



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134179-00013-0000

Fecha: 2013-06-27 16:32:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-153126-00000-0000

Fecha: 2013-06-27 16:32:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 10-134.179A

54. TÍTULO "DEPÓSITO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE N-{5-
[[CICLOPROPILAMINO)CARBONIL)]-2-METILFENIL}-3-
FLUORO-4-(PIRIDIN-2-ILMETOXI) BENZAMIDA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/16

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB.

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 27 JUN 2013

(FORMA P 10)



No. 10-134179- -00013-0000

Fecha: 2013-06-27 16:32:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 83



No. 13-153126- -00000-0000

Fecha: 2013-06-27 16:32:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

**DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN**

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☐ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

ASTRAZENECA AB.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro

Pequeña

Mediana

Otra

39.690.713 de Usaquén

Documento de identificación:

C.C.

C.E.

NIT

Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Suecia	SE-151 85 Södertälje, Suecia	Södertälje
Dirección electrónica notificacionespatentes@lloredacamacho.com	No. Fax 6069701	Número telefónico 3264270

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Apellidos y Nombre

39.690.713 de Usaquén

documento de identificación

53.215

Tarjeta profesional

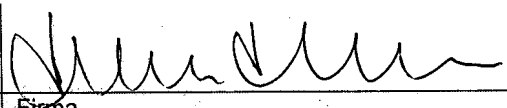
Dirección y domicilio		Ciudad
Calle 72 No 5-83 piso 5to		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite		
CONVERSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	DIVISION Expediente 10-134.179 De: 10-134.179 A: 10-134.179A	FUSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-0037607	Fecha 23/04/13
--------------------------------------	----------------

6. Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación (En formato Digital) ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
ALICIA LLOREDA RICAURTE	
Nombre y apellidos	Firma
39.690.713 de Usaquén	53.215
C.C	Tarjeta Profesional

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0037607
		Bogotá D.C., Abril 23 de 2013 - 08:20:33

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	534292732	22/04/2013	19.279.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00 450.000.00
			\$450.000.00
			=====

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-134179- -00013-0000
Fecha: 2013-06-27 16:32:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5/3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

No. 13-153126- -00000-0000
Fecha: 2013-06-27 16:32:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5/3

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0037622
		Bogotá D.C., Abril 23 de 2013 - 08:20:33

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.					NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	534292732	22/04/2013	19.279.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00
=====				

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
--
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-134179- -00013-0000
Fecha: 2013-06-27 16:32:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5/3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5

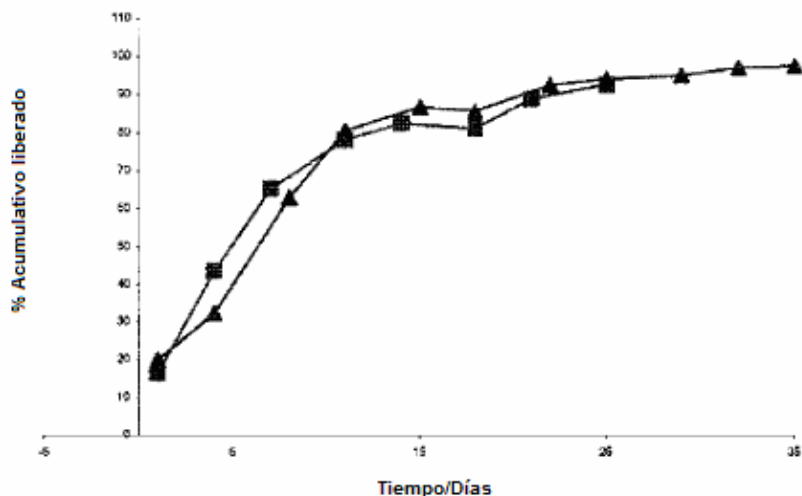
No. 13-153126- -00000-0000
Fecha: 2013-06-27 16:32:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5/3

**DEPÓSITO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE N-{5-
[(CICLOPROPILAMINO)CARBONIL]-2-METILFENIL}-3-FLUORO-4-(PIRIDIN-2-
ILMETOXI)BENZAMIDA**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un depósito farmacéutico que comprende (i) N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como un agente farmacéutico (PA) y (ii) un polímero que se degrada para crear un microclima ácido, en donde el PA es liberado del polímero a la degradación del polímero.

Figura 1



SECTOR: Industria farmacéutica, en particular preparaciones medicinales caracterizadas por tener forma particulada, por ejemplo en forma de micropartículas, las cuales contienen ingredientes activos orgánicos con anillos aromáticos.

**DEPÓSITO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE N-{5-
[(CICLOPROPILAMINO)CARBONIL]-2-METILFENIL}-3-FLUORO-4-(PIRIDIN-2-
ILMETOXI)BENZAMIDA**

La presente invención se relaciona con un depósito farmacéutico que comprende *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y con usos del depósito farmacéutico.

WO-A-2005/061465 revela derivados de amida, incluyendo *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y enseña que los derivados de amida son inhibidores de la producción de citoquinas tales como el Factor de Necrosis de Tumor (de aquí en adelante TNF), por ejemplo TNF α , y varios miembros de la familia de interleucina (de aquí en adelante IL), por ejemplo IL-1, IL-6 y IL-8 (especialmente IL-1). En particular, y sin desear implicar que los derivados de amida revelados en WO-A-2005/061465 poseen actividad farmacológica somante por virtud de un efecto en un solo proceso biológico, se cree que los derivados de amida inhiben los efectos de las citoquinas en virtud de la inhibición de la enzima p38 quinasa. La p38 quinasa (conocida de otra forma como proteína de unión supresora de citoquina, de aquí en adelante CSBP) y la quinasa reactivadora (de aquí en adelante RK) es un miembro de la familia quinasa de enzimas de proteína activada por mitógeno (de aquí en adelante MAP) que es conocida por ser activada por el estrés fisiológico tal como el inducido por la radiación ionizante, agentes citotóxicos, y toxinas, por ejemplo endotoxinas tales como lipopolisacárido bacteriano, y por una variedad de agentes tales como las citoquinas, por ejemplo TNF α e IL-1. Se conoce que la p38 quinasa fosforila ciertas proteínas intracelulares que están involucradas en la cascada de los pasos enzimáticos que conducen a la biosíntesis y excreción de citoquinas tales como TNF α e IL-1.

Por lo tanto, se cree que los derivados de amida revelados en WO-A-2005/061465 son útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas en las cuales ocurre producción excesiva de citoquinas, por ejemplo producción excesiva de TNF α o IL-1. Tales enfermedades y condiciones médicas incluyen enfermedades inflamatorias y alérgicas, tales como inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota). Para el tratamiento de enfermedades y condiciones médicas tales como inflamación de las articulaciones, sería deseable administrar el derivado de amida directamente al sitio (tal como la articulación) que requiere tratamiento, preferiblemente con el fin de lograr una liberación controlada o sostenida del derivado de amida en ese sitio. Por ende, existe una necesidad de una formulación o composición que comprende N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una forma adecuada para tal administración, por ejemplo de un depósito farmacéutico.

Aunque WO-A-2005/061465 sugiere que los derivados de amida allí revelados pueden ser incluidos en una composición farmacéutica, por ejemplo en una forma adecuada para uso oral o tópico, para administración mediante inhalación o insuflación, o para administración parenteral, no hay revelación en WO-A-2005/061465 de un depósito farmacéutico que comprende un derivado de amida allí revelado, mucho menos de tal depósito farmacéutico que comprende N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

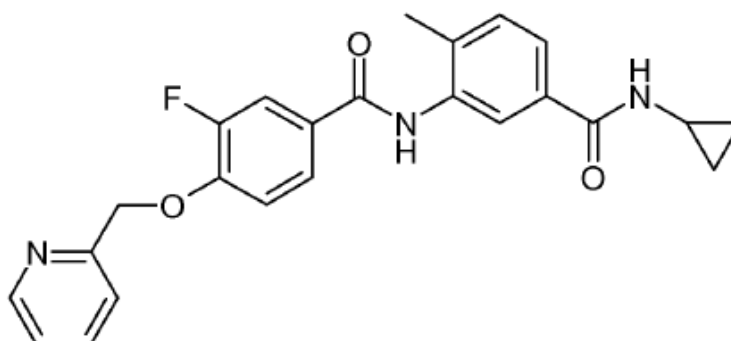
De acuerdo con la presente invención, se provee un depósito farmacéutico que comprende (i) N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como un agente farmacéutico (PA) y (ii) un polímero que se degrada para crear un

microclima ácido, en donde el PA es liberado del polímero a la degradación del polímero.

En el depósito farmacéutico de la presente invención, el agente farmacéutico (de aquí en adelante el PA) es *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Así, las referencias presentes al PA incluyen el compuesto *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, *per se*, así como sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Como lo apreciará el experto, un depósito farmacéutico es una composición que libera un PA, especialmente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un PA (aquí *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en el tiempo, con el fin de proveer la administración de liberación controlada y/o sostenida del PA allí comprendido.

La *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida tiene la estructura:



Como está revelada en el ejemplo 5-y en WO-A-2005/061465.

Sales farmacéuticamente aceptables de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida para incluir en el depósito farmacéutico de la presente invención se basan en el juicio médico razonable de ser adecuadas para administración a un sujeto, por ejemplo un animal de sangre caliente tal como el hombre, sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida, por ejemplo sales de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, maléico, tartárico, fumárico, hemifumárico, succínico, hemisuccínico, mandélico, metanosulfónico, dimetanosulfónico, etan-1,2-sulfónico, bencenosulfónico, salicílico o 4-toluensulfónico. Una sal de adición de ácido preferida es una sal de adición de ácido con ácido clorhídrico, p.e. proveer clorhidrato de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida.

