



PGT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

10-152519

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152519-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:47:12
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS C.
Eje. 378 FASE NACIONAL I
Folios: 97

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA EN CAPSULA QUE COMPRENDE

UNA FORMULACION EN SUSPENSION DE UN DERIVADO DE INDOLINONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Uuaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

Ph
(FORMA P-10)

06-01-2011



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152519- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:47:12 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 97

FORMULARIO UNICO 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 (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P. <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Roman MESSERSCHMID Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania 3. Thomas BOCK Rue de Saint-Bonnet 3, 1195 Dully, Suiza 2. Rudolf BINDER Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania 4. Werner BROX Gerhard-Hauptmann-Strasse 11, 64743 Beerfelden, Alemania		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2009/056878</u> Fecha: <u>4 de junio de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/147212 A1</u> Fecha: <u>10 de diciembre de 2009</u>		
6 Título (54)	<u>FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA EN CÁPSULA QUE COMPRENDE UNA FORMULACIÓN EN SUSPENSIÓN DE UN DERIVADO DE INDOLINONA</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>A61K 009/048</u> <u>A61K 47/24</u> <u>A61K 47/44</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>6 de junio de 2008</u>	<u>08157748.8</u>

9

Comprobante de pago No.: 10- 96,955**Comprobante de pago No.:** 10- 96,958**Comprobante de pago No.:** 10- 99,056**Comprobante de pago No.:** 10-101,511**Fecha:** 16 de noviembre de 2010**Fecha:** 16 de noviembre de 2010**Fecha:** 22 de noviembre de 2010**Fecha:** 30 de noviembre de 2010

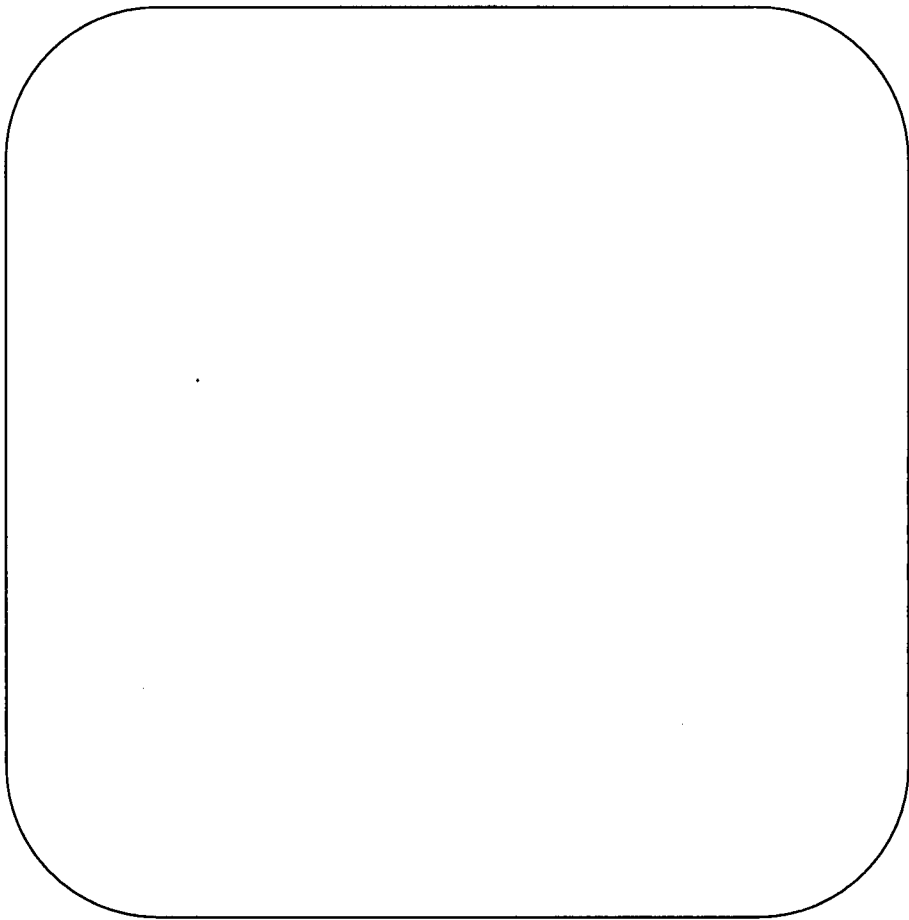
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$312.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/147212 A1

Descripción:

Páginas 22 en el idioma original

Páginas 21 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s) 4

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción del traspaso de la sociedad **R.P. SCHERER GMBH & CO. KG** a **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, quien es único solicitante para todos los Estados Designados excepto Estados Unidos de América.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

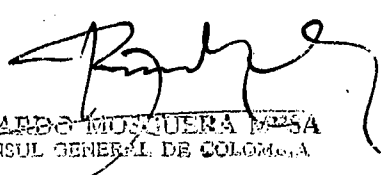
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

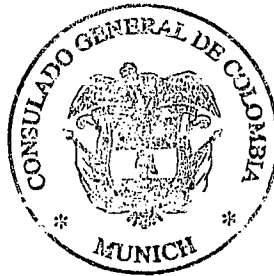
Que ~~las señoras Dr.~~ DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

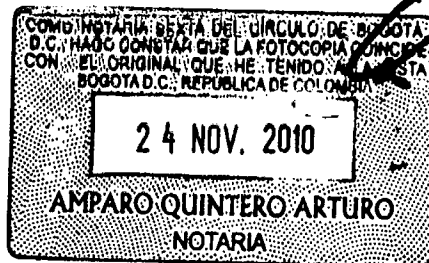


Derechos para la Nación US \$ 6.-

Fondo Rotatorio US \$ 100.-

Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUC CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª 1º 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUC CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª 1º 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters, they may substitute this Power of Attorney, transact, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renounce, and ratify the acts of agents without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en

INTERNATIONAL GMBH

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

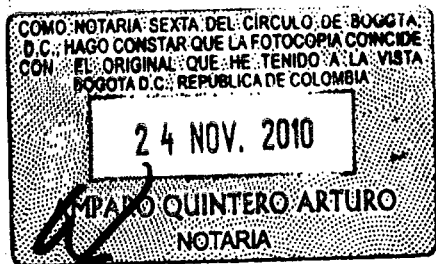
24 NOV. 2010
Ingelheim am Rhein, 12.11.1995
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company, with the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual company purposes, and (3) that the persons who Power of Attorney is authorized to do so. To this effect show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

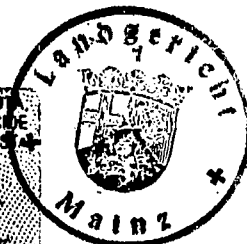
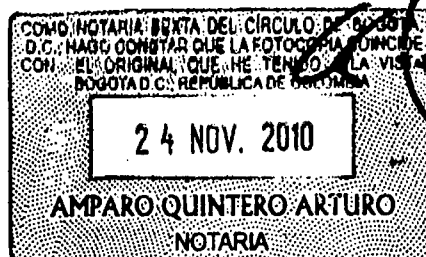
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


 | Notariatsverweser
 anstelle des Notars
 Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte ~~zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war~~.

Kostenberechnung:
 Gebühr für Legalisation
 (Wert DM *500,-*)
 JVKostO. v. 26.7.1957
 BGBl. I S. 951 *20,-*



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
 Der Präsident des Landgerichts


 (Dr. Hans Paul Tüttenberg)

8

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

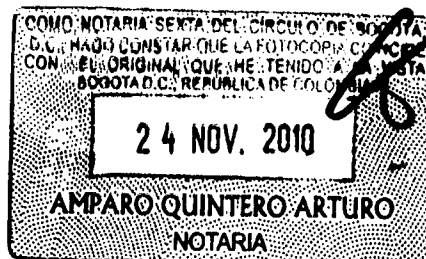
Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

1



9

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

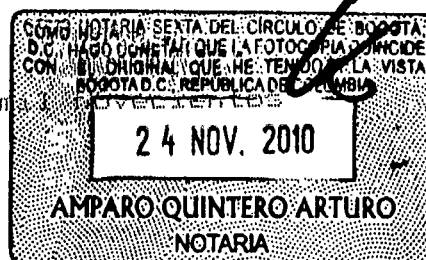
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil noventa y cinco



10

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor: DM 5.000,--)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

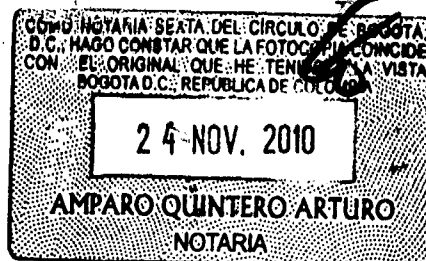
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 189 del 18 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

[Firma manuscrita]



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. [Signature]
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

11:33

COMO NOTARIO SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARREPA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

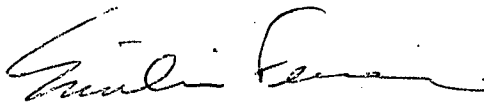
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N° 23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

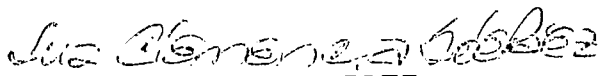


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

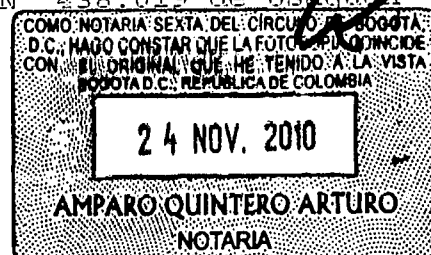
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

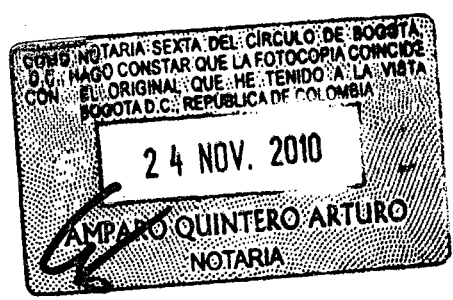
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ D.C.
Compareció (eron) *Arturo Quintero*
para Constancia de
haber

Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
Cc 58.019.773.42
Cc 35.456.547.23
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilia Guevara
Luz Clemencia Góchez



UR 795/2009

Certified Copy

Case: P01-2352
1 of 1

m9 co
2

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Roman MESSERSCHMID, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Rudolf BINDER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Thomas BOCK, Rue de Saint-Bonnet 3, 1195 Dully, Switzerland a citizen of Germany
Werner BROX, Gerhard-Hauptmann-Strasse 11, 64743 Beerfelden, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"CAPSULE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM COMPRISING A SUSPENSION FORMULATION OF AN INDOLINONE DERIVATIVE"

for which a first application was filed in **Europe**

Serial No.: **EP 08157748.8**

Filing Date: **June 06, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and

R.P. SCHERER GMBH & CO. KG

residing in

Gammelsbacher Str. 2, 69412 Eberbach, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at

Roman MESSERSCHMID

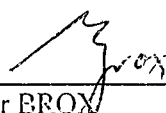
Date

Rudolf BINDER

Date

Thomas BOCK

Date



Werner BROX

May 29, 2009

Date

Unterschriftsbeglaubigung

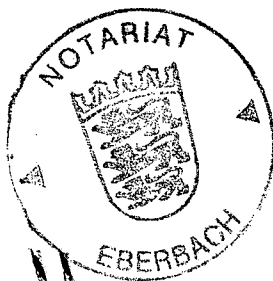
Ich beglaubige vorstehende, vor mir gefertigte eigenhändige Unterschrift des mir persönlich bekannten

Herrn Werner Brox, geb. am 03.05.1950, geschäftsansässig in 69412 Eberbach,
Gammelsbacher Straße 2

69412 Eberbach, den 29.05.2009 /k

Notariat Eberbach

Oberjustizrat Mack
Notar



Kostenüberwachung
auf Doppel.

Eberbach, den 29.05.2009

Der Kostenbeamte

i.H. von Th

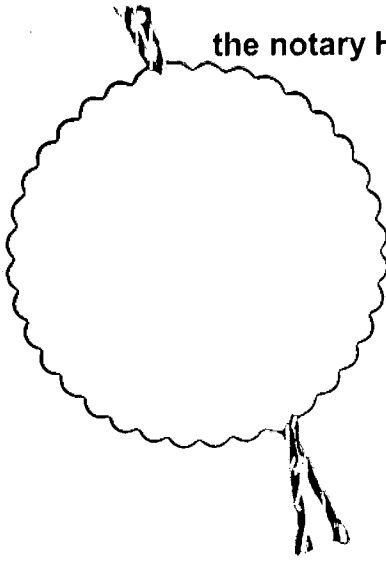
(3)

Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 18th day of October 2010 /Ge



Notary junior judge Mascha Diefenbach
as officially appointed representative of
the notary Horst Heintskill with his office in Ingelheim am Rhein





Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i. V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, 20.10.10
Heppes-Schwarz
Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Notarassessorin Mascha Diefenbach

3. in ihrer Eigenschaft als amtlich bestellte Vertreterin des Notars Horst Heintskill mit dem Amtssitz in Ingelheim am Rhein
4. sie ist versehen mit dem Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein Siegel/Stempel

Bestätigt

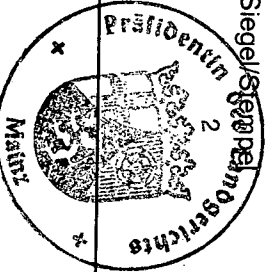
5. in Mainz 6. am 20.10.2010

7. durch die Präsidentin des Landgerichts

8. unter Nr. 1919/2010

9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Marliese Dicke
Marliese Dicke



14

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 872/2010-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

**COPIA CERTIFICADA
CESIÓN DE LOS INVENTORES**

Por buena y valiosa consideración, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, los suscritos (**LOS CEDENTES**):

ROMAN MESSERSCHMID, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

RUDOLF BINDER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

THOMAS BOCK, Rue de Saint-Bonnet 3, 1195 Dully, Suiza, ciudadano Alemán

WERNER BROX, Gerhard-Hauptmann-Strasse 11, 64743 Beerfelden, Alemania, ciudadano Alemán

Inventores de la invención relacionada con:

**“DOSIFICACION PARA CAPSULA FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA
SUSPENSIÓN DE UNA DERIVADO DE INDOLINONA”**

Para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa

No. de Serie: **EP 08157748.8**

Fecha de radicación: **Junio 6, 2008**

Por medio del presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en el mismo a favor de :

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Sociedad domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania, y a

R. P. SCHERER GMBH & CO KG

Sociedad domiciliada en Gammelsbacher Str. 2, 69412 Eberbach, Alemania



15

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 872/2010-.

a quienes se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán, Perú, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, los Estados Miembros del CCG y los Emiratos Árabes Unidos.

