene 5 a 80% en peso de una sal vinflunina hidrosoluble, de preferencia 20 a 60%, aún más preferible 30 a 50%, y todavía más preferible alrededor de 35%.

23. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la sal de vinflunina hidrosoluble es bitartrato de vinflunina.

24. Un método para tratar cáncer que comprende la administración oral de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, a un paciente que lo requiere.

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application PIERRE FABRE MEDICAMENT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from PAILLARD, Bruno to PIERRE FABRE MEDICAMENT, dated 11 September 2007 (11.09.2007)
VIII-2-1(i v)		an assignment from AVAN, Jean Louis to PIERRE FABRE MEDICAMENT, dated 11 September 2007 (11.09.2007)
VIII-2-1(i v)		an assignment from BOUGARET, Joël to PIERRE FABRE MEDICAMENT, dated 11 September 2007 (11.09.2007)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application PIERRE FABRE MEDICAMENT is entitled to claim priority of earlier application No. 60/970,334 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from PAILLARD, Bruno to PIERRE FABRE MEDICAMENT, dated 11 September 2007 (11.09.2007)
VIII-3-1(i v)		an assignment from AVAN, Jean Louis to PIERRE FABRE MEDICAMENT, dated 11 September 2007 (11.09.2007)
VIII-3-1(i v)		an assignment from BOUGARET, Joël to PIERRE FABRE MEDICAMENT, dated 11 September 2007 (11.09.2007)

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)
The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 21.4; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (iv) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/EP2008/058893 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications:

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: Bruno.PAILLARD

Residence: LABEGE - FRANCE EPO - 23.1
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: 4E Allée Chantecaille 08.09.2008
31670 LABEGE - FRANCE

Citizenship: French

Inventor's Signature: [Signature] Date: 02/07/2008
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: Jean Louis AVAN

Residence: VILLEFRANCE DE LAURAGAIS - FRANCE
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Les 4 Moulins, 24 avenue de Verdun
31290 VILLEFRANCE DE LAURAGAIS - FRANCE

Citizenship: French

Inventor's Signature: [Signature] Date: 02/07/2008
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) DECLARATION

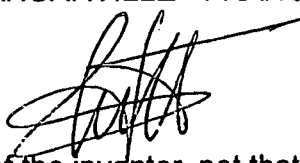
If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII ..." (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Name: Joël BOUGARET

Residence: FRANCARVILLE - FRANCE
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: Le Moulin de Souleilla
31460 FRANCARVILLE - FRANCE

Citizenship: French

Inventor's Signature:  **Date:** 02/07/2008
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

175-18.448

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER
Vu pour certification de la signature de
M. Jean-Pierre COUZINIER
A CASTRES, le 5 SEP. 2005
Pour le Président de la GCI de
CASTRES-MAZAMET
Françoise DEUR

POWER OF ATTORNEY

PIERRE FABRE MEDICAMENT
domiciled in 45, place Abel Gance
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
FRANCE

Yo (nosotros)
domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**
y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO**
EASTMAN y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Bogotá,
Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder
especial, amplio y suficientes, para recabar de las oficinas
y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de
policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de
patentes de invención, registros de marcas, diseños
industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres
comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y
contratos sobre los mismos, obtención de certificados de
obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas,
renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de
nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar
contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases;
intervenir como demandante o como demandado en
cualquier instancia y recurso ante cualquier juez,
corporación, funcionario público o autoridad en acciones
judiciales, administrativas y de policía tales como:
oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad,
cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones
derivadas de la obtención o explotación de licencias;
acciones de competencia desleal; demandas penales;
acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y
observaciones a solicitudes de patentes, diseños
industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de
medidas cautelares y en otras acciones o medidas
similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes,
formular descripciones, enmiendas, protestas,
declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades,
apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y
gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a
derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda
clase de documentos y valores, dando el descargo
respectivo, y, en general, para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado
y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al
resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las
demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar
en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad
de desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en
todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo
nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**
y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO**
EASTMAN y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s)
en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros)
apoderados en Colombia, con facultades para recibir
notificaciones y a designar apoderados judiciales o
extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy

de **07 NOV. 2005** de 200_

Firma

Nombre
Car

NOTARIO CUARENTA
Norbey Fernando M...
Bogotá, D.C.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Société Anonyme