La *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, pueden ser sintetizadas de materiales de partida adecuados usando procedimientos estándar de química orgánica, por ejemplo como se discuten en WO-A-2005/061465. Por ejemplo, la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida puede ser preparada mediante la reacción de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-hidroxibenzamida con clorhidrato de 2-clorometil-piridina en la presencia de una base adecuada (tal como carbonato de potasio). La reacción de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida con ácido clorhídrico provee la sal de clorhidrato.

El depósito farmacéutico de la presente invención permite la administración del PA usando una formulación de liberación controlada y/o sostenida con el fin de mantener un nivel terapéutico del PA durante un período de tiempo prolongado.

Esto es ventajoso porque reduce la frecuencia de dosificación y provee un modo conveniente de administración del PA, que es particularmente deseado para la administración del PA directamente en la articulación, p.e. mediante administración intra-articular. Las formulaciones de liberación controlada y/o sostenida también pueden reducir la severidad y frecuencia de cualquier efecto secundario indeseado asociado con un PA particular. Los mejoramientos en la conveniencia de administración y la ocurrencia y severidad reducidas de efectos secundarios a su vez mejoran la conformidad del paciente.

Se encuentra que muchos compuestos que representan un PA son inadecuados para incluirse en los depósitos farmacéuticos, debido principalmente a factores tales como inestabilidad de los compuestos en las formulaciones requeridas para administración de liberación controlada y/o sostenida y/o intra-articular. Los presentes inventores han encontrado de manera sorprendente que el PA incluido en el depósito farmacéutico de la presente invención es hidrolíticamente estable en el microclima ácido creado a la degradación del polímero allí incluido y por lo tanto, que el PA es adecuado para incluirse en el depósito farmacéutico. Adicionalmente, los presentes inventores han encontrado de manera sorprendente que el PA incluido en el depósito farmacéutico de la presente invención puede ser proporcionado en una concentración local alta sostenida del PA en el sitio de administración, por ejemplo en una articulación, para proveer la liberación controlada y/o sostenida efectiva del PA. En otras palabras, el depósito farmacéutico es efectivo para liberar lentamente el PA con el fin de lograr un efecto de larga acción.

Convenientemente, el PA puede ser incluido en el depósito farmacéutico de la presente invención sin ninguna modificación química requerida antes de su inclusión allí.

Como lo apreciará el experto, un "agente farmacéutico" (o PA) es un agente que causa un efecto farmacológico en un sujeto al cual se le administra, por ejemplo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, por ejemplo son el fin de tratar o prevenir una enfermedad o condición médica. Como se discutió anteriormente, el PA en el depósito farmacéutico de la presente invención es *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se cree que cause un efecto farmacológico mediante la inhibición de los efectos de las citoquinas (tal como TNF, por ejemplo TNF α , y varios miembros de la familia de IL, por ejemplo IL-1, IL-6 e IL-8) en virtud de la inhibición de la enzima p38 quinasa.

El PA que está incluido en el depósito farmacéutico de la presente invención es efectivo en el tratamiento de una enfermedad o condición inflamatoria, por ejemplo una condición causada por inflamación de una articulación, tal como osteoartritis en la cual puede ocurrir inflamación sinovial tanto aguda como crónica. La osteoarthritis (también conocida como artritis degenerativa o enfermedad de articulación degenerativa), es la forma más común de artritis, con muchos enfermos alrededor del mundo, y formulaciones mejoradas para liberación de los PAs para el tratamiento de la osteoartritis son altamente deseables.

Como lo apreciará el experto, el PA está presente en el depósito farmacéutico de la presente invención en una cantidad terapéuticamente efectiva. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" es cualquier cantidad del PA (por ejemplo contenido en el depósito farmacéutico) que, cuando se administra a un sujeto que sufre de una enfermedad o condición médica contra la cual el PA es efectivo, causa reducción, remisión, o regresión de la enfermedad o condición médica.

La cantidad terapéuticamente efectiva del PA que está incluido en el depósito farmacéutico variará necesariamente dependiendo de la naturaleza y severidad del trastorno a ser tratado y el paciente particular tratado, de acuerdo con principios de medicina bien conocidos. Adicionalmente, la cantidad terapéuticamente efectiva del PA que está incluido en el depósito farmacéutico variará necesariamente de acuerdo con el perfil de liberación controlada y/o sostenida deseado, por ejemplo dependiendo del período de tiempo durante el cual se requiere la liberación del PA y la concentración de PA deseada durante ese tiempo.

Además del PA, el depósito farmacéutico de la presente invención comprende un polímero que se degrada para crear un microclima ácido, por ejemplo un polímero que se degrada en la presencia de agua para crear un microclima ácido. Por esto, queremos decir un polímero que se degrada o rompe químicamente para proporcionar un pH ácido en un área pequeña, localizada (tal como una articulación) a la cual se administra el depósito farmacéutico. Preferiblemente, el pH ácido es esencialmente uniforme en el área localizada y difiere del área circundante, que puede estar a un pH fisiológico (típicamente de aproximadamente pH 7.4). El pH ácido es típicamente un pH de menos de aproximadamente 7.4, por ejemplo un pH en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 7, tal como de aproximadamente 3 a aproximadamente 7; convenientemente, de aproximadamente 1 a menos de 7 o de aproximadamente 3 a menos de 7.

Típicamente, el PA está disperso o encapsulado en el polímero, de forma que el PA es liberado continuamente del polímero a medida que el polímero se degrada en el tiempo para crear el microclima ácido. Se ha encontrado que el PA que está incluido en el depósito farmacéutico de la presente invención es hidrolíticamente estable en el microclima ácido que se crea por la degradación del polímero. La liberación del PA del polímero provee la liberación controlada y/o

sostenida del PA del depósito farmacéutico a un sujeto, por ejemplo un animal de sangre caliente tal como el hombre, al cual se le administra el depósito farmacéutico. Preferiblemente, se administra una alta concentración local (p.e. en el área en la cual se administra el depósito farmacéutico, tal como una articulación) para producir el efecto terapéutico deseado y una baja concentración sistémica para lograr mitigar contra cualquier toxicidad sistémica indeseada del PA a la degradación del polímero y liberación del PA. Así, el depósito farmacéutico libera el PA al sujeto a concentraciones efectivas para el tratamiento de la enfermedad particular o condición médica durante un período de tiempo sostenido.

Se puede usar cualquier polímero adecuado en el depósito farmacéutico de la presente invención, siempre y cuando el polímero se degrade para crear un microclima ácido, p.e. a la administración a un sujeto, por ejemplo a un animal de sangre caliente tal como el hombre, y sea biodegradable y biocompatible.

Como lo apreciará el experto, por el término "biocompatible" nos referimos a un material que es compatible con tejido vivo o un sistema vivo al no ser tóxico, perjudicial o fisiológicamente reactivo y que no causa rechazo inmunológico.

Por el término "biodegradable" nos referimos a un material que se degrada en un ambiente biológico.

Por ejemplo, un polímero puede ser "biodegradable" de forma que el polímero entero se degrada y no necesita ser removido después de uso, p.e. una vez se ha liberado todo el PA. Tales polímeros pueden comprender enlaces de ester hidrolisables y enzimáticamente clivables que se rompen bajo condiciones biológicas (por ejemplo en la presencia de agua y enzimas biológicas encontradas en tejidos de animales de sangre caliente, tales como humanos) para producir

productos no tóxicos, biocompatibles y/o biodegradables. Alternativamente, un polímero puede ser "biodegradable" en virtud de tener una vida media finita en un ambiente biológico. Por ejemplo el polímero puede tener una vida media de 1 a 12 meses, tal como de 1 a 6 meses.

Típicamente, el polímero incluye al menos un grupo funcional ácido o al menos un grupo funcional que puede reaccionar para producir un grupo funcional ácido, p.e. cuyo grupo funcional ácido es un grupo que es capaz de donar un protón a un grupo funcional básico tal como una amina. Ejemplos de grupos funcionales ácidos adecuados incluyen grupos de ácido carboxílico (p.e. $-\text{CO}_2\text{H}$) y grupos de ácido sulfónico (p.e. $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$). Ejemplos de grupos funcionales adecuados que pueden reaccionar para producir un grupo funcional ácido incluyen ésteres (p.e. $\text{RC}(\text{O})\text{OR}$, donde R puede representar alquilo o arilo), cuyos ésteres pueden reaccionar con agua para producir un grupo de ácido carboxílico correspondiente y un alcohol. Preferiblemente, el polímero se selecciona con el fin de degradarse y liberar el PA durante un período de tiempo de aproximadamente 30 a 90 días. Por ejemplo, el polímero puede degradarse y liberar el PA en un período de tiempo de aproximadamente 30, aproximadamente 60 o aproximadamente 90 días. Por ejemplo, el polímero puede degradarse y liberar el PA en un período de aproximadamente 120, aproximadamente 150 o aproximadamente 180 días.