DADO Y FIRMADO POR: **WERNER BROX**

29 MAYO, 2009

LEGALIZACIÓN

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA EN 69412 EBERBACH, 29 DE MAYO DE 2009

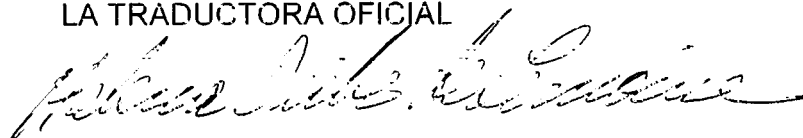
FIRMADO: OBERJUSTIZRAT MACK. NOTARIO PUBLICO EN EBERBACH
HAY SELLO DEL NOTARIO.

POR MEDIO DEL PRESENTE SE CERTIFICA LA CONFORMIDAD DE LA COPIA QUE PRECEDE CON EL ORIGINAL. INGELHEIM AM RHEIN, 18 DE OCTUBRE DE 2010.

FIRMADO: MASCHA DIEFENBACH, NOTARIO JUEZ JUNIOR, NOMBRADO OFICIALMENTE EN REPRESENTACIÓN DEL NOTARIO HORST HEINTSKIEL CON DESPACHO EN INGELHEIM AM RHEIN.
HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO.1919/2010 FIRMADA POR MASCHA DIEFENBACH, EN MAINZ EL 20 DE OCTUBRE DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE



16

La presente traducción oficial No. 0131A'10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una autenticación de firma y una apostilla en alemán en un documento en inglés (Assignment of Inventors).

Autenticación de Firma

Certifico la autenticidad de la firma autógrafa que antecede, puesta en mi presencia del

señor Werner Brox, nacido el 03.05.1950, dirección comercial en 69412 Eberbach Gammelsbacher Straße 2,

a quien conozco personalmente.

69412 Eberbach, 29.05.2009/k

Notaría Eberbach

Consejero General de Justicia Mack
Notario



SELLO: NOTARÍA DE EBERBACH

Revisión de gastos para evitar
duplicidad
Eberbach, 29 de mayo de 2009
El funcionario encargado de gastos


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998



Factura de gastos:

Tasa por impartir la legalización

Valor: 3.000,00 €

JVKostO¹ del 26.7.1957

en conexión con § 45 KostO²

Tasa: 10,00 €

Maguncia, 20.10.2010

Heppes-Schwarz

Inspektora Oficial

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

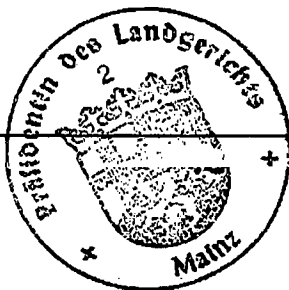
1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por la notaria encargada Mascha Diefenbach
3. en su calidad de Suplente oficialmente designada del Notario Horst Heintskill con oficinas en Ingelheim am Rhein
4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia 6. el 20 de octubre de 2010
7. por la Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No. 1919/2010
9. Sello/timbre 10. Firma



Marliese Dicke
Marliese Dicke

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 10 de noviembre de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Roman MESSERSCHMID, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Rudolf BINDER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Thomas BOCK, Rue de Saint-Bonnet 3, 1195 Dully, Switzerland a citizen of Germany
Werner BROX, Gerhard-Hauptmann-Strasse 11, 64743 Beerfelden, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"CAPSULE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM COMPRISING A SUSPENSION FORMULATION OF AN INDOLINONE DERIVATIVE"

for which a first application was filed in **Europe**

Serial No.: **EP 08157748.8**

Filing Date: **June 06, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and

R.P. SCHERER GMBH & CO. KG

residing in

Gammelsbacher Str. 2, 69412 Eberbach, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

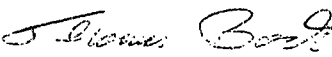
Done and signed at

Roman MESSERSCHMID

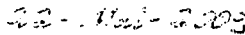
Date

Rudolf BINDER

Date



Thomas BOCK



Date

Werner BROX

Date



IV Urkundenrolle Nr. UR IV 290 / 2009

UZ IV 331 / 2009

Notariat Biberach IV, 88400 Biberach, Zeppelinring 56

Tel. 07351/180340 * Fax 07351/1803-66

Notarielle Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Thomas Klaus **Bock**, geboren am 24.06.1965, geschäftsansässig in 88400 Biberach, Birkendorfer Straße 65,

- ausgewiesen durch Reisepass Nr. 171832217 -

beglaubige ich hiermit.

Biberach, 22.05.2009

Notar


(Bürk)



§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	3.000,00 €	10,00 €
§152 II Ziff.1 KostO	Portoauslagen		0,55 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	10,55 €	2,00 €
Summe:			12,55 €
Rechnungs-Nr.:	104879		=====

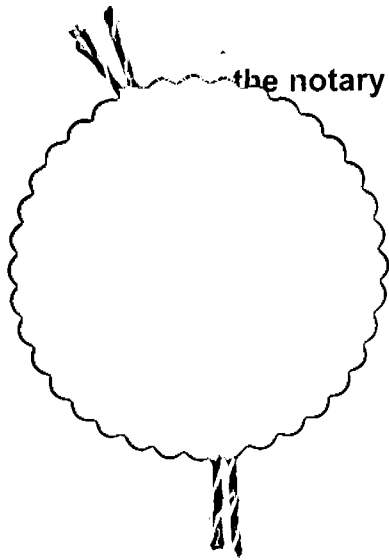
19

Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 18th day of October 2010 /Ge



Notary junior judge Mascha Diefenbach
as officially appointed representative of
the notary Horst Heintskill with his office in Ingelheim am Rhein





Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 3.000,00 €

JVKosto v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 Kosto

Gebühr: 10,00 €

Mainz, 20.10.10

Heppe-Schwarz

Amtsinspektorin

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Notarassessorin Mascha Diefenbach

3. in ihrer Eigenschaft als amtlich bestellte Vertreterin des Notars Horst Heintskill mit dem Amtssitz in Ingelheim am Rhein

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

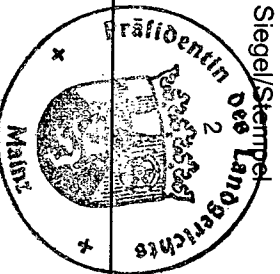
5. in Mainz 6. am 20.10.2010

7. durch die Präsidentin des Landgerichts

8. unter Nr. 1918/2010

9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift

Mariëse Dicke
Mariëse Dicke



TRADUCCIÓN OFICIAL NO 873/2010-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

**COPIA CERTIFICADA
CESIÓN DE LOS INVENTORES**

Por buena y valiosa consideración, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, los suscritos (**LOS CEDENTES**):

ROMAN MESSERSCHMID, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

RUDOLF BINDER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

THOMAS BOCK, Rue de Saint-Bonnet 3, 1195 Dully, Suiza, ciudadano Alemán

WERNER BROX, Gerhard-Hauptmann-Strasse 11, 64743 Beerfelden, Alemania, ciudadano Alemán

Inventores de la invención relacionada con:

**“DOSIFICACION PARA CAPSULA FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA
SUSPENSIÓN DE UNA DERIVADO DE INDOLINONA”**

Para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa

No. de Serie: **EP 08157748.8**

Fecha de radicación: **Junio 6, 2008**

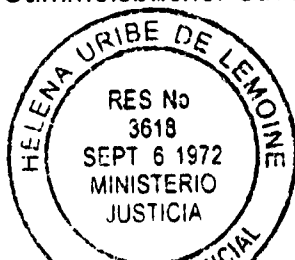
Por medio del presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en el mismo a favor de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Sociedad domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania, y a

R. P. SCHERER GMBH & CO KG

Sociedad domiciliada en Gammelsbacher Str. 2, 69412 Eberbach, Alemania



2010 NOV 19 A 3:27

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

03837

Helena Uribe
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 873/2010

a quienes se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India, Indonesia, Pakistán, Perú, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela, Vietnam, los Estados Miembros del CCG y los Emiratos Árabes Unidos.

DADO Y FIRMADO POR: **THOMAS BOCK**

22 MAYO, 2009

LEGALIZACIÓN

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA EN BIBERACH, EL 22 DE MAYO DE 2009

FIRMADO: BÜRK. NOTARIO PUBLICO EN BIBERACH AN DER RISS

HAY SELLO DEL NOTARIO.

POR MEDIO DEL PRESENTE SE CERTIFICA LA CONFORMIDAD DE LA COPIA QUE PRECEDE CON EL ORIGINAL. INGELHEIM AM RHEIN, 18 DE OCTUBRE DE 2010.

FIRMADO: MASCHA DIEFENBACH, NOTARIO JUEZ JUNIOR, NOMBRADO OFICIALMENTE EN REPRESENTACIÓN DEL NOTARIO HORST HEINTSKILL CON DESPACHO EN INGELHEIM AM RHEIN.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO.1918/2010 FIRMADA POR MASCHA DIEFENBACH, EN MAINZ EL 20 DE OCTUBRE DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL

HELENA URIBE DE LEMOINE



La presente traducción oficial No. 0131E/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una autenticación notarial de firma y una apostilla en alemán en un documento en inglés (Assignment of Inventors).



IV Registro Notarial No. UR IV 290 / 2009

UZ IV 331/2009

Notaría Biberach IV, 88400 Biberach, Zeppelinring 56

Tel.: 07351/180340 * Fax 07351/1803-66

Autenticación Notarial de Firma

Certifico por el presente la **autenticidad** de la firma puesta en mi presencia del

señor Thomas Klaus **Bock**, nacido el 24.06.1965, dirección comercial en 88400 Biberach, Birkendorfer Straße 65,

– identificado mediante pasaporte No. 171832217 –

Biberach, 22.05.2009

Notario


(Bürk)



SELLO: NOTARÍA * BIBERACH AN DER RISS *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Autenticación de firmas	3.000,00 €	10,00 €
§ 152 II, numeral 1 KostO	Desembolsos para portes de correo		0,55 €
	IVA 19,00% sobre	10,55 €	2,00 €
Total:			12,55 €
Factura No.	104879		

¹ Reglamento de gastos notariales


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

23

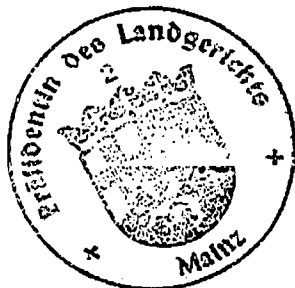
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2010 NOV 19 A 3:27

038378

Hernando Torres



JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

APOSTILLA

CUYA FIRMA APOYARÁ EL
DOCUMENTO DESAMPEN
AS FUNCIONES INDICADAS

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

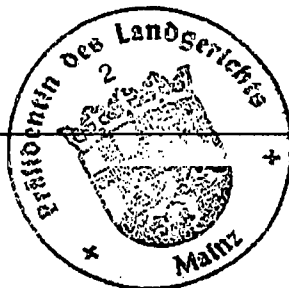
1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por la notaria encargada Mascha Diefenbach
3. en su calidad de Suplente oficialmente designada del Notario Horst Heintskill con oficinas en Ingelheim am Rhein
4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia 6. el 20 de octubre de 2010
7. por la Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No. 1918/2010
9. Sello/timbre 10. Firma



Marliese Dicke
Marliese Dicke

Factura de gastos:

Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 20.10.2010

Heppes-Schwarz

Inspectora Oficial

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 10 de noviembre de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Roman MESSERSCHMID, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Rudolf BINDER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Thomas BOCK, Rue de Saint-Bonnet 3, 1195 Dully, Switzerland a citizen of Germany
Werner BROX, Gerhard-Hauptmann-Strasse 11, 64743 Beerfelden, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"CAPSULE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM COMPRISING A SUSPENSION FORMULATION OF AN INDOLINONE DERIVATIVE"

for which a first application was filed in Europe

Serial No.: **EP 08157748.8**

Filing Date: **June 06, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany and

R.P. SCHERER GMBH & CO. KG

residing in

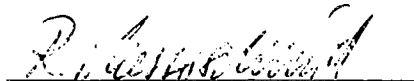
Gammelsbacher Str. 2, 69412 Eberbach, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at