17, avenue Jean Moulin - 31106 CASTRES
45, place Abel Gance - 92100 BOULOGNE

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**
and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H.**
PALACIO EASTMAN and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of
Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys
with special, ample and sufficient power to obtain from
the Colombian administrative, judicial and police offices
and authorities, in any instance, privileges of patents of
invention, registration of trademarks, industrial designs
and utility models; registration of commercial names and
emblems, registration of copyright and contracts related
thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties,
as well as extensions, renewals and recordal of
assignments and changes of name and domicile related
to the above; to prepare, prosecute and register licenses
of any kind; to act as plaintiff or defendant in any
instance or recourse, and before any judge, corporation,
public official or authority in judicial, administrative and
police actions, such as: oppositions to the registration
of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions;
claim actions derived from the obtaining or exploitation
of licenses, action of unfair competition; criminal
proceedings, actions for payment of damages; claims or
observations on patent applications, models, industrial
designs and utility models; in the exercise of preventive
measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file
applications, formulate descriptions, amendments,
protests, declarations, oppositions, cancellations,
nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and
assessments prescribed by law, renounce or waive the
rights granted or in the process of granting; to receive all
kinds of documents and valuables, giving the respective
release of receipt, and, in general, to take before said
authorities the necessary steps to such effect, and any
measures that they may deem pertinent to the safeguard
of my (our) interest(s) with all the other necessary
legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm
desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to
substitute this power in whole or in part and to revoke
substitutions. At the same time I (We) hereby appoints
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or **BEATRIZ**
JARAMILLO and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**
and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7
No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with
powers to receive notifications and to designate judicial
and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Castres

this 26th day of July 2005

Signature

Jean-Pierre COUZINIER
Name **Chief Operating Officer**
Title: **NOVEL ANTIGF-IR ANTIBODIES AND USES**
THEREOF

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 26th day of July of 2005
personally appeared before me

Jean-Pierre COUZINIER

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Chief Operating Officer

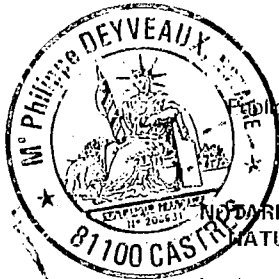
of **PIERRE FAERE MEDICAMENT**

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of **France**
under date of **France**

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



Public Notary (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

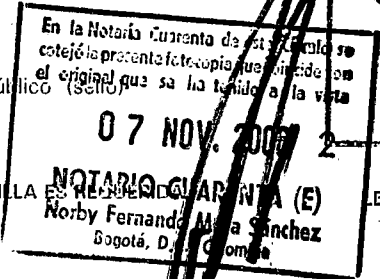
On this day of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) executed the document for the uses and purposes therein



A CASTRES, le 5 SEP. 2005
Pour le Président de la CCI de
CASTRES-MALMET
FRANÇOIS GEORG

Notary Public (Seal)



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 - République Française

Le présent acte public

2 - a été signé par..... **F. S. H. G. U. R.**

3 - agissant en qualité de..... **Président**

4 - est revêtu du sceau de..... **201**

Colette Moronnet
Atteste

5 - à TOULOUSE 6 - le..... **9 SEP 2005**.....

7 - Par le procureur général près la cour d'appel

8 - Sous n°..... **0293**

9 - Sceau 10 - Signature



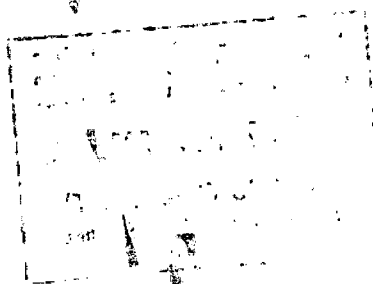
En la ciudad de Bogotá, D.C., a los cuarenta y dos días del mes de noviembre del año 2006, se otorgó la presente fotocopia que con el original se ha tenido a la vista.

NOV. 2006 2

NOTARIO CUARENTA (E)

Notario: Armando Mora Sánchez

Bogotá, D.C., Colombia



TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **PIERRE FABRE MEDICAMENT** domiciliada en **45, place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, Francia.**

En anverso del Documento de Poder hay un sello que dice:

Visto para la certificación de la firma de:

Sr. Jean-Pierre COUZNIER

En CASTRES el 5 de septiembre de 2005

Por el Presidente de la CCI de

CASTRES-MAZAMET

François SEGUR

[Sello] CAMARA de COMERCIO e INDUSTRIA de CASTRES-MAZAMET

En el anverso del Certificado Notarial (Sociedad) hay un sello que dice:

Sr. Philippe DEYVAUX, NOTARIO

81100 CASTRES

Hay otro sello que dice:

Visto para la certificación de la firma de:

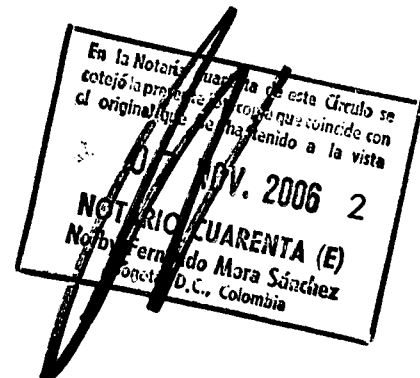
Sr. Philippe DEYVAUX

En CASTRES el 5 de septiembre de 2005

Por el Presidente de la CCI de

CASTRES-MAZAMET

François SEGUR



[Sello] CAMARA de COMERCIO e INDUSTRIA de CASTRES-MAZAMET

En el reverso del Certificado Notarial (Sociedad) hay un sello que dice:

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

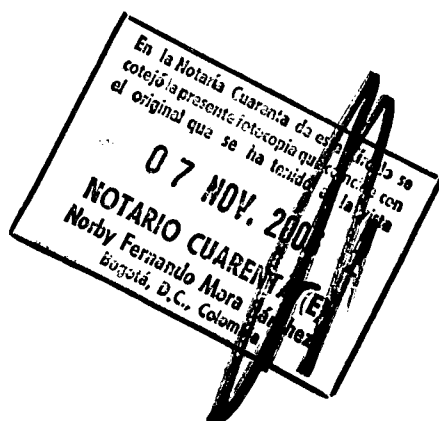
1. República Francesa

El presente documento público

2. ha sido firmado por F. SEGUR
3. firmando en calidad de Presidente
4. lleva el Sello/Timbre de CCI Castres-Mazamet

Certificado

5. en TOULOUSE
6. el 9 de septiembre de 2005
7. por el procurador general de la corte de apelaciones
8. Bajo el no. 6293
9. Sello
10. Firma



✓3

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **PIERRE FABRE MEDICAMENT** domiciliada en **45, place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, Francia.**

En anverso del Documento de Poder hay un sello que dice:

Visto para la certificación de la firma de:

Sr. Jean-Pierre COUZNIER

En CASTRES el 5 de septiembre de 2005

Por el Presidente de la CCI de

CASTRES-MAZAMET

François SEGUR

[Sello] CAMARA de COMERCIO e INDUSTRIA de CASTRES-MAZAMET

En el anverso del Certificado Notarial (Sociedad) hay un sello que dice:

Sr. Philippe DEYVAUX, NOTARIO

81100 CASTRES

Hay otro sello que dice:

Visto para la certificación de la firma de:

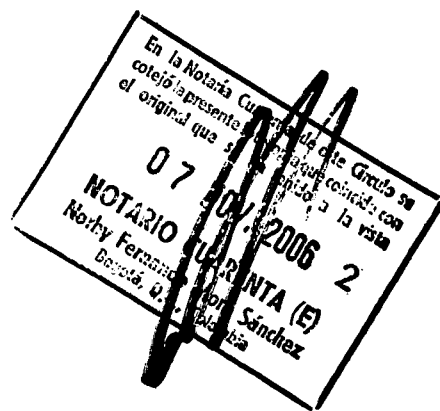
Sr. Philippe DEYVAUX

En CASTRES el 5 de septiembre de 2005

Por el Presidente de la CCI de

CASTRES-MAZAMET

François SEGUR



[Sello] CAMARA de COMERCIO e INDUSTRIA de CASTRES-MAZAMET

En el reverso del Certificado Notarial (Sociedad) hay un sello que dice:

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

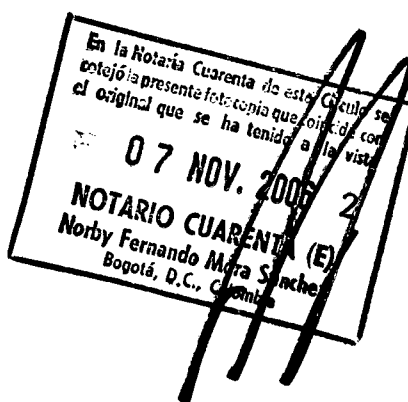
1. República Francesa

El presente documento público

2. ha sido firmado por F. SEGUR
3. firmando en calidad de Presidente
4. lleva el Sello/Timbre de CCI Castres-Mazamet

Certificado

5. en TOULOUSE
6. el 9 de septiembre de 2005
7. por el procurador general de la corte de apelaciones
8. Bajo el no. 6293
9. Sello
10. Firma



55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-011475- -00000-0000

Fecha: 2010-02-03 17:43:25 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 54



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una 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 ☐



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

Apoderado(a) y/o Representante de
PIERRE FABRE MEDICAMENT

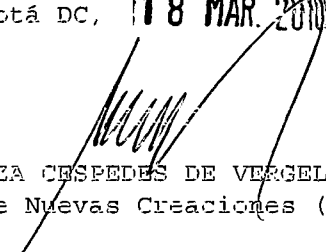
REFERENCIA	Radicación No.	10 11475
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/053893
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	10201
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

18 MAR. 2010


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

adpall