Polímeros adecuados incluyen un poliéster de un ácido hidroxigraso y derivados del mismo (por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido policítrico, ácido polimálico, ácido poli- β -hidroxibutírico, polímero de apertura de anillo de ϵ -capro-lactona, copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, copolímero de ácido 2-hidroxibutírico-ácido glicólico, copolímero de ácido poliláctico-polietilenglicol o copolímero de ácido poliglicólico-polietilenglicol), un polímero de un alquil α -cianoacrilato (por ejemplo poli(butil 2-cianoacrilato)), un polialquilen oxalato (por ejemplo politrimetilen oxalato o politetrametilen oxalato), un poliorto

éster, un policarbonato (por ejemplo polietileno carbonato o polietilenpropilen carbonato), un poliorto-carbonato, un ácido poliamino (por ejemplo poli- γ -L-alanina, ácido poli- γ -bencil-L-glutámico o ácido poli- γ -metil-L-glutámico), un éster de ácido hialurónico, y similares, y uno o más de estos polímeros pueden ser usados. Si los polímeros son copolímeros, estos pueden ser cualquiera de copolímeros aleatorios, en bloque o de injerto. Cuando los ácidos α -hidroxicarboxílicos, ácidos hidroxidicarboxílicos y ácidos hidroxitricarboxílicos anteriores tienen actividad óptica en sus moléculas, se puede usar cualquiera de sus isómeros D, isómeros L e isómeros DL. Entre otros, se prefiere el polímero de ácido α -hidroxicarboxílico (preferiblemente polímero de ácido láctico-ácido glicólico), su éster, ésteres de ácido poli- α -cianoacrílico, etc., y los más preferidos son el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico (también referido como poli(lactida-co-glicólido) o ácido poli(láctico-co-glicólico), de aquí en adelante referido como PLGA). Así, en un aspecto, el polímero es PLGA. Como se usa aquí, el término PLGA incluye polímeros de ácido láctico (también referido como polilactida, poli(ácido láctico), o PLA).

Los polímeros de PLGA adecuados pueden tener una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico en el rango de 100:0 a 50:50, convenientemente en el rango de 95:5 a 50:50. Por ejemplo, el polímero de PLGA puede tener una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico de 95:5 o de 50:50.

Los polímeros de PLGA adecuados pueden tener una longitud de bloque en el rango de 1 a 5, preferiblemente de 2 a 4.

Los polímeros de PLGA adecuados pueden tener un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 3,000 a aproximadamente 50,000, preferiblemente de aproximadamente 4,000 a aproximadamente 40,000, y more preferiblemente de aproximadamente 5,000 a aproximadamente 30,000 Daltons. El grado de dispersión (peso molecular promedio en peso/peso molecular

promedio en número, de aquí en adelante referido como polidispersibilidad) puede variar de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 4.0, preferiblemente de aproximadamente 1.3 a aproximadamente 3.5.

Como lo apreciará el experto, el peso molecular promedio en peso, el peso molecular promedio en número y la polidispersibilidad pueden ser determinados mediante cualquier método o medio adecuado, por ejemplo mediante cromatografía de exclusión de tamaño (SEC) con sustancias de referencia de poliestireno con polidispersibilidad estrecha con pesos moleculares pico de 1,000,000, 130,000, 50,000, 20,000, 10,000, 5,000, 2,000, y 580 respectivamente. La determinación puede realizarse usando una columna SEC de Lecho Mezclado D de 5µm (fabricada por Polymer Laboratories Ltd., UK) y usando metanol al 5% en tetrahidrofurano como la fase móvil.

El PLGA puede ser preparado mediante cualquier método convencional, o puede estar disponible comercialmente. Por ejemplo, el PLGA puede ser producido mediante polimerización de apertura de anillo con un catalizador adecuado a partir de lactida cíclica, glicólido, etc. (ver *Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials*, Volume 2, Marcel Dekker, Inc. (1995); EP-0058481B2; Effects of polymerization variables on PLGA properties: molecular weight, composition and chain structure y Dorta et al, *Int. J. Pharm.*, 100, pp 9-14 (1993)).

Se cree que el PLGA es biodegradable por medio de la degradación de la composición de polímero sólida entera, debido al rompimiento de los enlaces de éster hidrolizables y enzimáticamente clivables bajo condiciones biológicas (por ejemplo en la presencia de agua y enzimas biológicas encontradas en tejidos de animales de sangre caliente tales como humanos) para formar ácido láctico y ácido glicólico. Tanto el ácido láctico como el ácido glicólico son productos del metabolismo normal solubles en agua, no tóxicos, que pueden ser

biodegradar adicionalmente para formar dióxido de carbono y agua. En otras palabras, se cree que el PLGA se degrada mediante hidrólisis de sus grupos éster en la presencia de agua, por ejemplo en el cuerpo de un animal de sangre caliente tal como el hombre, para producir ácido láctico y ácido glicólico y crear el microclima ácido. El ácido láctico y glicólico son sub-productos de varias rutas metabólicas en el cuerpo de un animal de sangre caliente tal como el hombre bajo condiciones fisiológicas normales, y por lo tanto, son bien tolerados y producen toxicidad sistémica mínima.

El polímero se provee en cualquier forma adecuada en la cual se puede dispersar o encapsular el PA antes de la degradación del polímero. Por ejemplo, el depósito farmacéutico puede comprender el polímero en la forma de micropartículas o nanopartículas, o en una forma líquida, con el PA disperso o encapsulado allí.

Las micropartículas adecuadas tienen típicamente un tamaño de partícula promedio en el rango de 0.1 a 1000 μm , preferiblemente 1 a 750 μm y más preferiblemente 10 a 500 μm .

Las nanopartículas adecuadas tienen típicamente un tamaño de partícula promedio en el rango de 1 a 2000nm, preferiblemente 10 a 1000nm, y más preferiblemente 50 a 500nm.

En particular, las micropartículas son de forma sustancialmente esférica (p.e., son microesferas).

Cuando el polímero está en la forma de micropartículas, las micropartículas pueden ser preparadas usando cualquier método apropiado, tal como mediante método de evaporación de solvente o extracción de solvente. Por ejemplo, en el método de evaporación de solvente, el PA y el polímero pueden ser disueltos en

un solvente orgánico volátil adecuado (por ejemplo una cetona tal como acetona, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo o cloruro de metileno, un hidrocarburo aromático halogenado, un éter cíclico tal como dioxano, un éster tal como metil acetato, un nitrilo tal como acetonitrilo, o un alcohol tal como etanol) y dispersos en una fase acuosa que contiene un estabilizante de emulsión adecuado (por ejemplo polivinil alcohol, PVA). El solvente orgánico es entonces evaporado para proveer las micropartículas con el PA allí encapsulado. En el método de extracción de solvente, el PA y el polímero pueden ser disueltos en un solvente polar (tal como acetonitrilo, diclorometano, metanol, etil acetato o metil formiato) y luego dispersos en una fase acuosa (tal como una solución de agua/PVA). Se produce una emulsión para proveer micropartículas con el PA allí encapsulado. El secado por aspersion es una técnica de fabricación alternativa para preparar las micropartículas.

En un aspecto, el depósito farmacéutico puede comprender el polímero (tal como PLGA descrito anteriormente) en la forma de micropartículas con el PA allí encapsulado. Por ejemplo, el depósito farmacéutico puede comprender un polímero de PLGA que tiene una relación molar de lactida:glícólido de 50:50 en la forma de micropartículas con el PA allí encapsulado. Tal depósito farmacéutico puede ser adecuado para liberación controlada y/o sostenida del PA durante un período de aproximadamente 30 días. Además, como un ejemplo, el depósito farmacéutico puede comprender un polímero de PLGA que tiene una relación molar de lactida:glícólido de 95:5 en la forma de micropartículas con el PA allí encapsulado. Tal depósito farmacéutico puede ser adecuado para liberación controlada y/o sostenida del PA en un período de tiempo de aproximadamente 60 a 90 días. Tal depósito farmacéutico puede también ser adecuado para liberación controlada y/o sostenida del PA en un período de hasta 120, hasta 150, o hasta 180 días.

El depósito farmacéutico puede comprender el PA y el polímero en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el depósito farmacéutico puede comprender de 1 a 30% en peso del PA y de 70 a 99% en peso del polímero.

Por ejemplo, cuando el depósito farmacéutico de la presente invención comprende micropartículas de PLGA, el PLGA puede estar presente en una cantidad que varía de aproximadamente 70% a aproximadamente 99% en peso de las micropartículas. Esta cantidad de PLGA se puede usar cuando se carga aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso del PA en las micropartículas. También, esta cantidad del polímero se calcula para las micropartículas que comprenden el PA y el PLGA, pero sin otros excipientes farmacéuticos, usados por ejemplo para suspender las micropartículas antes de liofilización. El PLGA se puede usar en una cantidad de aproximadamente 88% a aproximadamente 90% en peso de las micropartículas, cuando se carga aproximadamente 10% a aproximadamente 12% en peso del PA en las micropartículas. La proporción del polímero depende típicamente de la intensidad de la actividad farmacológica del PA usado y de la velocidad y duración de liberación del PA.

El depósito farmacéutico puede además comprender un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que debe ser miscible con agua. Diluyentes o vehículos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes modificadores de porosidad adecuados (tales como cloruro de sodio) que se disuelve rápidamente dejando poros y/o plastificantes adecuados para modificar la velocidad de difusión y/o reducir la porosidad (ver, por ejemplo, Burgess, D. J., Hickey, A. J., *Drugs and the Pharmaceutical Sciences* (149) pp 305-353).