 Roman MESSERSCHMID

05/06/2009
 Date


 Rudolf BINDER

05/06/2009
 Date

 Thomas BOCK

 Date

 Werner BROX

 Date



Urkundenrolle III UR 389 / 2009

Notariat Biberach an der Riß III* Tel. 07351/180330*Fax 07351/180366

III UZ 418 /
2009

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir anerkannte Unterschriften von

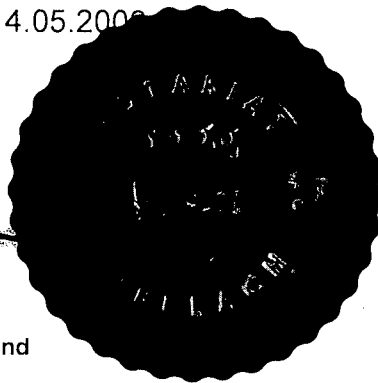
1. Herrn Dr. Roman Messerschmid,
geboren am 14.07.1972,
wohnhaft in 88400 Biberach, Königsbergallee 9/2,
- ausgewiesen durch Personalausweis -
2. Herrn Dr. Rudolf Binder,
geboren am 26.07.1953,
wohnhaft in 88441 Mittelbiberach, Lindenstraße 20,
- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach an der Riß, den 14.05.2009

Notar

(Braig)



§§ KostO	Gegenstand	Geschäftswert	Betrag
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Unterschriftsbeglaubigung	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	63,00 €	11,97 €
Summe:			74,97 €
Rechnungs-Nr.:	104665		=====

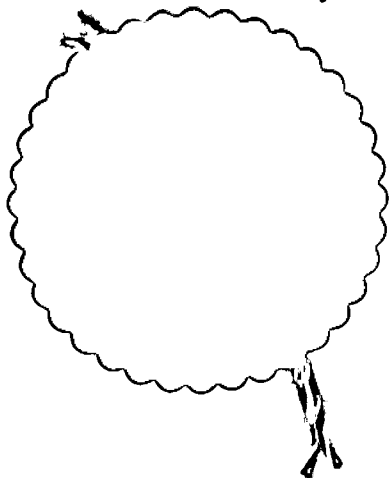
25

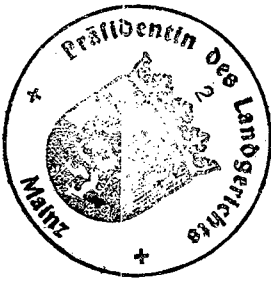
Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 18th day of October 2010 /Ge



Notary junior judge Mascha Diefenbach
as officially appointed representative of
the notary Horst Heintskill with his office in Ingelheim am Rhein





Kostenrechnung:
Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JV/Kosto v. 26.7.1957
i. V.m. § 45 Kosto
Gebühr: 10,00 €
Mainz, 20.10.10
Heppes-Schwarz
Amtsinspektorin

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

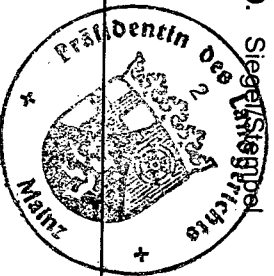
2. ist unterschrieben von
Notarassessorin Mascha
Diefenbach
3. in ihrer Eigenschaft als
amtlich bestellte Vertreterin des
Notars Horst Heintskill mit dem
Amtssitz in Ingelheim am Rhein
4. sie ist versehen mit dem
Siegel/Stempel
Horst Heintskill - Notar in Ingelheim
am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 20.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1917/2010

9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

Marliese Dicke
Marliese Dicke



26

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 874/2010-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL POR RESOLUCIÓN NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

**COPIA CERTIFICADA
CESIÓN DE LOS INVENTORES**

Por buena y valiosa consideración, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por el presente, los suscritos (**LOS CEDENTES**):

ROMAN MESSERSCHMID, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

RUDOLF BINDER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

THOMAS BOCK, Rue de Saint-Bonnet 3, 1195 Dully, Suiza, ciudadano Alemán

WERNER BROX, Gerhard-Hauptmann-Strasse 11, 64743 Beerfelden, Alemania, ciudadano Alemán

Inventores de la invención relacionada con:

**“DOSIFICACION PARA CAPSULA FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA
SUSPENSIÓN DE UNA DERIVADO DE INDOLINONA”**

Para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa

No. de Serie: **EP 08157748.8**

Fecha de radicación: **Junio 6, 2008**

Por medio del presente cedemos y transferimos todos nuestros derechos, título e interés en el mismo a favor de :

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Sociedad domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania, y a

R. P. SCHERER GMBH & CO KG

Sociedad domiciliada en Gammelsbacher Str. 2, 69412 Eberbach, Alemania



2010 NOV 19 A 3: 25

038315

Helena Uribe.

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 874/2010-. JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
SIGNATURAS INDICADAS

a quienes se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:

Argentina, Brasil, Canadá, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egipto, India,
Indonesia, Pakistán, Perú, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Uruguay, Venezuela,
Vietnam, los Estados Miembros del CCG y los Emiratos Árabes Unidos.

DADO Y FIRMADO POR: **ROMAN MESSERSCHMID**

5 JUNIO, 2009

DADO Y FIRMADO POR: **RUDOLF BINDER**

5 JUNIO, 2009

LEGALIZACIÓN

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LAS FIRMAS QUE PRECEDEN EFECTUADAS EN
69412 BIBERACH AN DER RISS, 14 DE MAYO DE 2009

FIRMADO: BRAIG. NOTARIO PUBLICO EN BIBERACH.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

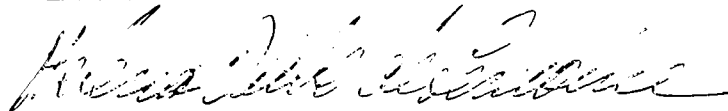
POR MEDIO DEL PRESENTE SE CERTIFICA LA CONFORMIDAD DE LA COPIA
QUE PRECEDE CON EL ORIGINAL. INGELHEIM AM RHEIN, 18 DE OCTUBRE
DE 2010.

FIRMADO: MASCHA DIEFENBACH, NOTARIO JUEZ JUNIOR, NOMBRADO
OFICIALMENTE EN REPRESENTACIÓN DEL NOTARIO HORST HEINTSKILL
CON DESPACHO EN INGELHEIM AM RHEIN.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO.1917/2010 FIRMADA POR MASCHA DIEFENBACH, EN
MAINZ EL 20 DE OCTUBRE DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE



88

La presente traducción oficial No. 0131C/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una autenticación notarial y una apostilla en alemán en un documento en inglés (Assignment of Inventors).



Registro Notarial III UR 389 / 2009
Notaría Biberach a.d. Riß III * Tel.: 07351/180330*Fax 07351/180366

III UZ 418 / 2009

Autenticación Notarial

Por el presente certifico públicamente la autenticidad de las firmas que anteceden, de:

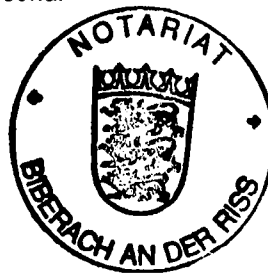
1. el señor Dr. Roman Messerschmid,
nacido el 14.07.1972,
residente en 88400 Biberach, Königsbergallee 9/2,
- identificado con documento de identidad personal -
2. el señor Dr. Rudolf Binder,
nacido el 26.07.1953,
residente en 88441 Mittelbiberach, Lindenstraße 20,
- identificado con documento de identidad personal -

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 14.05.2009

Notario

(Braig)

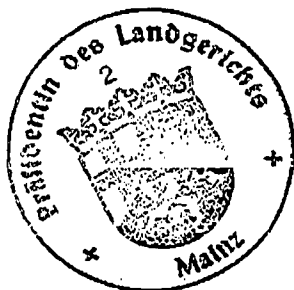


SELLO: NOTARÍA * BIBERACH AN DER RISS *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 46 I, 141, 32 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
	IVA 19,00% sobre	63,00 €	11,97 €
Total:			74,97 €
Factura No.	104665		

¹ Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998



Factura de gastos:

Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 20.10.2010

Heppes-Schwarz

Inspectora Oficial

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

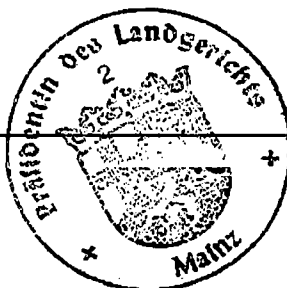
1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por la notaria encargada Mascha Diefenbach
3. en su calidad de Suplente oficialmente designada del Notario Horst Heintskill con oficinas en Ingelheim am Rhein
4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia 6. el 20 de octubre de 2010
7. por la Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No. 1917/2010
9. Sello/timbre 10. Firma



Marliese Dicke
Marliese Dicke

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

2010 NOV 19/A 3:22

MINISTERIO
RELACIONES EXTERNALES

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 10 de noviembre de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

030311
HERNANDO TORRES
DOCUMENTO RECIBIDO
AS FUNDACIONES INDICADAS

NO SE
RESPONDE
DEL

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

30

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 December 2009 (10.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/147212 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/48 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/056878

(22) International Filing Date:

4 June 2009 (04.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08157743.8 6 June 2008 (06.06.2008) EP

(71) Applicants (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **R. P. SCHERER GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Gammelsbacher Str. 2, 69412 Eberbach (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MESSER-SCHMID, Roman** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **BINDER, Rudolf** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **BOCK, Thomas** [DE/CH]; Rue de Saint-Bonnet 3, CH-1195 Dully (CH). **BROX, Werner** [DE/DE]; Gerhard-Hauptmann-Strasse 11, 64743 Beerfelden (DE).

(74) Agents: **HAMMANN, Heinz** et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LP, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RU, 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, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, QA, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MP, NE, NI, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: CAPSULE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM COMPRISING A SUSPENSION FORMULATION OF AN INDOLINONE DERIVATIVE

(57) Abstract: The present invention relates to a suspension formulation containing the active substance 3-Z-[1-(4-(PI-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-11-methyl-amino)- anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate, to a capsule pharmaceutical dosage form containing said suspension formulation, to a process for preparing said suspension formulation, to a process for preparing said capsule comprising said suspension formulation and to the packaging material for the finished capsule.



WO 2009/147212 A1

**Capsule pharmaceutical dosage form comprising a suspension formulation of an
indolinone derivative**

The present invention relates to a suspension formulation containing the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate, to a capsule pharmaceutical dosage form containing said suspension formulation, to a process for preparing said suspension formulation, to a process for preparing said capsule comprising said suspension formulation and to the packaging material for the finished capsule.

Background to the invention

Some pharmacologically active substances may have biopharmaceutical and/or physicochemical properties which make them difficult to formulate into common administration forms. Such substances may be conveniently administered in liquid form either in a lipophilic or hydrophilic carrier system, either as a solution or a suspension, either mixed with a single carrier excipient or mixed with a complex carrier medium made up of several components. Encapsulation of such liquid formulations in soft gelatin capsules potentially offers a very convenient way of administering such pharmacologically active substances.

Solutions

To formulate a solution based system the carrier has to dissolve the active substance. Improved gastrointestinal (GI) absorption of poorly absorbable drugs can be achieved by increasing the dissolution rate of the drug in the presence of bile acids. Within the gastrointestinal tract, bile salts behave as biological detergents that, when mixed with phospholipids, form thermodynamically stable mixed micelles. In many instances the choice of formulation will be limited by solvent capacity, and in others the drug will not be sufficiently soluble in any lipid formulations.

The carrier medium may be designed to spontaneously form an emulsion or microemulsion in the stomach thereby facilitating absorption of the pharmacologically active substance. These systems are commonly known as self (micro-)emulsifying drug delivery systems (SEDDS or SMEDDS). They have to be accurately prepared and even slight variations in the composition cannot be tolerated without irreversibly upsetting the system, and destroying its beneficial properties. For example, the active substance may precipitate out as a consequence of a change in the solubilizing properties of the capsule formulation. This precipitation process may be irreversible and lead to an under-dosing of the patient. The emulsifying properties of the capsule formulation may also be changed, and, upon administration, an emulsion may not be formed in the stomach. As a consequence, the pharmacologically active substance may not be correctly or reproducibly absorbed.

Suspensions

As suspensions do represent thermodynamic instable multiphase systems, various characteristics have to be taken into account during development of these systems. The physical stability of the suspension formulation has to be ensured from the perspective of particle growth as well as from the perspective of re-crystallization in a potential polymorphic form which may have a different solubility or from the perspective of sedimentation associated by caking of the sediment. These factors may influence the liberation of the active substance from the dosage form and hence alter the extent of patient's exposure during the shelf-life of the product. Hence no solubility of the active substance in a single carrier excipient or in the carrier system would be the prerequisite for a physically stable system.

Lipophilic Carrier Systems

Lipophilic excipients are commonly employed as moisture barrier systems to protect chemically instable substances. For this purpose, different types of fats or waxes may be applied on solid dosage forms or on their manufacturing intermediates to prevent migration of ambient water vapour or oxygen and to improve the chemical stability of the active substance. Hot-melt inclusions of the drug into lipophilic binders may as well prevent contact with moisture. Since solid hydrophobic systems poorly disintegrate, drug release in these systems is delayed, in contrast to drug release in low viscous liquid lipid formulations. This delayed drug release is reflected by the specific plasma profiles

30

of the active substance of a modified drug delivery system (Ritschel W. et al., Die
Tablette, 2002, 2nd ed., ECV, Aulendorf, p. 267f). Hence, viscosity of liquid systems is
a crucial parameter and has to be carefully adjusted to ensure adequate drug release.

5 In practice lipophilic or 'lipid' formulations are a diverse group of formulations which
have a wide range of properties. These result from the blending of up to five classes of
excipients, ranging from pure triglyceride oils, through mixed glycerides, lipophilic
surfactants, hydrophilic surfactants and water-soluble cosolvents.

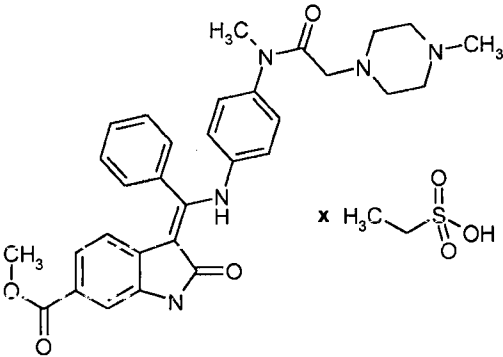
10 Assessment of quality

The performance of a formulation may be assessed by measuring its relative
bioavailability, i.e. comparing its bioavailability with the bioavailability of an aqueous
solution of the active substance. If the systems show a comparable bioavailability, not
with respect to the dissolution rate but with respect to the drug permeability, pre-
15 systemic or systemic metabolism of the active substance will determine the systemic
exposure. Thus, (lipid) suspensions may also show satisfactory exposure of the patient
due to the adequate solubility of the active substance within physiological conditions.

3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-
20 phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate is an
innovative substance having valuable pharmacological properties, especially for the
treatment of oncological diseases, immunologic diseases or pathological conditions
involving an immunologic component, or fibrotic diseases.

25 The chemical structure of this substance is depicted below as Formula (I).

Formula (I)



This substance is described as base in WO 01/27081, as monoethanesulfonate salt form in WO 2004/013099, for its use in the treatment of immunologic diseases or pathological conditions involving an immunologic component in WO 2004/017948, for its use in the treatment of oncological diseases in WO 2004/096224, for its use in the treatment of fibrotic diseases in WO 2006/067165, and as other salt forms in WO 2007/141283.

The aim of the present invention is to obtain for the above drug substance an oral pharmaceutical dosage form which meets adequate chemical stability as well as bioavailability requirements for the desired dosage range tailored to treatment, and a packaging material suitable for the product. Such specific pharmaceutical dosage form is not known from the prior art for this drug substance.

Summary of the invention

A first object of the present invention is a formulation of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate which comprises a suspension of the active substance.

A further object of the present invention is the above formulation in which the suspension of the active substance is a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate comprising a carrier, a thickener and optionally a glidant/solubilizing agent.

A further object of the present invention is the above formulation in which the carrier is selected from glycerol, acetylated monoglycerides, corn oil glycerides, caprylic-capric triglycerides, medium chain triglycerides, medium chain partial glycerides, caprylic/capric/linoleic triglycerides, caprylic/capric/succinic triglycerides, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, ethyl oleate, glycerol mono/dioleate, glycerol monolinolate, macrogolglycerol caprylocaprate, macrogolglycerol linoleate, oleic acid, liquid or semisolid low/intermediate viscous polyethylene glycols (e.g. polyethylene

35

glycol 300, polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 600), polyoxyl castor oil, polyoxyl hydrogenated castor oil, propylene glycol monocaprylate, propylene glycol monolaurate, refined animal derived oil, refined soybean oil, refined vegetable oil, sorbitan monostearate, triacetin, triethyl citrate, or mixtures thereof.

5

In a preferred embodiment in accordance with the present invention, the carrier is a lipid (lipophilic) carrier.

10 In a preferred embodiment in accordance with the present invention the carrier is selected from the following lipid (lipophilic) carriers: acetylated monoglycerides, corn oil glycerides, medium chain triglycerides, medium chain partial glycerides, caprylic-capric triglycerides, caprylic/capric/linoleic triglycerides, caprylic/capric/succinic triglycerides, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, ethyl oleate, glycerol mono/dioleate, glycerol monolinolate, macrogolglycerol caprylocaprate, macrogolglycerol linoleate,
15 oleic acid, polyoxyl castor oil, polyoxyl hydrogenated castor oil, propylene glycol monocaprylate, propylene glycol monolaurate, refined animal derived oil, refined soybean oil, refined vegetable oil, sorbitan monostearate, or mixtures thereof.

A further object of the present invention is the above formulation in which the thickener
20 is selected from semisolid highly viscous or solid polyethyleneglycols (e.g. polyethylene 1000 to 20000), preferably polyethyleneglycols 1000 to 6000, preferably polyethyleneglycol 4000, or oleogel forming excipients, such as Colloidal Silica or Bentonit, or lipophilic or amphiphilic excipients of high viscosity, such as bees wax, glycerol monostearate, hydrogenated vegetable oil, partially hydrogenated vegetable oil
25 or hard fats.

In a preferred embodiment in accordance with the present invention, the thickener is selected from oleogel forming excipients, such as Colloidal Silica or Bentonit, or lipophilic or amphiphilic excipients of high viscosity, such as bees wax, glycerol
30 monostearate, hydrogenated vegetable oil, partially hydrogenated vegetable oil or hard fats.

In a further preferred embodiment, the formulation further comprises a glidant/solubilizing agent.



A further object of the present invention is the above formulation in which the glidant/solubilizing agent is selected from lecithin.

5 A further object of the present invention is the above formulation comprising a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate in medium chain triglycerides, hard fat and lecithin.

10 A further object of the present invention is the above formulation which further comprises one or more macrogolglycerols and/or solubilizing agents like lauroyl macrogolglycerides, linoleoyl macrogolglycerides, macrogolglycerol caprylocaprate, macrogolglycerol linolate, oleoyl macrogolglycerides, polyoxyl castor oil, polyoxyl hydrogenated castor oil, polysorbate and propylene glycol monolaurate.

15 A further object of the present invention is the above formulation, wherein the macrogolglycerols are selected from macrogolglycerol hydroxystearate or macrogolglycerol ricinoleate.

20 A further object of the present invention is a capsule comprising a capsule shell and a capsule formulation, characterized in that the capsule formulation comprises the above formulation.

A further object of the present invention is the above capsule, characterised in that the capsule is a soft gelatin capsule.

A further object of the present invention is the above capsule, characterised in that the capsule shell comprises glycerol as plasticizing agent.

30 A further object of the present invention is a capsule comprising a capsule shell and a capsule formulation, characterized in that the capsule formulation comprises the above formulation and in that the capsule is a hard gelatin or a hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) capsule, a polyvinyl alcohol polymer capsule or a pullulan capsule, optionally with a sealing or banding.

03

A further object of the present invention is the above defined formulation or the above defined capsule for use as medicament.

- 5 A further object of the present invention is the above defined formulation or the above defined capsule for use as pharmaceutical composition with an antiproliferative activity.

A further object of the present invention is the above defined formulation or the above defined capsule for the treatment of a disease or condition selected from oncological
10 diseases, immunologic diseases or pathological conditions involving an immunologic component, and fibrotic diseases.

A further object of the present invention is the use of the above defined formulation or the above defined capsule for the preparation of a medicament for the treatment of a
15 disease or condition selected from oncological diseases, immunologic diseases or pathological conditions involving an immunologic component, and fibrotic diseases.

A further object of the present invention is a process for the treatment and/or prevention of a disease or condition selected from oncological diseases, immunologic diseases or
20 pathological conditions involving an immunologic component, and fibrotic diseases, characterised in that an effective amount of the above defined formulation or the above defined capsule is administered orally to a patient once or several times daily.

A further object of the present invention is the above defined formulation or the above defined capsule for use in a dosage range of from 0.1 mg to 20 mg of active substance/
25 kg body weight, preferably 0.5 mg to 4 mg active substance /kg body weight.

A further object of the present invention is a glass container or flexible/hard plastic container suitable for the packaging of capsules, containing one or more of the above
30 defined capsules.

A further object of the present invention is an aluminium pouch or double poly bag suitable for the packaging of capsules, containing one or more of the above defined capsules.

38

5

A further object of the present invention is a plastic (e.g. PVC, PVDC or Aclar®) blister suitable for the packaging of capsules, containing one or more of the above defined capsules, optionally with an over-packaging of an aluminium pouch.

A further object of the present invention is an aluminium blister suitable for the packaging of capsules, containing one or more of the above defined capsules.

Legend to the Figures

10

Figure 1 - Mass gain by moisture sorption (Dm in %) under different relative humidity conditions (r.H. in %) for a soft gelatin capsule (A) and for a lipid suspension formulation (B).

15

Figure 2 - Effect of the employed lecithin amount on the *in-vitro* dissolution behaviour (in % of dissolution) over time (in minutes) of soft gelatin capsules: (A) 30% lecithin of preferred amount, (B) 75% lecithin of preferred amount, (C) 90% lecithin of preferred amount, (D) preferred amount of lecithin (equals to 100%), (E) 200% lecithin of preferred amount, (F) 0% lecithin.

20

Figure 3 - Effect of the melting range of the hard fat on the *in-vitro* dissolution behaviour (in % of dissolution) over time (in minutes) of soft gelatin capsules: (A) melting range of 33°C - 40°C, (B) melting range of 40°C - 44 °C.

25

Figure 4 - Comparison of the absolute bioavailability (BA in %) tested in the rat over 24 hours for the aqueous solution (S) versus different carrier systems (P1, P2 and P3) of the active substance - Error bars indicate standard deviations.

Detailed description of the invention

30

It has been found that, surprisingly, a soft gelatin capsule including a liquid formulation comprising a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate in medium chain triglycerides, hard fat and lecithin,

meets the adequate bioavailability requirements for the desired dosage range tailored to treatment with the drug substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate. This liquid formulation consists of a lipid
 5 suspension of the active substance.

An advantage of such soft gelatin capsule containing a lipid suspension is that the water uptake into the formulation is very unlikely. The dosage form is divided into three different compartments, namely (a) a hydrophilic capsule shell and (b) the hydrophobic
 10 carrier system in which (c) the slightly hygroscopic powder of active substance is suspended. Due to ambient moisture the content of water may vary within these different compartments. It will migrate by diffusion until an equilibrium state is reached. The water content may affect different properties of the drug product, such as the chemical stability of the active substance (predominantly via hydrolysis) or the
 15 elasticity of the capsule shell. The water uptake in the present system is primarily in the capsule shell. This can be shown by water vapour sorption experiments (shown in Figure 1) as well as by the correlation of the mass gain with the softening of the capsule. The water uptake does further not affect the chemical stability of the drug substance. This is confirmed by the stress stability studies of, for example, 1 month at
 20 70°C, and by the long-term (3 years) and accelerated (6 months) stability study results for the systems in accordance with the present invention.

Furthermore, studies have shown that there is no mass increase or sticking problem for the capsules in accordance with the present invention when stored in tight packaging
 25 materials. Thus, recommended packaging for such capsules are, for example, alu/alu blisters and HDPE bottles.

Generally, soft gelatin capsules have a capsule shell made of gelatin, one or more plasticizing agents, in particular glycerol, optionally further auxiliary materials, such as
 30 dyes, colorant pigments, flavouring agents, sugar, oligosaccharides or polysaccharides, and a capsule formulation (or capsule filling) containing a solvent, adjuvants and one or more pharmacologically active substances. The term gelatin as used herein includes not only unmodified gelatin as in the European Pharmacopeia but also modified gelatin, such as for example succinated gelatin.

46

As already mentioned hereinbefore, the present invention relates to a lipid suspension formulation of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate.

In a preferred embodiment in accordance with the present invention, the lipid suspension formulation of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate comprises a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate in a lipid carrier, a thickener and a glidant/solubilizing agent.

In a further preferred embodiment in accordance with the present invention, the amount of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate is comprised within the range of 1 to 90 weight% of the lipid suspension formulation, preferably within 10 and 50 %.

To avoid the above-mentioned physical stability issues, such as re-crystallization or particle-growth, the active substance must be either completely insoluble or dissolved in the carrier. A solubility screening of lipophilic hydrophilic and amphiphilic excipients and mixtures revealed various potential carriers for formulating the lipid suspension in accordance with the present invention. The choice of these lipid carriers for the lipid suspension in accordance with the present invention represents a further object of the present invention.

Thus, in a preferred embodiment, suitable carriers or carrier components for the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate are acetylated monoglycerides, corn oil glycerides, ethyl oleate, glycerol mono/dioleate, glycerol monolinolate, macrogolglycerol caprylocaprate, macrogolglycerol linoleate, medium chain partial glycerides, medium chain triglycerides, caprylic-capric trigly-

cerides, caprylic/capric/linoleic triglycerides, caprylic/capric/succinic triglycerides, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, oleic acid polyoxyl castor oil, polyoxyl hydrogenated castor oil, propylene glycol monocaprylate, propylene glycol monolaurate, refined animal derived oil, refined soybean oil, refined vegetable oil, 5 sorbitan monostearate, triacetin, triethyl citrate, or mixtures thereof.

Stability issues such as hydrolytic degradation of the active substance may also be caused by hydrophilic carrier components. Therefore, carrier systems based on hydrophilic polyethylene glycols will generally show inferior stability than more 10 hydrophobic carriers such as lipid carriers.