El diluyente o vehículo puede ser incluido en el depósito farmacéutico en cualquier forma adecuada. Por ejemplo, el diluyente o vehículo puede ser incluido

en una cantidad de 0 a 50% en peso de la composición total. Preferiblemente, el depósito farmacéutico no contiene un diluyente o vehículo adicional.

El depósito farmacéutico se provee típicamente para liberación local en un sitio de tratamiento deseado, tal como una articulación.

El depósito farmacéutico puede ser formulado para administración mediante inyección, tal como mediante una inyección intra-articular. Así, en particular, el depósito farmacéutico puede ser proporcionado en una forma inyectable (p.e. como un depósito farmacéutico inyectable). Por "inyectable" nos referimos a que el depósito farmacéutico puede ser retirado en una jeringa e inyectado en un sujeto, por ejemplo un animal de sangre caliente tal como el hombre, sin causar efectos adversos debido a la presencia de material sólido en el depósito. Por ejemplo, el depósito farmacéutico puede ser inyectable en una articulación, tal como una articulación inflamada. En otras palabras, se provee un depósito farmacéutico para inyección intra-articular. Articulaciones adecuadas incluyen rodilla, cadera, hombro, tobillo, codo, muñeca, dedo pulgar, dedo y articulaciones facetarias espinales. El depósito farmacéutico permanece en la articulación después de la inyección a esta, y alcanza una liberación local del PA en una manera controlada y sostenida, preferiblemente durante un período de tiempo que varía de 30 a 90 días. Los depósitos farmacéuticos que logran una liberación local del PA de una manera controlada y sostenida durante un período de hasta 90 días son ventajosos porque estos minimizan el número de inyecciones locales requeridas para hacerse en una articulación, lo que permite que los depósitos cumplan con las recomendaciones actuales para terapia intra-articular que aconsejan no exceder de tres a cuatro inyecciones locales pequeñas (aproximadamente 2 ml) en una articulación por año, debido a posibles efectos adversos.

El depósito farmacéutico puede ser formulado para inyección en el espacio intra-articular de una articulación afectada, por ejemplo en la porción que contiene fluido sinovial de una articulación afectada, tal como en un sitio de osteoartritis. Como lo apreciará el experto, el fluido sinovial está contenido dentro de un espacio de articulación central definido por huesos opuestos de las articulaciones. Los presentes inventores han encontrado que a la inyección del depósito farmacéutico en el fluido sinovial, el PA es liberado y entra sustancialmente en el tejido circundante con solamente cantidades menores entrando a la corriente sanguínea, p.e. para lograr una alta concentración local de PA en el área en la cual se administra el depósito farmacéutico (tal como una articulación) y una baja concentración sistémica. Adicionalmente, el depósito farmacéutico provee una "explosión" aceptable (p.e. liberación de PA) en el primer día después de administración, lo cual es ventajoso en uso y es inesperado en vista de la enseñanza de la técnica previa, tal como en US-6,217,911, que enseña que se prefiere poca o liberación en ráfaga. El perfil de liberación eficiente proporcionado por el depósito farmacéutico de la presente invención no hubiera sido predicho a partir de la técnica previa y ayuda en la efectividad del depósito farmacéutico.

Preferiblemente, el depósito farmacéutico provee una concentración local alta sostenida del PA en una unión articular a la administración por inyección a esta, tal como por encima de 100 nanomolar. Los depósitos farmacéuticos inyectables pueden comprender una suspensión o dispersión de la combinación de PA y polímero en un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual debe ser agua miscible. Diluyentes o vehículos adecuados incluyen diluyentes o vehículos acuosos tales como una solución acuosa isotónica de un mejorador de viscosidad (tal como carboximetil celulosa de sodio), un surfactante (tal como polisorbato 80) y/o a ajustador de tonicidad (tal como cloruro de sodio). Los depósitos farmacéuticos inyectables pueden comprender además agentes activos, tales como un anestésico local.

El depósito farmacéutico de la presente invención puede ser formulado para medicina humana o uso veterinario. Por ejemplo, se puede proveer un depósito farmacéutico formulado para inyección intra-articular para medicina humana o uso veterinario.

La presente invención provee además un depósito farmacéutico definido aquí para uso en la inhibición de los efectos de citoquinas, por ejemplo en virtud de la inhibición de la enzima p38 quinasa, en un sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee el uso de un depósito farmacéutico aquí definido para inhibir los efectos de las citoquinas, por ejemplo en virtud de la inhibición de la enzima p38 quinasa, en un sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee el uso de un depósito farmacéutico aquí definido en la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de los efectos de citoquinas, por ejemplo en virtud de la inhibición de la enzima p38 quinasa, en un sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee un método para inhibir los efectos de citoquinas, por ejemplo en virtud de la inhibición de la enzima p38 quinasa, en un sujeto en necesidad del mismo, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto un depósito farmacéutico aquí definido.

La presente invención provee además un depósito farmacéutico aquí definido, para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como osteoartritis, en un sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee el uso de un depósito farmacéutico aquí definido para la prevención o tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como osteoartritis, en un sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee el uso de un depósito farmacéutico aquí definido, en la fabricación de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como osteoartritis, en un sujeto.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se provee un método para la prevención o tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tal como osteoartritis, en un sujeto en necesidad del mismo, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto un depósito farmacéutico aquí definido.

El "sujeto" al cual se le administra el depósito farmacéutico de la invención es un animal, especialmente un animal de sangre caliente, tal como un animal doméstico o el hombre, particularmente el hombre.

La invención será ahora ilustrada mediante los siguientes ejemplos no limitados.

Ejemplo 1

Se preparó un depósito farmacéutico que comprendía micropartículas de PLGA que encapsulan *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida como el PA.

(i) Preparación de Micropartícula

60 mg of *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida y 340 mg de PLGA (relación molar de lactida:glicólido de 50:50 y un peso molecular de 19.5 KD) se disolvieron en relación 3:1 de diclorometano/Metanol (2 ml). Esta solución fue entonces dispersa en una fase

acuosa de PVA al 0.5% p/v bajo alto corte para formar una emulsión. El alto corte fue creado usando un mezclador estático con una alta velocidad de flujo de fase acuosa, p.e., 1000 mls/min. La emulsión resultante se agregó a agua (1250 ml) a 30°C y se agitó a 500rpm (usando un agitador Heidolph RZR1) por 1 hora. La suspensión resultante fue enfriada en un baño de hielo y las micropartículas se dejaron sedimentar por 45 minutos. Aproximadamente 90% (en volumen) del sobrenadante fue removido, teniendo cuidado de no afectar las micropartículas sedimentadas. Se agregó agua (1 L) y el proceso se repitió. Aproximadamente 95% en volumen (del sobrenadante fue removido y las micropartículas transferidas a un tubo de prueba de vidrio. El ciclo de lavado/sedimentación fue repetido 2 veces adicionales y las micropartículas fueron transferidas a un vial secado por congelamiento con el mínimo volumen de agua. El vial fue congelado instantáneamente en nitrógeno líquido y las micropartículas fueron secadas por congelación por 48 horas.

(ii) Protocolo de Liberación *In Vitro*

0.8 mg de micropartículas que contienen *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida en 50:50 PLGA se suspendieron en PBS que contiene 0.1% p.v de Tween 80 (20 ml). La suspensión resultante se mantuvo estática a 37°C y las muestras fueron recuperadas a las 24 horas por remoción del medio (1 ml) seguida por adición en el medio (1 ml) para asegurar que el volumen del medio en el experimento permaneció constante. Las muestras fueron tomadas a intervalos regulares (ver Figura 1) hasta que el depósito ya no liberó más *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida y se analizó mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Relación molar	Carga de	Eficiencia de	Explosión	Liberación In
----------------	----------	---------------	-----------	---------------

polímero lactida:glícido / PM (KD)	PA (% en peso)	Encapsulación (%)	In Vitro (%)	Vitro (%)
50:50 19.5	13.33	88.87	16.33	Día 14 – 82.3 Día 25 – 92.38
50:50 19.5	13.60	90.67	18.35	Día 15 – 79.52 Día 25 – 86.23

Las micropartículas con PLGA 50:50 proporcionaron altas eficiencias de encapsulación, produciendo cargas de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida de aproximadamente 13%. Los datos de perfil de liberación *in vitro* se muestran en la Figura 1. Los estudios de liberación *in vitro* muestran que la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida en micropartículas de PLGA 50:50 tenían una explosión aceptable en el día uno y se liberaron durante 1 mes *in vitro*. Los dos lotes producidos usando PLGA 50:50 (Tabla 1) mostraron buena reproducibilidad.

Ejemplo 2

Se preparó un depósito farmacéutico que comprendía partículas de PLGA que encapsulan *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida como el PA.

(i) Preparación de Micropartícula

60 mg de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida y 340 mg de PLGA (relación molar de lactida:glícido de 95:5 y un peso molecular de 23 KD) se disolvieron en relación 3:1 de diclorometano/Metanol (2 ml). Esta solución fue entonces dispersa en una fase

acuosa de PVA al 0.5% p/v bajo alto corte para formar una emulsión. El alto corte fue creado usando un mezclador estático con una alta velocidad de flujo de fase acuosa, p.e., 1000 mls/min. La emulsión resultante se agregó a agua (1250 ml) a 30°C y se agitó a 500rpm (usando un agitador Heidolph RZRI) por 1 hora. La suspensión resultante fue enfriada en un baño de hielo y las micropartículas se dejaron sedimentar por 45 minutos. Aproximadamente 90% (en volumen) del sobrenadante fue removido, teniendo cuidado de no afectar las micropartículas sedimentadas. Se agregó agua (1 L) y el proceso se repitió. Aproximadamente 95% en volumen (del sobrenadante fue removido y las micropartículas transferidas a un tubo de prueba de vidrio. El ciclo de lavado/sedimentación fue repetido 2 veces adicionales y las micropartículas fueron transferidas a un vial secado por congelamiento con el mínimo volumen de agua. El vial fue congelado instantáneamente en nitrógeno líquido y las micropartículas fueron secadas por congelación por 48 horas.