In accordance with the present invention, the most preferred lipid carrier is medium chain triglycerides. It is comprised within the range of 1 to 90 weight% of the lipid suspension formulation, preferably within 10 and 70 %. Suitable medium chain 15 triglycerides may be the commercial product Miglyol 812[®], Miglyol 810[®], Miglyol 818[®], Miglyol 829[®] or Miglyol 840[®].

A thickener adjusts the viscosity of the suspension. It stabilizes the suspension system, ensures optimal processing and guarantees an adequate capsule quality, especially as far 20 as content uniformity or dissolution behaviour are concerned. In a preferred embodiment, suitable thickeners to be used in the present invention are oleogel forming excipients, such as Colloidal Silica or Bentonit, or lipophilic or amphiphilic excipients of high viscosity, such as bees wax, glycerol monostearate, hydrogenated vegetable oil, partially hydrogenated vegetable oil or hard fats.

25 In accordance with the present invention, the most preferred thickener is hard fat. It is preferably comprised within the range of 1 to 30 weight% of the suspension formulation, most preferably within 10 and 30 weight%. The most suitable hard fats have a melting range of 30 °C to 44°C, most preferably a melting range of 33 °C to 36 40°C. Suitable commercially available products are Gelucire[®] 33/01, Witepsol[®] W35 or Softisan[®] 378. The determination of the most suitable melting range for hard fats can be performed as shown in Figure 3, by measurement of the effect of the melting range of the hard fat on the *in-vitro* dissolution behaviour over time.

Lecithin is a common excipient for carrier-systems in soft gelatin capsules. It is used as a glidant of the highly concentrated suspension during encapsulation, prevents blocking of ducts and pumps and ensures high mass uniformity of the encapsulated formulation. Furthermore Lecithin acts as a surfactant, which may improve distribution of the
5 formulation-droplets during *in-vitro* dissolution testing as well as *in-vivo* for drug resorption. Furthermore it may also improve wetting of the active substance crystals. Suitable lecithin may be the commercial product Topcithin®.

It was surprisingly found that lecithin, up to a certain content, is useful to improve the
10 dissolution behaviour of the finished capsules. Exceeding amounts do not show an additional benefit during *in-vitro* dissolution testing, as shown in Figure 2.

In a preferred embodiment in accordance with the present invention, the amount of lecithin is comprised within the range of 0.1 to 10 weight% of the lipid suspension
15 formulation, most preferably within 0.25 and 2.5 %.

In an alternative embodiment, the present invention relates to a lipid suspension formulation of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-
20 indolinone-monoethanesulphonate, comprising a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate in medium chain triglycerides, hard fat, lecithin and one or more macroglycerols, such as for example macroglycerol-hydroxystearate (traded for example under the name Eumulgin® HRE
25 40 PH) or macroglycerol-ricinoleate (also known as polyoxyl castor oil and traded for example under the name Cremophor® EL, Cremophor® RH40 or Eumulgin® RO 35 PH).

In a preferred embodiment in accordance with the present invention, the amount of
30 macroglycerol(s) is comprised within the range of 0.1 to 50 weight% of the lipid suspension formulation, most preferably within 0.3 and 10 %.

Three carrier systems (the hydrophilic P3, lipophilic P1 and lipophilic with surfactants P2 semi-solid suspension formulations described in the foregoing) were tested for

bioavailability in non-clinical studies and all of them were identified to be suitable options for an oral dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylecarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate.

5

However, for reasons of bioavailability, as is evident from the results shown in Figure 4, lipid (lipophilic) suspension formulations comprising a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylecarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate in medium chain triglycerides, hard fat and lecithin are preferred.

10

Hence, Figure 4 shows the results of a comparison of the absolute bioavailability (BA in %) tested in the rat over 24 hours for the aqueous solution (S) versus different carrier systems (P1, P2 and P3) of the active substance in accordance with the present invention. The experiment is described in the following.

15

The table below shows the composition of the tested carrier systems (semi-solid suspension formulations).

Formulation	P1	P2	P3
Ingredients	[%]*		
Active Substance	43.48	42.19	31.75
Triglycerides, Medium-Chain	37.83	41.77	--
Hard fat	18.26	12.66	--
Cremophor RH40	--	2.95	--
Lecithin	0.43	0.42	--
Glycerol 85%	--	--	3.17
Purified Water	--	--	4.76
Macrogol 600	--	--	58.10
Macrogol 4000	--	--	2.22

20

* slight deviations of the quantities towards 100 percent may be caused by rounding errors

The semi-solid suspensions are filled in hard gelatin capsules (Capsugel, no. Y0303490). Each capsule contains approximately 15 to 20 mg of the formulation. The capsules are applied to the rats with a special device similar to gavage. For comparison an aqueous solution containing 0.5 % Natrosol 250 HX is applied via gavage. For calculation of the absolute bioavailability an additional group of rats is dosed intravenously with the compound dissolved in 5% glucose solution (aqueous solution (S)). 5 male Han Wistar rats (strain: CrI Glx Brl Han: WI) are used per group. Blood sampling times are 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h post dose and plasma is analysed by a validated HPLC/MS/MS method. From the plasma level time curves areas under the curve (AUC) are calculated by linear trapezoidal rule. Dose normalised AUCs of the oral formulation are divided by dose normalised AUCs of the intravenous formulation for the calculation of the absolute bioavailability. As can be seen from the results of the experiment shown in Figure 4, the bioavailability is similar for the aqueous solution (S: 11%) and the different carrier systems of active substance (P1: 14%, P2: 10% and P3: 10%), however the inter-individual variation (standard deviation of bioavailability) is smaller for the aqueous solution (S) and the carrier system (P1) when compared to the carrier systems (P2) and (P3) (2.8 and 4.1 versus 7.4 and 7.1), indicating a practically complete relative bioavailability for the tested formulations (P1, P2 and P3) versus the solution (S) but a higher variation in the carrier systems (P2) and (P3).

20

The present invention further relates to a capsule pharmaceutical dosage form consisting of a capsule shell and a capsule formulation (or capsule filling), characterized in that the capsule formulation (or capsule filling) comprises the lipid suspension formulation as hereinbefore described. The capsule pharmaceutical dosage form may be a soft gelatine capsule, a hard gelatine capsule, or an hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) capsule or a polyvinyl alcohol polymer capsule or a pullulan capsule.

25

In the case of a hard gelatine capsule or an hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) capsule, a polyvinyl alcohol polymer capsule or a pullulan capsule, the filled in capsule may further be sealed or banded.

30

In a preferred embodiment in accordance with the present invention, the capsule is a soft gelatin capsule consisting of a capsule shell comprising gelatin, one or more plasticizing agents and optionally further auxiliary materials, and a capsule formulation

45

(or capsule filling), characterized in that the capsule formulation (or capsule filling) comprises the lipid suspension formulation as hereinbefore described.

5 The capsule pharmaceutical dosage form according to the invention, and especially the soft gelatin capsules, may be stored in suitable glass containers or in flexible/hard plastic containers, preferably non-PVC materials based, or in plastic (e.g. PVC, PVDC or Aclar®) blisters optionally with an over-packaging of aluminium (aluminium pouch), or in aluminium blisters consisting of e.g. a bottom foil of PA/Al/PVC and an aluminium lidding foil, the latter providing the highest water protection. Hence, the containers may
10 be designed so as to provide particular protection for the capsule pharmaceutical dosage form according to the invention, and especially the soft gelatin capsules, e.g. to protect them from light, oxygen or water. Flexible plastic containers may contain additional protection, e.g. in the form of an additional aluminium packaging.

15 The capsule pharmaceutical dosage form according to the invention may be prepared by conventional methods of producing capsules known from the literature. The soft gelatin capsule according to the invention may be prepared by conventional methods of producing soft gelatin capsules known from the literature, such as for example the "rotary die procedure", described for example in Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of
20 pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 ff or in Lachmann et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2nd Edition, pages 404-419, 1976, or other procedures, such as those described for example in Jimerson R. F. et al., "Soft gelatin capsule update", Drug Dev. Ind. Pharm., Vol. 12, No. 8-9, pp. 1133-44, 1986.

25

The lipid suspension formulation may be prepared by conventional methods of producing formulations known from the literature, i.e. by mixing the ingredients at a pre-determined temperature in a pre-determined order in order to obtain a homogenized suspension.

30

Alternatively, the lipid suspension formulation may be prepared in accordance with the procedure described in Example 10, which is also an object of the present invention

46

Lipid suspension formulation of the active substance, finished soft gelatin capsules containing same and packaging materials for the packaging of finished soft gelatin capsules according to the invention are illustrated by the Examples and Figures that follow. The Examples serve purely as an illustration and are not to be construed in a limiting capacity.

Examples of carrier systems (formulations), soft gelatin capsules, packaging materials, and of a manufacturing process for the preparation of a lipid suspension formulation of the active substance

The active substance in all the Examples is 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate.

Example 1
Lipid based carrier system

Formulation	A	B	C
Ingredients	[%]*		
Active Substance	43.48	43.48	43.48
Triglycerides, Medium-Chain	28.70	37.83	38.045
Hard fat	27.39	18.26	18.26
Lecithin	0.43	0.43	0.215

* slight deviations of the quantities towards 100 percent may be caused by rounding errors

Example 2
Lipid based carrier system with additional surfactant

Ingredients	[%]*
Active Substance	42.19
Triglycerides, Medium-Chain	41.77
Hard fat	12.66
Cremophor RH40	2.95
Lecithin	0.42

47

* slight deviations of the quantities towards 100 percent may be caused by rounding errors

Example 3

Hydrophilic carrier system

5

Ingredients	[%]*
Active Substance	31.75
Glycerol 85%	3.17
Purified Water	4.76
Macrogol 600	58.10
Macrogol 4000	2.22

* slight deviations of the quantities towards 100 percent may be caused by rounding errors

Example 4

Soft gelatin capsule containing 50 mg of active substance

10

		Formulation A	Formulation B	Formulation C
Ingredients	Function	mg per capsule	mg per capsule	mg per capsule
Active Substance*	Active Ingredient	60.20	60.20	60.20
Triglycerides, Medium-chain	Carrier	40.95	53.70	54.00
Hard fat	Thickener	38.25	25.50	25.50
Lecithin	Wetting agent / Glidant	0.60	0.60	0.30
Gelatin	Film- former	72.25	72.25	72.25
Glycerol 85%	Plasticizer	32.24	32.24	32.24
Titanium dioxide	Colorant	0.20	0.20	0.20
Iron oxide A	Colorant	0.32	0.32	0.32
Iron oxide B	Colorant	0.32	0.32	0.32
Total Capsule Weight		245.33	245.33	245.33

* The figures refer to the amount of ethanesulfonate salt (dry basis) equivalent to the labeled amount of the free base

48

Example 5

Soft gelatin capsule containing 100 mg of active substance

		Formulation A	Formulation B	Formulation C
Ingredients	Function	mg per capsule	mg per capsule	mg per capsule
Active Substance*	Active Ingredient	120.40	120.40	120.40
Triglycerides, Medium-chain	Carrier	81.90	107.40	106.8
Hard fat	Thickener	76.50	51.00	51.00
Lecithin	Wetting agent / Glidant	1.20	1.20	1.80
Gelatin	Film- former	111.58	111.58	111.58
Glycerol 85%	Plasticizer	48.79	48.79	48.79
Titanium dioxide	Colorant	0.36	0.36	0.36
Iron oxide A	Colorant	0.06	0.06	0.06
Iron oxide B	Colorant	0.17	0.17	0.17
Total Capsule Weight		440.96	440.96	440.96

5 * The figures refer to the amount of ethanesulfonate salt (dry basis) equivalent to the labeled amount of the free base

Example 6

Soft gelatin capsule containing 125 mg of active substance

		Formulation A	Formulation B	Formulation C
Ingredients	Function	mg per capsule	mg per capsule	mg per capsule
Active Substance*	Active Ingredient	150.50	150.50	150.50
Triglycerides, Medium-chain	Carrier	102.375	134.25	133.5
Hard fat	Thickener	95.625	63.75	63.75
Lecithin	Wetting agent / Glidant	1.50	1.50	2.25
Gelatin	Film- former	142.82	142.82	142.82
Glycerol 85%	Plasticizer	62.45	62.45	62.45
Titanium dioxide	Colorant	0.47	0.47	0.47
Iron oxide A	Colorant	0.08	0.08	0.08
Iron oxide B	Colorant	0.22	0.22	0.22
Total Capsule Weight		556.04	556.04	556.04

5 * The figures refer to the amount of ethanesulfonate salt (dry basis) equivalent to the labeled amount of the free base

Example 7

Soft gelatin capsule containing 150 mg of active substance

		Formulation A	Formulation B	Formulation C
Ingredients	Function	mg per capsule	mg per capsule	mg per capsule
Active Substance*	Active Ingredient	180.60	180.60	180.60
Triglycerides, Medium-chain	Carrier	122.85	161.10	160.20
Hard fat	Thickener	114.75	76.50	76.50
Lecithin	Wetting agent / Glidant	1.80	1.80	2.70
Gelatin	Film- former	142.82	142.82	142.82
Glycerol 85%	Plasticizer	62.45	62.45	62.45
Titanium dioxide	Colorant	0.47	0.47	0.47
Iron oxide A	Colorant	0.08	0.08	0.08
Iron oxide B	Colorant	0.22	0.22	0.22
Total Capsule Weight		626.04	626.04	626.04

* The figures refer to the amount of ethanesulfonate salt (dry basis) equivalent to the labeled amount of the free base

5)

Example 8

Soft gelatin capsule containing 200 mg of active substance

		Formulation A	Formulation B	Formulation C
Ingredients	Function	mg per capsule	mg per capsule	mg per capsule
Active Substance*	Active Ingredient	240.80	240.80	240.80
Triglycerides, Medium-chain	Carrier	163.30	214.80	216.00
Hard fat	Thickener	153.50	102.00	102.00
Lecithin	Wetting agent / Glidant	2.40	2.40	1.20
Gelatin	Film- former	203.19	203.19	203.19
Glycerol 85%	Plasticizer	102.61	102.61	102.61
Titanium dioxide	Colorant	0.57	0.57	0.57
Iron oxide A	Colorant	0.90	0.90	0.90
Iron oxide B	Colorant	0.90	0.90	0.90
Total Capsule Weight		868.17	868.17	868.17

* The figures refer to the amount of ethanesulfonate salt (dry basis) equivalent to the labeled amount of the free base

Example 9

Packaging materials for the packaging of the soft gelatin capsules of above examples 4 to 8 may be glass containers, flexible/hard plastic containers or PVC/PVDC blisters, optionally within an aluminium pouch, or alu/alu blisters.