(ii) Protocolo de Liberación *In Vitro*

0.8 mg de micropartículas que contienen *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida en 95:50 PLGA se suspendieron en PBS que contiene 0.1% p.v de Tween 80 (20 ml). La suspensión resultante se mantuvo estática a 37°C y las muestras fueron recuperadas a las 24 horas por remoción del medio (1 ml) seguida por adición en el medio (1 ml) para asegurar que el volumen del medio en el experimento permaneció constante. Las muestras fueron tomadas a intervalos regulares (ver Figura 1) hasta que el depósito ya no liberó más *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida y se analizó mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 2

Relación molar	Carga de	Eficiencia de	Explosión	Liberación In
----------------	----------	---------------	-----------	---------------

polímero lactida:glicólido / PM (KD)	PA (% en peso)	Encapsulación (%)	In Vitro (%)	Vitro (%)
95:5 23	12.95	86.33	12.78	Día 46 – 39.84 Día 91 – 90.02

Las micropartículas con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida produjeron altas eficiencias de encapsulación, produciendo cargas de PA de aproximadamente 13%. Los datos de perfil de liberación *in vitro* totales se muestran en la Figura 2. Los estudios de liberación *in vitro* muestran que la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida en micropartículas de PLGA 95:5 tenían una explosión aceptable en el día uno y se liberaron durante 3 mes *in vitro*.

Ejemplo 3

Se investigaron las características de liberación de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida en micropartículas de PGLA 50:50 *in vivo* en la rata.

Se inyectó intra-articularmente *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida no formulada (inyección de 15ng en 5 µl en PBS) a ratas y se determinaron las concentraciones en fluido sinovial a 15, 30 y 60 minutos después de la dosis. El fluido sinovial de la articulación de la rodilla de rata fue muestreado usando una metodología de lavado de rodilla. La rodilla fue expuesta y se hizo un corte transversal al tendón rotuliano próximo a la tibia. La cavidad de la rodilla fue abierta por disección, y la rodilla fue lavada entre los cóndilos tibial y femoral con 3x25 µl de PBS usando una pipeta eppendorf. Los parámetros farmacocinéticos del PA en fluido sinovial calculados a partir de este experimento se muestran en la Tabla 3 siguiente:

Tabla 3

Parámetro	Valor	Unidades
Depuración (CI)	61	μl/hora
Volumen de Distribución (V _{dss})	9	μl
Vida media (t _{1/2})	0.2	hora

La *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida como el PA en micropartículas de PLGA 50:50 (preparada en el Ejemplo 1) fue entonces dosificada intra-articularmente (200 μg en 30μl) a ratas y se determinaron las concentraciones de fluido sinovial en los días 1, 4, 7, 14 y 21 después de la dosis. Los datos obtenidos en este estudio se muestran gráficamente en la Figura 4, junto con una simulación de las concentraciones de fluido sinovial esperadas con base en las características de liberación *in-vitro* de esta formulación (ver Ejemplo 1) y la depuración calculada de fármaco liberado al fluido sinovial (CI = 61 μl/hora).

Estos datos demuestran claramente que la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida como el PA en micropartículas de PLGA 50:50, cuando se inyecta intra-articularmente a ratas, puede liberarse sostenido en el fluido sinovial por 21 días. Adicionalmente, la concordancia entre las concentraciones predichas y las concentraciones medidas, sugiere que el ensayo de liberación *in vitro* es un buen vaticinador del comportamiento *in vivo* para esta formulación. La *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida como el PA en micropartículas de PLGA 50:50 (como en el Ejemplo 1) fue entonces dosificada intra-articularmente (200 μg) a ratas, y se determinaron las concentraciones en plasma hasta 24 horas y 21 días después de la dosis. Los datos obtenidos se muestran gráficamente en la Figura 4 y Figura 5 respectivamente, junto con una simulación de las concentraciones en plasma

esperadas con base en las características de liberación de explosión *in vitro*, la depuración calculada de fármaco liberado al fluido sinovial (Cl = 61 μ l/hour) y los parámetros farmacocinéticos de este compuesto en la rata (Cl = 14 ml/min/kg, Vdss = 1.7 l/kg)

Como se muestra en la Figura 4 y 5, las concentraciones en plasma del PA estaban en el rango nanomolar (comparado con el rango micromolar del fluido sinovial, como se muestra en la Figura 3) confirmando el concepto que la liberación intra-articular mediante el depósito farmacéutico de la presente invención puede amortiguar efectivamente la exposición sistémica incluso durante el flujo pico del PA desde las formulaciones de depósito. Un resumen de estos datos se presente en la misma escala en la Figura 6 (en donde "SF predicha" es la línea superior y "plasma predicha" es la línea inferior). Las micropartículas inyectadas intra-articularmente mostraron solamente una pequeña cantidad de pérdida de PA debido a efectos de explosión que conducen a concentraciones en plasma bajas y por ende, minimizando el riesgo de toxicidad.

En resumen, el depósito farmacéutico que comprende PA en micropartículas de PLGA, cuando es inyectado intra-articularmente (200 μ g) a ratas, puede liberarse sostenido en el fluido sinovial por hasta 21 días y conduce a concentraciones en plasma muy bajas poco después de la dosificación debido a un efecto de explosión reducido. Más aún, el ensayo de liberación *in vitro* es un buen vaticinador del comportamiento *in vivo* para las micropartículas de PLGA 50:50.

Ejemplo 4

Se investigaron las características de liberación de N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida en micropartículas de PLGA 50:50 *in vivo* en la rata.

La *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida como el PA en micropartículas de PLGA 50:50 (como en el Ejemplo 2) fue entonces dosificada intra-articularmente (200 µg) a ratas, y se determinaron las concentraciones en plasma hasta 91 días después de la dosis. Los datos obtenidos se muestran gráficamente en la Figura 7 (que muestra el perfil de liberación *in vivo* del PA en micropartículas de PLGA 95:5 en ratas).

En resumen, el depósito farmacéutico que comprende PA en micropartículas de PLGA, cuando es inyectado intra-articularmente (200 µg) a ratas, demuestra un perfil de liberación en plasma por 91 días produciendo concentraciones en plasma muy bajas poco después de la dosificación debido a un efecto de explosión reducido.

Ejemplo 5

Se investigó la eficacia sostenida de la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida como el PA en un depósito farmacéutico.

Todos los estudios se realizaron en un modelo de mono-yodoacetato (MIA) de rata de dolor de articulación como una selección para analgesia de dolor accionada motivada por inflamación y destrucción de articulación (ver Ivanavicius *et al.*, 2007 Pain 128 p272). El modelo MIA induce una sinovitis temprana (día 3) seguida por pérdida progresiva de cartílago articular, y patología ósea subcondral en el día 14.

La *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida fue formulada en en microesferas de PLGA (PLGA 50:50 como en el Ejemplo 1) y se evaluó en el modelo MIA. Las ratas fueron inyectadas

intra-articularmente con MIA en el día 0. Tres días después de MIA (para permitir que la enfermedad progrese) los animales fueron inyectados intra-articularmente con *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida formulada en PLGA 50:50 (200 µg/30 µl) o con formulación de microesfera (30 µl). Los datos se muestran en la Figura 3, cuyos datos muestran claramente que hay una eficacia inmediata y sostenida después de la inyección de la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida formulada. Esta normalización de peso que porta asimetría es estadísticamente significativa 48 horas después de la dosis y desde el día 6 después de la dosis hasta la terminación del estudio (18 días después de la dosis) se muestra gráficamente en la Figura 8.

Esto demuestra que se puede alcanzar una eficacia sostenida usando *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida formulada en microesferas de PLGA. Hubo reversión completa de peso portando asimetría.

Ejemplo 6

Se realizó un estudio comparable al Ejemplo 5 para evaluar los efectos de la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida no formulada. Se liberó una dosis de 29 µg/ml (69 µM) de *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida en un volumen de inyección de 5 µl para dar una concentración Cmin de 1 µM a las 1.5 horas. La dosificación se realizó 3 días después del MIA al mismo punto de tiempo que la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida formulada como el PA fueron dosificadas. Los datos se muestran en la Figura 9, que muestra claramente la no eficacia de la *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida no formulada, en el modelo de MIA en el día 3 indicando un requerimiento

absoluto para depositar *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida formulada en la articulación por períodos sostenidos para realizar un efecto farmacodinámico.

REIVINDICACIONES

1. Un depósito farmacéutico que comprende (i) *N*-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como un agente farmacéutico (PA) y (ii) un polímero que se degrada para crear un microclima ácido, en donde el PA es liberado del polímero a la degradación del polímero.
2. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero es seleccionado de un poliéster de un ácido hidroxigraso y derivados del mismo, un polímero de un alquil α -cianoacrilato, un polialquilen oxalato, un poliorto éster, un policarbonato, un poliorto-carbonato, un poliamino ácido, un éster de ácido hialurónico, y mezclas de los mismos.
3. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el polímero es un copolímero de ácido láctico-glicólico.
4. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el copolímero de ácido láctico-glicólico tiene una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico en el rango de 100:0 a 50:50.
5. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico de 95:5.
6. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el copolímero de ácido láctico:ácido glicólico tiene una relación molar de ácido láctico:ácido glicólico de 50:50.