Example 10

In the following, a manufacturing process for the preparation of a lipid suspension formulation of the active substance and a process for the encapsulation are described.

- a: Hard fat and parts of Medium-chain triglycerides are pre-mixed in the processing unit. Subsequently lecithin, the rest of medium-chain triglycerides and the active substance are added. The suspension is mixed, homogenized, de-aerated and finally sieved to produce the formulation (Fillmix).

- b. The gelatin basic mass components (glycerol, water and gelatine) are mixed and dissolved at elevated temperature. Then, the corresponding colours are added and mixed, producing the Coloured Gelatin Mass.
- c. After adjustment of the encapsulation machine, Fillmix and Coloured Gelatin
5 Mass are processed into soft gelatin capsules using the rotary-die process. This process is e.g. described in Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 ff.
- d. The initial drying is carried out using a rotary dryer. For the final drying step, capsules are placed on trays. Drying is performed at 15 – 26°C and low relative
10 humidity.
- e. After 100% visual inspection of the capsules for separation of deformed or leaking capsules, the capsules are size sorted.
- f. Finally, the capsules are imprinted, using an Offset printing technology or an Ink-jet printing technology. Alternatively, the capsule imprint can be made using
15 the Ribbon printing technology, a technology in which the gelatin bands are imprinted prior to the encapsulation step c.

53

Claims

1. Formulation of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate which comprises a suspension of the active substance.
5
2. Formulation according to claim 1, in which the suspension of the active substance is a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate comprising a carrier and a thickener.
10
3. Formulation according to claim 2 in which the carrier is selected from acetylated monoglycerides, corn oil glycerides, ethyl oleate, glycerol mono/dioleate, glycerol monolinolate, glycerol, macrogolglycerol caprylocaprate, macrogolglycerol linoleate, medium chain partial glycerides, medium chain triglycerides, caprylic-capric triglycerides, caprylic/capric/linoleic triglycerides, caprylic/capric/succinic triglycerides, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, oleic acid, liquid or semisolid low/intermediate viscous polyethylene glycols, polyoxyl castor oil, polyoxyl hydrogenated castor oil, propylene glycol monocaprylate, propylene glycol monolaurate, refined animal derived oil, refined soybean oil, refined vegetable oil, sorbitan monostearate, triacetin, triethyl citrate, or mixtures thereof.
15
20
4. Formulation according to claim 2 in which the thickener is selected from semisolid highly viscous or solid polyethyleneglycols, oleogel forming excipients, lipophilic or amphiphilic excipients of high viscosity, and hard fats.
25
5. Formulation according to claim 2 in which the carrier is a lipid (lipophilic) carrier.
30
6. Formulation according to claim 2 which further comprises a glidant/ solubilizing agent.

Sy

7. Formulation according to claim 6 in which the glidant/solubilizing agent is selected from lecithin.
8. Formulation according to claim 7, comprising a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-
5 (N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-
methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate in medium chain
triglycerides, hard fat and lecithin.
9. Formulation according to any one of claims 1 to 8, which further comprises one
10 or more macroglycerols and/or solubilizing agents..
10. Formulation according to claim 9, wherein the macroglycerols are selected
from macroglycerol hydroxystearate or macroglycerol ricinoleate.
11. Capsule comprising a capsule shell and a capsule formulation, characterized in
15 that the capsule formulation comprises the formulation in accordance with any one of
claims 1 to 10.
12. Capsule according to claim 11, characterised in that the capsule is a soft gelatin
20 capsule.
13. Capsule according to claim 11, characterised in that the capsule shell comprises
glycerol as plasticizing agent.
14. Capsule according to claim 11, characterised in that the capsule is a hard gelatin
25 or a hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) capsule, a polyvinyl alcohol polymer
capsule or a pullulan capsule, optionally with a sealing or banding.
15. Formulation according to any one of claims 1 to 10 or capsule according to any
30 one of claims 11 to 14 for use as medicament.
16. Formulation according to any one of claims 1 to 10 or capsule according to any
one of claims 11 to 14 for use as pharmaceutical composition with an antiproliferative
activity.

17. Formulation according to any one of claims 1 to 10 or capsule according to any one of claims 11 to 14 for the treatment of a disease or condition selected from oncological diseases, immunologic diseases or pathological conditions involving an immunologic component, and fibrotic diseases.

18. Use of the formulation according to any one of claims 1 to 10 or capsule according to any one of claims 11 to 14, for the preparation of a medicament for the treatment of a disease or condition selected from oncological diseases, immunologic diseases or pathological conditions involving an immunologic component, and fibrotic diseases.

19. Process for the treatment and/or prevention of a disease or condition selected from oncological diseases, immunologic diseases or pathological conditions involving an immunologic component, and fibrotic diseases, characterised in that an effective amount of a formulation according to any one of claims 1 to 10 or capsule according to any one of claims 11 to 14 is administered orally to a patient once or several times daily.

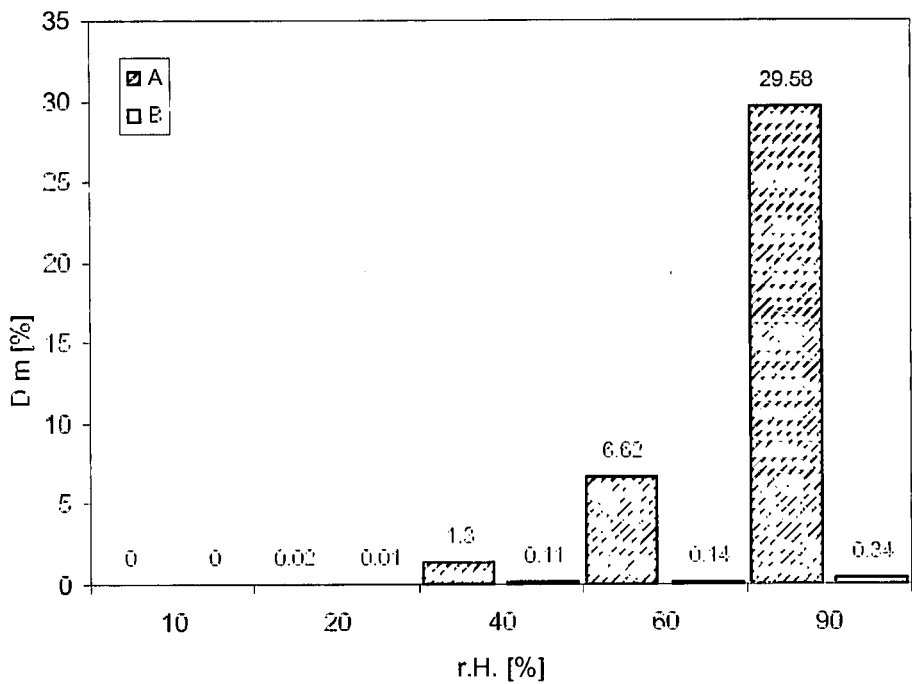
20. Formulation according to any one of claims 1 to 10 or capsule according to any one of claims 11 to 14 for use in a dosage range of from 0.1 mg to 20 mg of active substance/ kg body weight.

21. Glass container or flexible/hard plastic container suitable for the packaging of capsules, containing one or more capsules according to any one of claims 11 to 14.

22. Plastic blister, optionally with an over-packaging of aluminium, or aluminium blister suitable for the packaging of capsules, containing one or more capsules according to any one of claims 11 to 14.