7. El depósito farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el depósito farmacéutico es formulado para liberación controlada y/o sostenida del PA durante un período de tiempo de aproximadamente 30 a 90 días.
8. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el depósito farmacéutico es formulado para liberación controlada y/o sostenida del PA durante un período de aproximadamente 30 días.
9. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el depósito farmacéutico es formulado para liberación controlada y/o sostenida del PA durante un período de aproximadamente 60 días.
10. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el depósito farmacéutico es formulado para liberación controlada y/o sostenida del PA durante un período de aproximadamente 90 días.
11. El depósito farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que es formulado para administración mediante inyección.
12. El depósito farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 11, que es formulado para administración mediante inyección intra-articular.

1/5

Figura 1

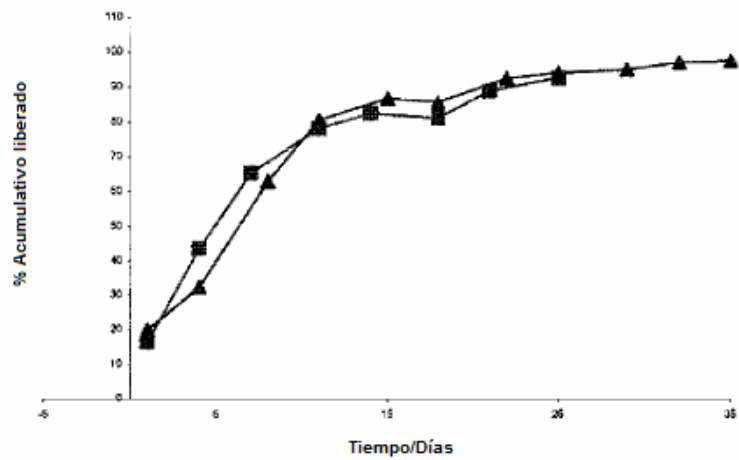
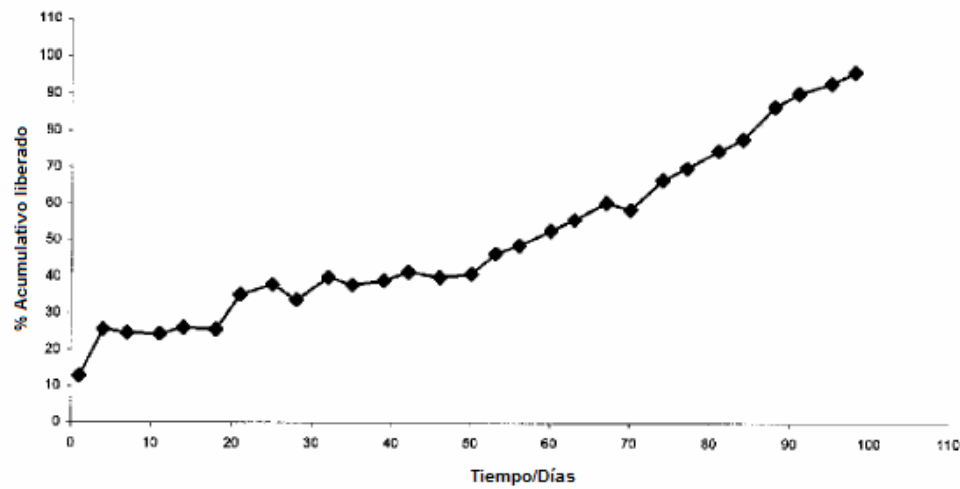


Figura 2



2/5

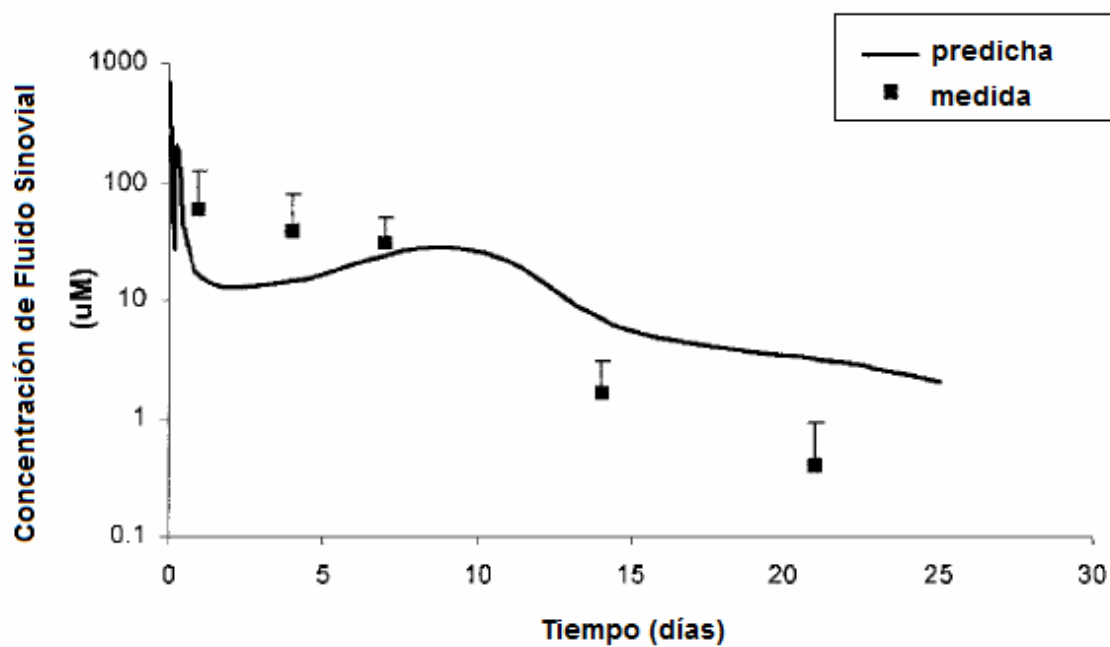
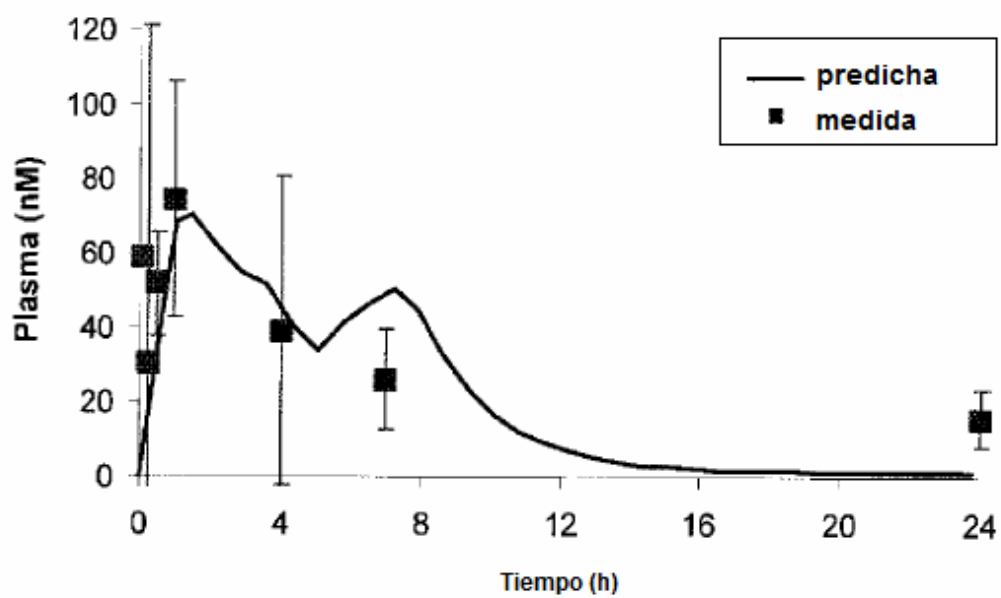
Figura 3**Figura 4**

Figura 5

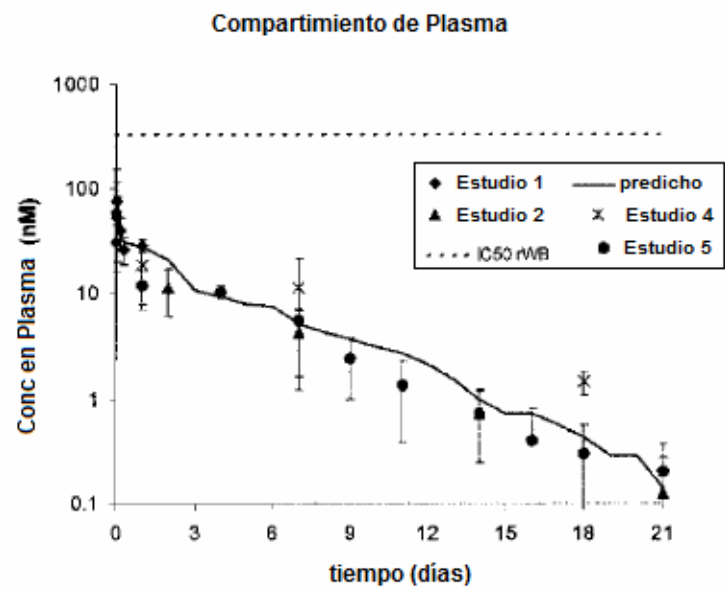
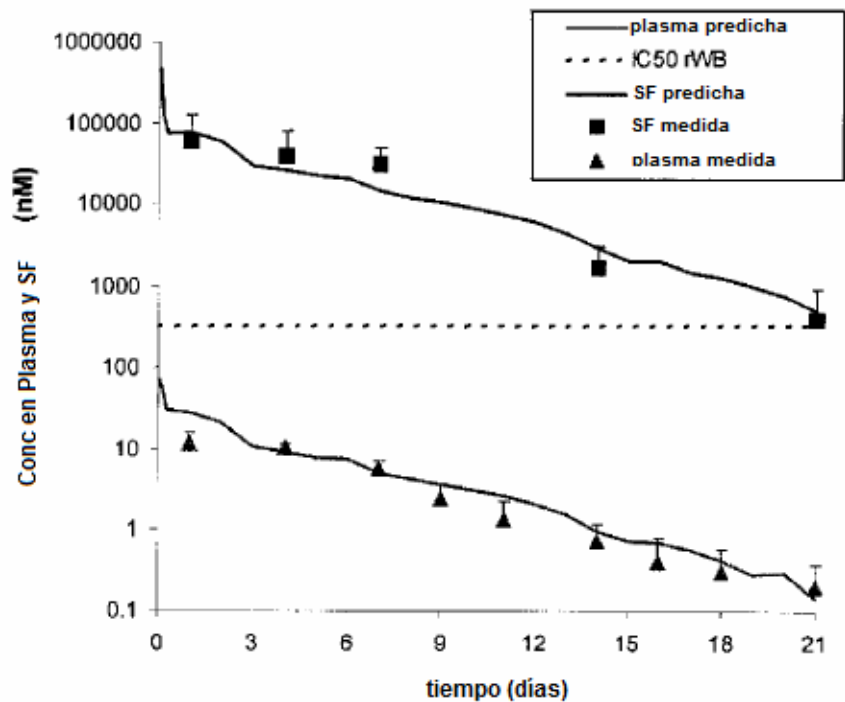
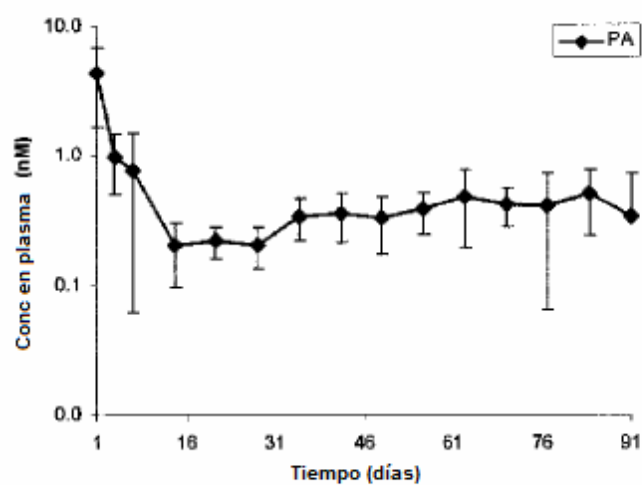
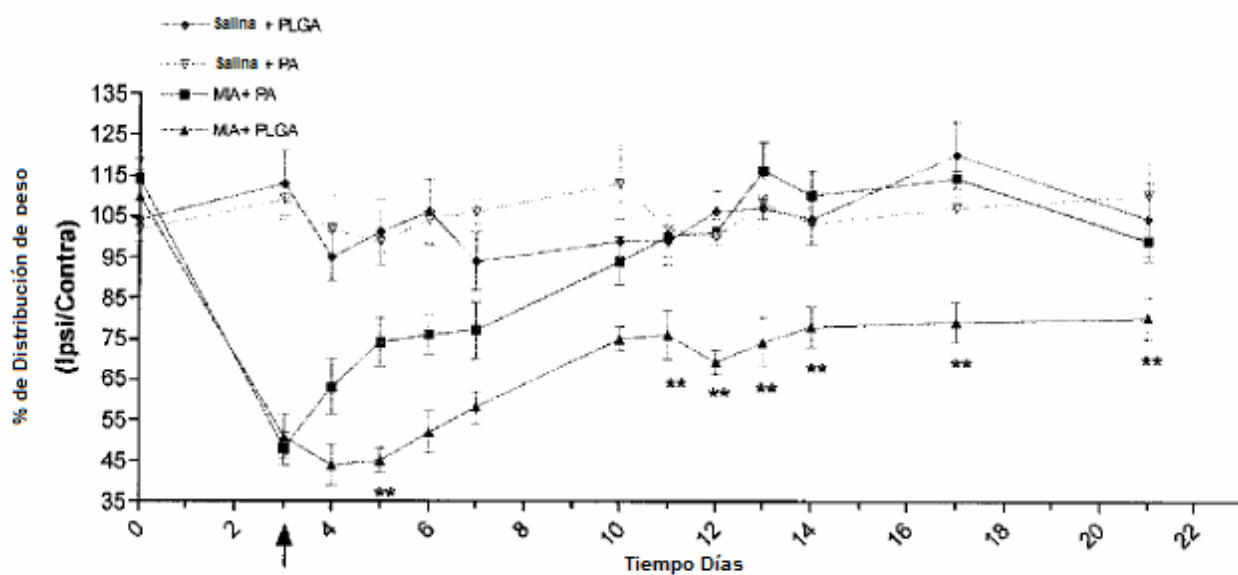


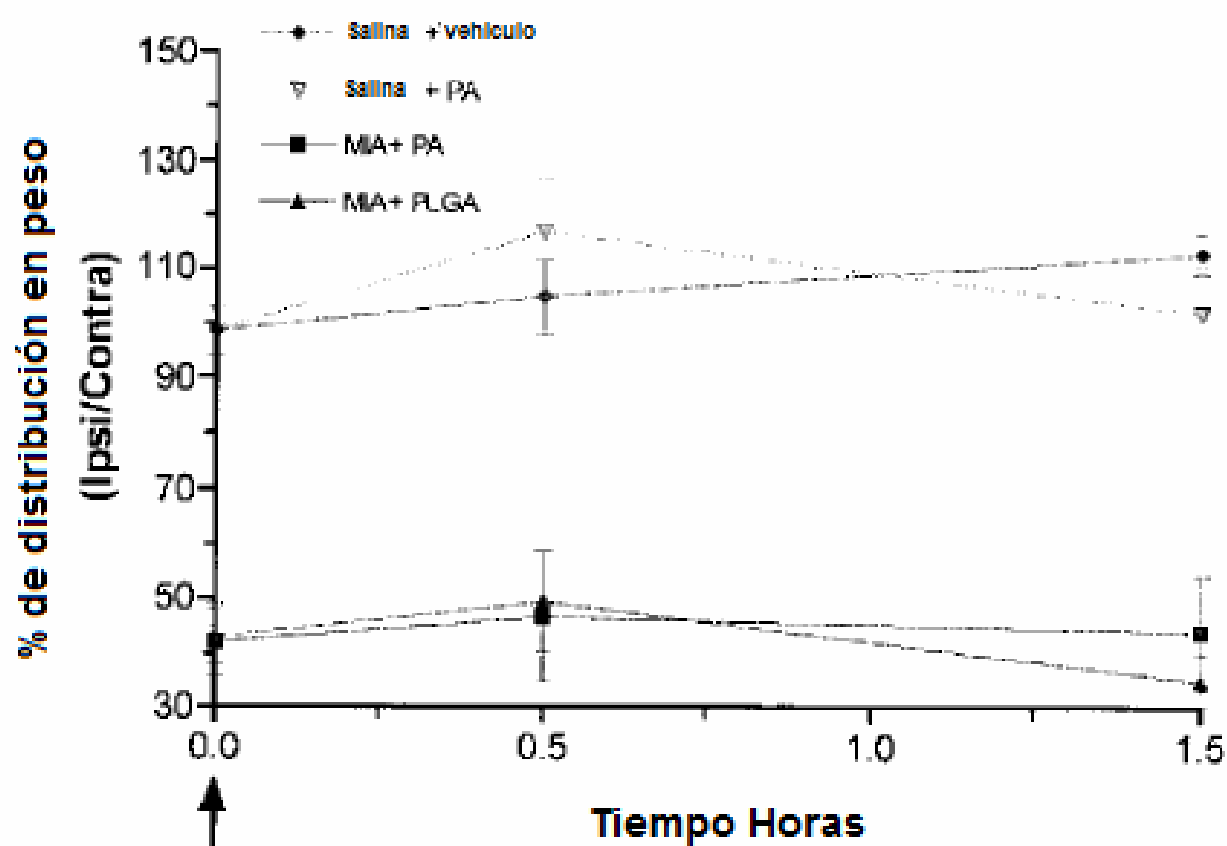
Figura 6



4/5

Figura 7**Figura 8**

5/5

Figura 9

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: 10-134.179A		(51) Int Cl: A61K 9/16	
(22) Fecha de solicitud: 28-10-10		(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/043,491	(32) Fecha 09-04-08	(33) País US
		(72) Inventor(es): BATEMAN, Nicola, Frances; MACFAUL, Philip, Alexander y NASH, Ian, Alun.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 09-11-2010	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 15-10-09	
	Fecha de presentación de la solicitud: 09-04-09	No. publicación: WO 2009/125226 A1	
	No. de solicitud: PCT/GB2009/050353		
(54) Titulo: DEPÓSITO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE N-{5-[(CICLOPROPILAMINO)CARBONIL]}-2-METILFENIL}-3-FLUORO-4-(PIRIDIN-2-ILMETOXI)BENZAMIDA			