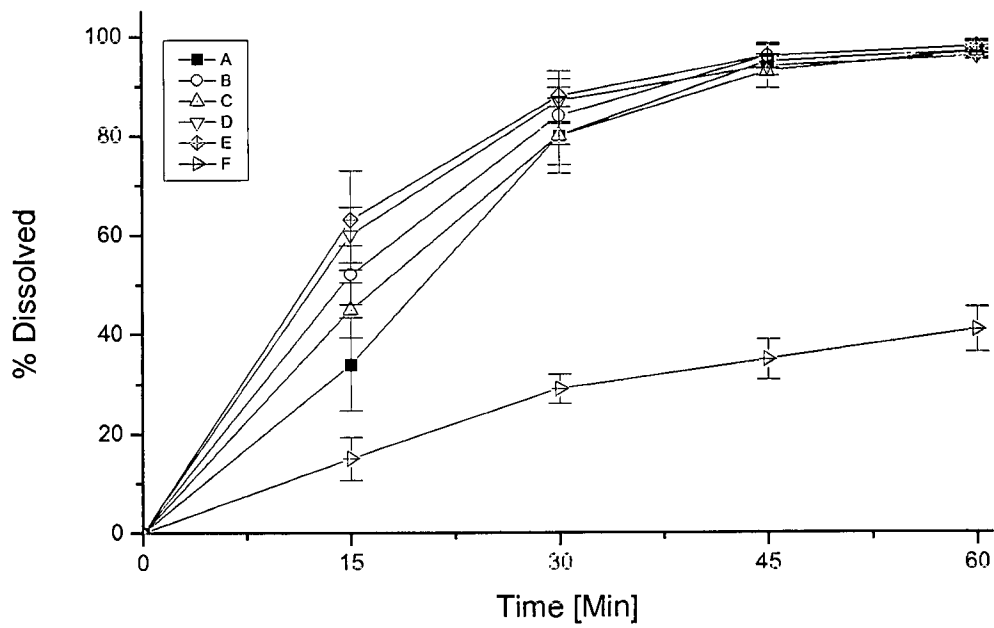
56

Figure 1



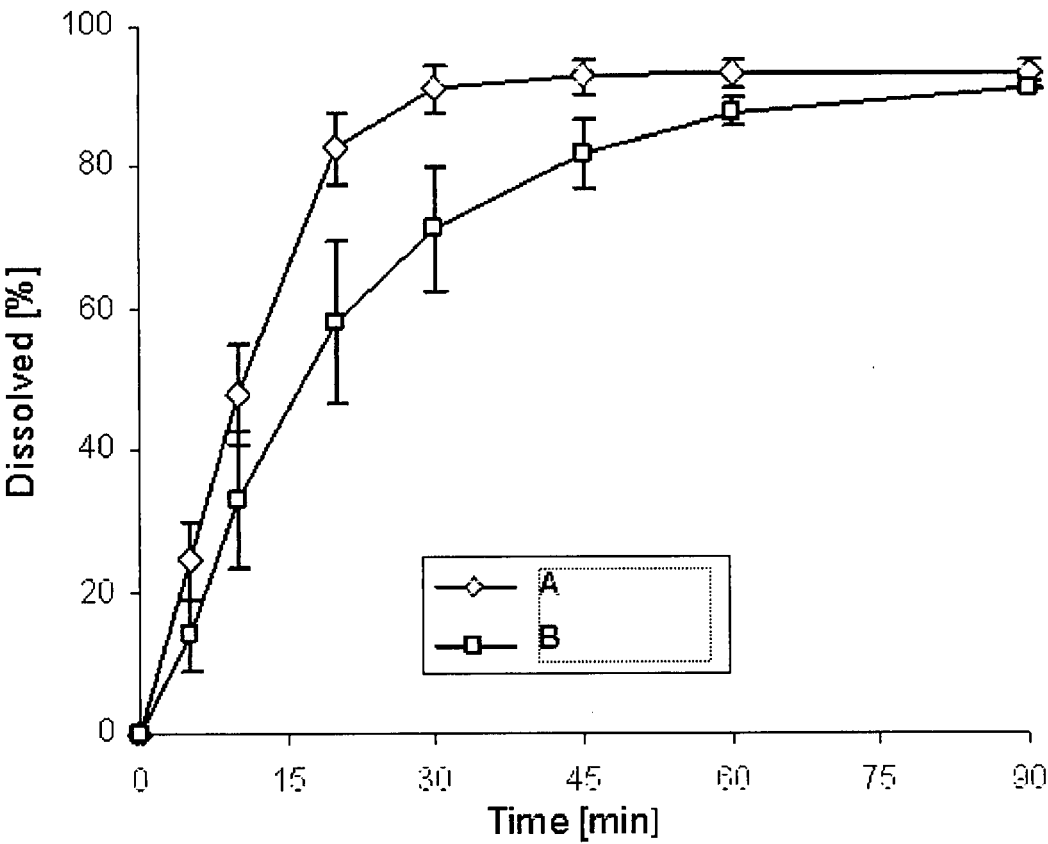
52

Figure 2



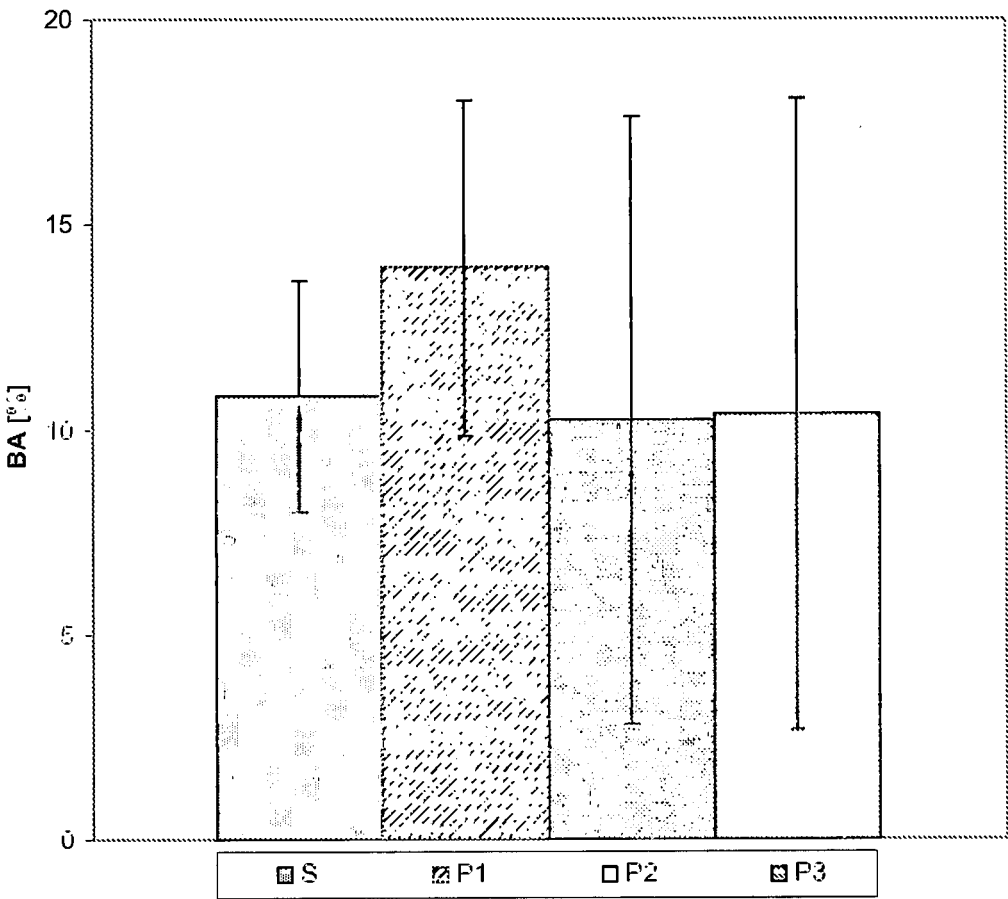
58

Figure 3



S9

Figure 4



Forma de dosificación farmacéutica en cápsula que comprende una formulación en suspensión de un derivado de indolinona

La presente invención se refiere a una formulación en suspensión que contiene la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, a una forma de dosificación farmacéutica en cápsula que contiene dicha formulación en suspensión, a un procedimiento para preparar dicha formulación en suspensión, a un procedimiento para preparar dicha cápsula que comprende dicha formulación en suspensión y al material de embalaje para la cápsula terminada.

Antecedentes de la invención

Algunas sustancias activas farmacológicamente pueden tener propiedades biofarmacéuticas y/o fisicoquímicas que las hace difíciles de formular en formas de administración comunes. Tales sustancias pueden ser administradas convenientemente en forma líquida o en un sistema portador lipófilo o hidrófilo, o como una solución o una suspensión, o mezclado con un excipiente portador solo o mezclado con un medio portador complejo fabricado con varios componentes. La encapsulación de tales formulaciones líquidas en cápsulas de gelatina blanda ofrece potencialmente un medio muy conveniente para administrar tales sustancias activas farmacológicamente.

Soluciones

Para formular un sistema basado en una solución el vehículo tiene que disolver la sustancia activa.

La absorción gastrointestinal (GI) mejorada de fármacos débilmente absorbibles puede llevarse a cabo al incrementar la proporción de disolución del fármaco en presencia de ácidos biliares. En el tracto gastrointestinal, las sales biliares se comportan como detergentes biológicos que, cuando se mezclan con fosfolípidos, forman micelas mezcladas estables termodinámicamente. En muchos ejemplos la elección de la formulación estará limitada por la capacidad del disolvente, y en otros el fármaco no será suficientemente soluble en cualquier formulación de lípidos.

El medio portador debe ser diseñado para formar espontáneamente una emulsión o microemulsión en el estómago y así facilitar la absorción de la sustancia activa farmacológicamente. Estos sistemas son comúnmente conocidos como

sistemas de administración de fármaco auto (micro)-emulsionante (SEDDS o SMEDDS). Tienen que ser correctamente preparados e incluso ligeras variaciones en la composición no pueden ser toleradas sin alterar irreversiblemente el sistema, y destruir sus propiedades benéficas. Por ejemplo, la sustancia activa puede precipitar como consecuencia de un cambio en las propiedades de solubilidad de la formulación en cápsula. Este proceso de precipitación puede ser irreversible y llevar a una dosificación baja del paciente. Las propiedades emulsionantes de la formulación en cápsula puede cambiar también, y, después de administración, no se puede formar una emulsión en el estómago. Como consecuencia, la sustancia activa farmacológicamente puede no ser absorbida correcta o reproduciblemente.

Suspensiones

Como las suspensiones representan sistemas multifase inestables termodinámicamente, se tienen que tener en cuenta varias características durante el desarrollo de estos sistemas. La estabilidad física de la formulación en suspensión debe ser asegurada desde la perspectiva del crecimiento de partícula al igual que desde la perspectiva de la recristalización en una forma polimórfica potencial que puede tener una solubilidad diferente o desde la perspectiva de la sedimentación asociada al apelmazamiento del sedimento. Estos factores pueden influir en la liberación de la sustancia activa de la forma de dosificación y además alterar la extensión de la exposición del paciente durante la vida media del producto. Además la no solubilidad de la sustancia activa en un excipiente portador simple o en el sistema portador sería el requisito previo para un sistema estable físicamente.

Sistemas portadores lipófilos

Los excipientes lipófilos se emplean comúnmente como sistemas barrera de humedad para proteger sustancias inestables químicamente. Para este propósito, se deben aplicar diferentes tipos de grasas o ceras sobre formas de dosificación sólidas o sobre sus intermedios de fabricación para prevenir la migración del vapor de agua u oxígeno ambiental y mejorar la estabilidad química de la sustancia activa. Las inclusiones en caliente del fármaco en aglutinantes lipófilos pueden prevenir también el contacto con la humedad. Puesto que los sistemas hidrófobos sólidos se desintegran mal, la liberación del fármaco en estos sistemas se retrasa, en contraste con la liberación del fármaco en formulaciones lipídicas líquidas de baja viscosidad. Esta liberación del fármaco retardada se refleja en los perfiles de plasma específicos de la sustancia activa de un sistema de administración de fármaco modificado (Ritschel W. et al., Die Tablette, 2002, 2ª ed., ECV, Aulendorf, p. 267f). Además, la viscosidad de

sistemas líquidos es un parámetro crucial y debe ser cuidadosamente ajustado para asegurar la adecuada liberación del fármaco.

En la práctica las formulaciones lipófilas o 'lipídicas' son un grupo diverso de formulaciones que tienen un amplio intervalo de propiedades. Esto resulta de la mezcla de hasta cinco clases de excipientes, que van de los aceites triglicéridos puros, a glicéridos mezclados, tensioactivos lipófilos, tensioactivos hidrófilos y codisolventes solubles en agua.

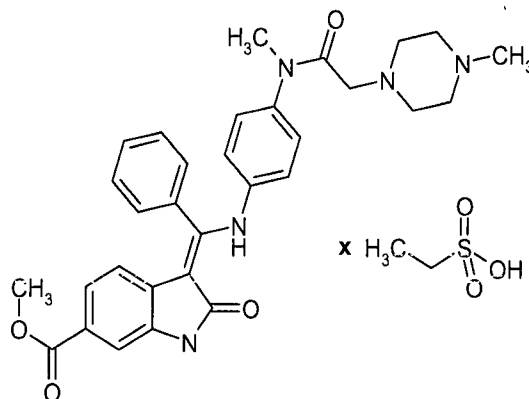
Evaluación de la calidad

El resultado de una formulación puede evaluarse al medir su biodisponibilidad relativa, es decir comparando su biodisponibilidad con la biodisponibilidad de una solución acuosa de la sustancia activa. Si los sistemas muestran una biodisponibilidad comparable, no con respecto a la proporción de disolución sino con respecto a la permeabilidad del fármaco, la metabolización pre-sistémica o sistémica de la sustancia activa determinará la exposición sistémica. Por ello, las suspensiones (lipídicas) pueden mostrar también una exposición satisfactoria del paciente debido a la solubilidad adecuada de las sustancia activa en condiciones fisiológicas.

3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato es una sustancia innovadora que tiene propiedades farmacológicas valorables, especialmente para el tratamiento de enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico, o enfermedades fibróticas.

La estructura química de esta sustancia está representada debajo como Fórmula (I).

Fórmula (I)



Esta sustancia está descrita como base en el documento WO 01/27081, como forma de sal de monoetanosulfonato en el documento WO 2004/013099, para su uso

en el tratamiento de enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico en el documento WO 2004/017948, para su uso en el tratamiento de enfermedades oncológicas en el documento WO 2004/096224, para su uso en el tratamiento de enfermedades fibróticas en el documento WO 2006/067165, y
5 como otras formas de sales en el documento WO 2007/141283.

El propósito de la presente invención es obtener para la sustancia fármaco anterior una forma de dosificación farmacéutica oral que reúne una estabilidad química adecuada al igual que unos requerimientos de biodisponibilidad para el intervalo de dosificación deseados a la medida del tratamiento, y un material de embalaje
10 adecuado para el producto. Tal forma de dosificación farmacéutica específica no es conocida en la técnica anterior para esta sustancia fármaco.

Sumario de la invención

15 Un primer objeto de la presente invención es una formulación de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que comprende una suspensión de la sustancia activa.

Otro objeto de la presente invención es la formulación anterior en la que la
20 suspensión de la sustancia activa es una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que comprende un vehículo, un agente espesante y opcionalmente un agente deslizante/solubilizante.

Otro objeto de la presente invención es la formulación anterior en la que el
25 vehículo se elige entre glicerol, monoglicéridos acetilados, glicéridos de aceite de maíz, triglicéridos caprílico-cáprico, triglicéridos de cadena media, triglicéridos parciales de cadena media, triglicéridos caprílico/cáprico/linoleico, triglicéridos caprílico/cáprico/succínico, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, oleato de etilo, mono/dioleato de glicerol, glicerol monolinolato, caprilocaprato de macrogolglicerol,
30 linoleato de macrogolglicerol, ácido oleico, polietilenglicoles líquidos o semisólidos de viscosidad baja/intermedia (p.ej. polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600), aceite de ricino de polioxilo, aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, aceite refinado derivado de animal, aceite refinado de semilla de soja, aceite refinado vegetal, monoestearato
35 de sorbitán, triacetina, citrato de trietilo, o sus mezclas.

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, el vehículo es un vehículo lipídico (lipófilo).

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención el vehículo se elige entre los siguientes vehículos lipídicos (lipófilos): monoglicéridos acetilados, glicéridos de aceite de maíz, triglicéridos de cadena media, glicéridos parciales de cadena media, triglicéridos caprílico-cáprico, triglicéridos caprílico/cáprico/linoleico, 5 triglicéridos caprílico/cáprico/succínico, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, oleato de etilo, mono/dioleato de glicerol, monolinolato de glicerol, caprilocaprato de macrogolglicerol, linoleato de macrogolglicerol, ácido oleico, aceite de ricino de polioxilo, aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, aceite refinado derivado de animal, aceite refinado de 10 semilla de soja, aceite refinado vegetal, monoestearato de sorbitán, o sus mezclas.

Otro objeto de la presente invención es la formulación anterior en la que el agente espesante se elige entre polietilenglicoles semisólidos altamente viscosos o sólidos (p.ej. polietileno 1000 a 20000), preferentemente polietilenglicoles 1000 a 6000, preferentemente polietilenglicol 4000, o excipientes que forman oleogel, tal 15 como Colloidal Silica o Bentonit, o excipientes lipófilos o anfífilos de alta viscosidad, tal como cera de abeja, monoestearato de glicerol, aceite vegetal hidrogenado, aceite vegetal parcialmente hidrogenado o grasas duras.

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, el agente espesante se elige entre excipientes que forman oleogel, tal como Colloidal Silica o 20 Bentonit, o excipientes lipófilos o anfífilos de alta viscosidad, tal como cera de abeja, monoestearato de glicerol, aceite vegetal hidrogenado, aceite vegetal parcialmente hidrogenado o grasas duras.

En otra realización preferida, la formulación comprende además un agente deslizante/solubilizante.