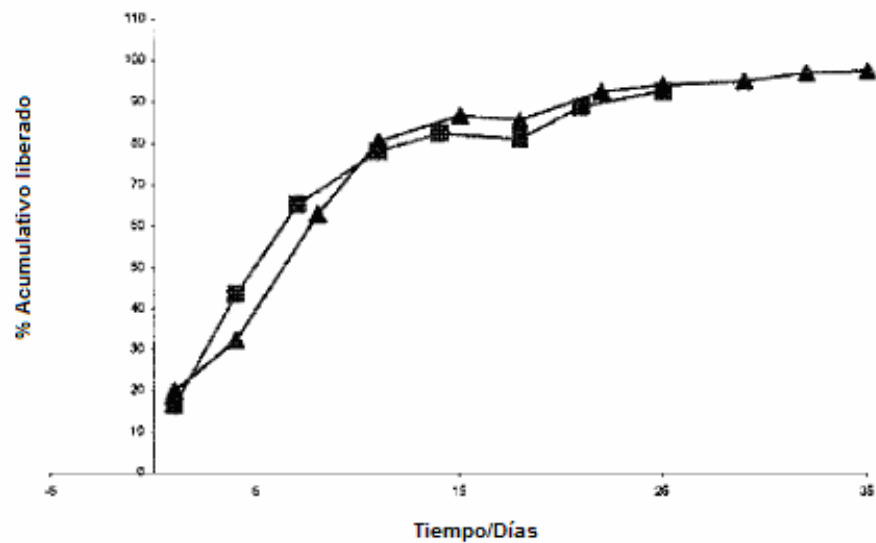
Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Industria farmacéutica, en particular preparaciones medicinales caracterizadas por tener forma particulada, por ejemplo en forma de micropartículas, las cuales contienen ingredientes activos orgánicos con anillos aromáticos.

Resumen.-

Un depósito farmacéutico que comprende (i) N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-3-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como un agente farmacéutico (PA) y (ii) un polímero que se degrada para crear un microclima ácido, en donde el PA es liberado del polímero a la degradación del polímero.

Figura 1



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-**397** de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES



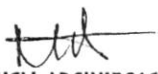
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por

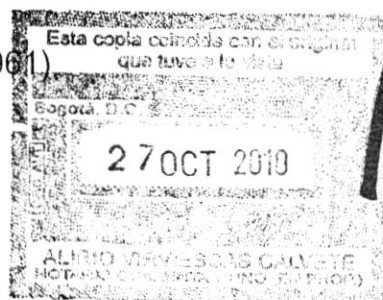
John Haig Erkserdjian

3. actuando como

Notario Público

4. y lleva el sello/estampilla

del Mencionado Notario Público



Certificado

5. en Londres

6. el 2 de agosto del 2004

7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. No. **G479981**

9. Timbre/Sello

10. Firma

Aparece el Sello de la Oficina

E.M. Fitzgerald

de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

25068
Mertens Aracn. eg4
OF THE MUSEUM OF THE
SMITHSONIAN INSTITUTION
WASHINGTON, D. C.



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

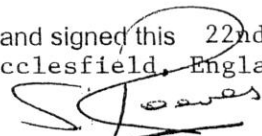
SE-15185 Sodertalje
Sweden

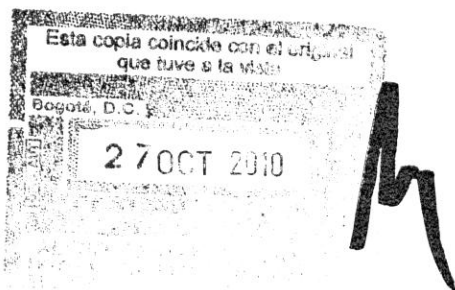
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,

la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151

85 Sodertalje, Suecia,

legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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 en
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 de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm

, con fecha Oct. 31/1913

y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

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 is the a

duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at

Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,

Sweden

legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

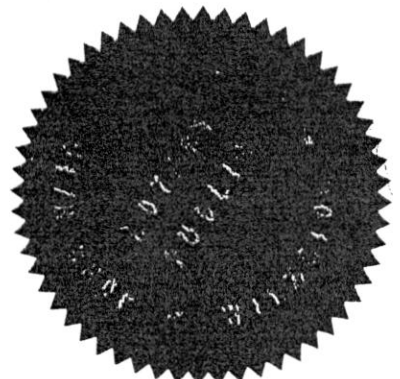
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913

and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **02 August 2004**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

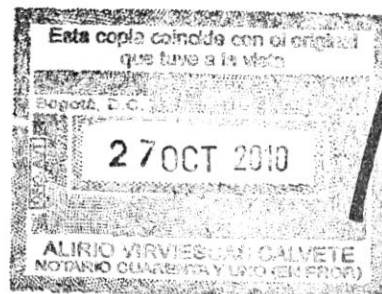
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



TRADUCCION OFICIAL No. 2011-01-24-035
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

SEPASE que yo, ADRIAN PETER MARK WATNEY de 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, Reino Unido, un Notario Público, debidamente autorizado

CERTIFICO EXCLUSIVAMENTE que Brian Michael Howes un ciudadano del Reino Unido titular del Pasaporte del Reino Unido No. 094542802 expedido el 30 de julio de 2005 a quien conozco y quien está debidamente autorizado por AstraZeneca ("la Sociedad") para representarla en este asunto ha ocasionado hoy que el Traspaso adjunto a Nicola Frances Bateman, Philip Alexander Macfaul e Ian Alun Nash sea presentado ante mí y que él me ha afirmado en nombre de la Sociedad que dicho documento es un documento original.

FIRMADO y sellado en 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, Reino Unido, el 1 de diciembre de 2010.

(firma: ilegible)

Adrian Peter Mark Watney

Sello notarial

Notario Público

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por A P M Watney
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

Certificado

5. en Londres
6. el día 03 de diciembre de 2010
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **I710502**
9. Sello/Estampilla
Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
I. McBride
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país.

Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traspaso de la invención llamada DEPOSITO FARMACEUTICO QUE COMPRENDE N-{5-T(CICLOPROPILAMINO)CARBONIL}-2-METILFENIL}-3-FLUORO-4-(PIRIDIN-2-ILMETOXI)BENZAMIDA", documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de enero de 2011, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
PLCCO-261781-000

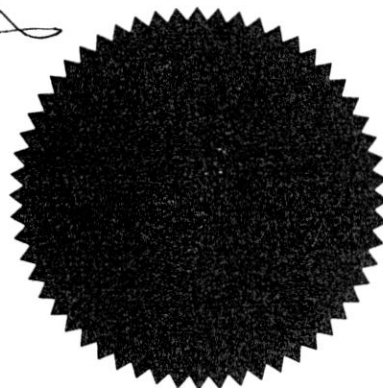
BE IT KNOWN that I, ADRIAN PETER MARK WATNEY of 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that Brian Michael Howes a United Kingdom Citizen holder of United Kingdom Passport No. 094542802 issued on the 30th July 2005 who is well known to me and who is duly authorised by AstraZeneca ("the Company") to represent it in this matter has today caused the annexed Assignment for Nicola Frances Bateman, Philip Alexander Macfaul and Ian Alun Nash to be presented to me and that he has represented to me on behalf of the Company that the said document is an original document.

SIGNED and sealed at 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, United Kingdom aforesaid on 1st December 2010.



Adrian Peter Mark Watney
Notary Public



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by A P M Watney
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
Certified/Attesté
6. the/le 03 December 2010
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No I710502

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: I. McBride



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the content of the document is correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the content.

undersigned,

- (1) Nicola Frances BATEMAN
- (2) Philip Alexander MACFAUL
- (3) Ian Alun NASH

domiciled in

- (1) AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom
- (2) AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom
- (3) c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

PHARMACEUTICAL DEPOT COMPRISING N-{5-T (CYCLOPROPYLAMINO) CARBONYL]-2-METHYLPHENYL}-3-FLUORO-4- (PYRIDIN-2-YLMETHOXY) BENZAMIDE

We state as well that we assign, without reservations or limitation, in favor of

AstraZeneca AB

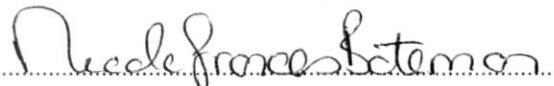
a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

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


Nicola Frances BATEMAN



Ian Alun NASH

TRASPASO

abajo firmado

- (1) Nicola Frances BATEMAN
- (2) Philip Alexander MACFAUL
- (3) Ian Alun NASH

domiciliado en

- (1) AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido
- (2) AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, Reino Unido
- (3) c/o AstraZeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, Reino Unido

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor

de. **DEPÓSITO FARMACÉUTICO QUE COMPRENDE**
N-{5-T (CICLOPROPYLAMINO) CARBONYL]-2-

METILFENIL]-3-FLUORO-4- (PYRIDIN-2-ILMETOXI) BENZAMIDA

Declaramos asimismo que ced y transferimos sin BENZAMIDA
reserva ni limitación, a favor de la sociedad

AstraZeneca AB

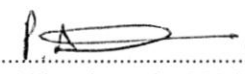
organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

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


Philip Alexander MACFAUL