25 Otro objeto de la presente invención es la formulación anterior en la que el agente deslizante/solubilizante se elige entre lecitina.

Otro objeto de la presente invención es la formulación anterior que comprende una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en 30 triglicéridos de cadena media, grasa dura y lecitina.

Otro objeto de la presente invención es la formulación anterior que comprende además uno o más macrogolgliceroles y/o agentes solubilizantes como macrogolglicéridos de laurilo, macrogolglicéridos de linoleilo, caprilocaprato de macrogolglicerol, macrogolglicerol linolato, macrogolglicéridos de oleoilo, aceite de 35 ricino de polioxilo, aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, polisorbato y monolaurato de polipropilenglicol.

Otro objeto de la presente invención es la formulación anterior, en la que los macrogolglicerol se eligen entre hidroxistearato de macrogolglicerol o ricinoleato de macrogolglicerol.

5 Otro objeto de la presente invención es un cápsula que comprende una envoltura de cápsula y una formulación en la cápsula, caracterizada porque la formulación en cápsula comprende la formulación anterior.

Otro objeto de la presente invención es la cápsula anterior, caracterizada porque la cápsula es una cápsula de gelatina blanda.

10 Otro objeto de la presente invención es la cápsula anterior, caracterizada porque la envoltura de la cápsula comprende glicerol como agente plastificante.

Otro objeto de la presente invención es una cápsula que comprende una envoltura de cápsula y una formulación en la cápsula, caracterizada porque la formulación de la cápsula comprende la anterior formulación y esta cápsula es una cápsula de gelatina dura o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una
15 cápsula de polímero poli(alcohol vinílico) o una cápsula de pululan, opcionalmente con un sello o banda.

Otro objeto de la presente invención es la anterior formulación definida o la anterior cápsula definida para uso como medicamento.

20 Otro objeto de la presente invención es la anterior formulación definida o la anterior cápsula definida para uso como composición farmacéutica con una actividad antiproliferativa.

Otro objeto de la presente invención es la anterior formulación definida o la anterior cápsula definida para el tratamiento de una enfermedad o estado elegido entre enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que
25 implican un componente inmunológico, y enfermedades fibróticas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de la anterior formulación definida o la anterior cápsula definida para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado elegido entre enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente
30 inmunológico, y enfermedades fibróticas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado elegido entre enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico, y enfermedades fibróticas, caracterizado porque una cantidad eficaz de
35 la anterior formulación definida o la anterior cápsula definida se administra oralmente a un paciente una vez o varias veces al día.

Otro objeto de la presente invención es el uso de la anterior formulación definida o la anterior cápsula definida para uso en un intervalo de dosificación de 0,1 mg a 20 mg de sustancia activa/ kg peso corporal, preferentemente 0,5 mg a 4 mg de sustancia activa /kg peso corporal.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un recipiente de vidrio o un recipiente de plástico flexible/duro adecuado para el embalaje de cápsulas, que contiene una o más de las anteriores cápsulas definidas.

- Otro objeto de la presente invención es una bolsa de aluminio o una polibolsa doble adecuada para el embalaje de las cápsulas, que contiene una o más de las anteriores cápsulas definidas.
- 10

Otro objeto de la presente invención es una ampolla de plástico (p.ej. PVC, PVDC o Aclar®) adecuada para el embalaje de las cápsulas, que contiene una o más de las anteriores cápsulas definidas, opcionalmente con un embalaje adicional con una bolsa de aluminio.

- 15 Otro objeto de la presente invención es una ampolla de aluminio adecuada para el embalaje de las cápsulas, que contiene una o más de las anteriores cápsulas definidas.

Leyenda de las Figuras

20

Figura 1 - Ganancia de masa por absorción de humedad (Dm en %) bajo diferentes condiciones de humedad relativa (r.H. en %) para una cápsula de gelatina blanda (A) y para una formulación en suspensión lipídica (B).

25

Figura 2 - Efecto de la cantidad de lecitina empleada sobre el comportamiento de la disolución *in-vitro* (en % de disolución) en el tiempo (en minutos) de cápsulas de gelatina blanda: (A) 30% de cantidad preferida de lecitina, (B) 75% de cantidad preferida de lecitina, (C) 90% de cantidad preferida de lecitina, (D) de cantidad preferida de lecitina (igual a 100%), (E) 200% de cantidad preferida de lecitina, (F) 0% de lecitina.

30

Figura 3 - Efecto del intervalo de fusión de la grasa dura sobre el comportamiento de la disolución *in-vitro* (en % de disolución) en el tiempo (en minutos) de cápsulas de gelatina blanda: (A) intervalo de fusión a 33°C - 40°C, (B) intervalo de fusión a 40°C - 44 °C.

35

Figura 4 - Comparación de la biodisponibilidad absoluta (BA en %) ensayada en rata durante 24 horas para la disolución acuosa (S) versus diferentes sistemas de transporte (P1, P2 y P3) de la sustancia activa - Las barras de error indican las desviaciones estándar.

5

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado, sorprendentemente, que una cápsula de gelatina blanda que incluye una formulación líquida que comprende una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-
10 (N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en triglicéridos de cadena media, grasa dura y lecitina, reúne los requerimientos adecuados de biodisponibilidad para el intervalo de dosificación deseada para el tratamiento con la sustancia fármaco 3-Z-[1-(4-
(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-
15 metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato. Esta formulación líquida consiste en una suspensión lipídica de la sustancia activa.

Una ventaja de tal cápsula de gelatina blanda que contiene una suspensión lipídica es que el agua atrapada en la formulación es muy poco probable. La forma de dosificación se divide en tres compartimentos diferentes, denominados (a) una
20 envoltura de la cápsula hidrófila y (b) el sistema de transporte hidrófobo en el que se suspende (c) el polvo ligeramente higroscópico de sustancia activa. Debido a la humedad ambiental el contenido de agua puede variar en estos diferentes compartimentos. Migrará por difusión hasta que se alcanza un estado en equilibrio. El contenido de agua puede afectar a diferentes propiedades del producto fármaco, tal
25 como la estabilidad química de la sustancia activa (predominantemente vía hidrólisis) o la elasticidad de la envoltura de la cápsula. El agua atrapada en el presente sistema está primeramente en la envoltura de la cápsula. Esto se puede mostrar mediante experimentos de absorción de vapor de agua (mostrados en la Figura 1) al igual que la correlación de la ganancia de masa con el reblandecimiento de la cápsula. El agua
30 atrapada no debe afectar posteriormente a la estabilidad química de la sustancia fármaco. Esto se confirma mediante los estudios de estabilidad forzada de, por ejemplo, 1 mes a 70°C, y mediante los resultados del estudio de estabilidad a largo plazo (3 años) y acelerada (6 meses) para los sistemas de acuerdo con presente invención.

35 Además, los estudios han mostrado que no hay incremento de masa o problema de adherencia para las cápsulas de acuerdo con la presente invención

cuando se almacena en materiales de embalaje ajustados. Por ello, el embalaje recomendado para tales cápsulas es, por ejemplo, ampollas alu/alu y botes HDPE.

Generalmente, las cápsulas de gelatina blanda tienen una envoltura de cápsula fabricada con gelatina, uno o más agentes plastificantes, en particular glicerol, 5 opcionalmente otros materiales auxiliares, tal como tintes, pigmentos colorantes, agentes perfumantes, azúcar, oligosacáridos o polisacáridos, y una formulación en cápsula (o relleno de cápsula) que contiene un disolvente, adyuvantes o una o más sustancias activas farmacológicamente. El término gelatina tal y como se usa en este texto incluye no solamente gelatina no modificada como en la Farmacopea Europea si 10 no también gelatina modificada, tal como por ejemplo gelatina succinada.

Tal como ya se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere una formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, la 15 formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato comprende una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6- 20 metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en un vehículo lipídico, un agente espesante y un agente deslizante/solubilizante.

En otra realización preferida de acuerdo con la presente invención, la cantidad de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato está comprendida en el 25 intervalo de 1 a 90 % en peso de la formulación en suspensión lipídica, preferentemente entre 10 y 50 %.

Para evitar las cuestiones de estabilidad física mencionadas anteriormente, tal como recristalización o crecimiento de partícula, la sustancia activa debe ser o completamente insoluble o disolverse en el vehículo. Un barrido de solubilidad de 30 excipientes lipófilos hidrófilos y anfífilos y mezclas reveló varios vehículos potenciales para formular la suspensión lipídica de acuerdo con la presente invención. La elección de estos vehículos lipídicos para la suspensión lipídica de acuerdo con la presente invención representa otro objetivo de la presente invención.

Por ello, en una realización preferida, los vehículos o componentes portadores 35 adecuados para la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato son monoglicéridos acetilados, glicéridos de aceite de maíz, oleato de etilo,

mono/dioleato de glicerol, monolinolato de glicerol, caprilocaprato de macrogolglicerol, linoleato de macrogolglicerol, glicéridos parciales de cadena media, triglicéridos de cadena media, triglicéridos caprílico-cáprico, triglicéridos caprílico/cáprico/linoleico, triglicéridos caprílico/cáprico/succínico, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, aceite oleico, aceite de ricino de polioxilo, aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, aceite refinado derivado de animal, aceite refinado de semilla de soja, aceite refinado vegetal, monoestearato de sorbitán, triacetina, citrato de trietilo, o sus mezclas.

Los asuntos de estabilidad tal como degradación hidrolítica de la sustancia activa también pueden ser causados por componentes del vehículo hidrófilo. Además, los sistemas portadores basados en polietilenglicoles hidrófilos mostrarán generalmente una estabilidad inferior a la de vehículos más hidrófobos tal como vehículos lipídicos.

De acuerdo con la presente invención, el vehículo lipídico más preferido es triglicéridos de cadena media. Está comprendido en el intervalo de 1 a 90 % en peso de formulación en suspensión lipídica, preferentemente entre 10 y 70 %. Los triglicéridos de cadena media pueden ser los productos comerciales Miglyol 812®, Miglyol 816®, Miglyol 818®, Miglyol 829® o Miglyol 840®.

Un agente espesante ajusta la viscosidad de la suspensión. Estabiliza el sistema de la suspensión, asegura un procesamiento óptimo y garantiza una calidad de la cápsula adecuada, especialmente en lo que se refiere a la uniformidad del contenido o el comportamiento de la disolución. En una realización preferida, los agentes espesantes a usar en la presente invención son excipientes que forman oleogel, tal como Colloidal Silica o Bentonit, o excipientes lipófilos o anfífilos de alta viscosidad, tal como cera de abeja, monoestearato de glicerol, aceite vegetal hidrogenado, aceite vegetal parcialmente hidrogenado o grasas duras.

De acuerdo con la presente invención, el agente espesante más preferido es una grasa dura. Está comprendida preferentemente en el intervalo de 1 a 30 % en peso de la formulación en suspensión, más preferentemente entre 10 y 30 % en peso. Las grasas duras más adecuadas tienen un intervalo de fusión de 30 °C a 44°C, más preferentemente un intervalo de fusión de 33 °C a 40°C. Los productos adecuados comercialmente disponibles son Gelucina® 33/01, Witepsol® W35 o Softisan® 378. La determinación del intervalo de fusión más adecuado para grasas duras puede realizarse como se muestra en la Figura 3, al medir el efecto del intervalo de fusión de la grasa dura sobre el comportamiento de la disolución *in-vitro* en el tiempo.

La lecitina es un excipiente común para sistemas portadores en cápsulas de gelatina blanda. Se usa como un deslizante de la suspensión altamente concentrada

durante la encapsulación, previene el bloqueo de conductos y bombas y asegura una uniformidad de la masa alta de la formulación encapsulada. Además la lecitina actúa como tensioactivo, que puede mejorar la distribución de las gotas de formulación durante el ensayo de disolución *in-vitro* al igual que *in-vivo* para la reabsorción del fármaco. Además también puede mejorar el mojado de los cristales de la sustancia activa. La lecitina adecuada puede ser el producto comercial Topcithin®.

Se encontró sorprendentemente que la lecitina, hasta un cierto contenido, es útil para mejorar el comportamiento de la disolución de las cápsulas terminadas. Cantidades excedentes no muestran un beneficio adicional durante el ensayo de disolución *in-vitro*, como se muestra en la Figura 2.

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, la cantidad de lecitina está comprendida en el intervalo de 0,1 a 10 % en peso de la formulación en suspensión lipídica, más preferentemente entre 0,25 y 2,5 %.

En una realización alternativa, la presente invención se refiere a una formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que comprende una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina o uno o más macrogolglicerol, tal como por ejemplo hidroxiestearato de macrogolglicerol (registrado por ejemplo bajo el nombre Eumulgin® HRE 40 PH) o ricinoleato de macrogolglicerol (también denominado aceite de ricino de polioxilo y registrado por ejemplo bajo el nombre Cremophor® EL, Cremophor® RH40 o Eumulgin® RO 35 PH).

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, la cantidad de macrogolglicerol(es) está comprendida en el intervalo de 0,1 a 50 % en peso de la formulación en suspensión lipídica, más preferentemente entre 0,3 y 10 %.

Los tres sistemas portadores (los tensioactivos hidrófilo P3, lipófilo P1 y lipófilo con formulaciones en suspensión semi-sólidas de tensioactivos P2 descritas anteriormente) se ensayaron para biodisponibilidad en estudios no clínicos y todos se identificaron como opciones adecuadas para una forma de dosificación oral de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.

Sin embargo, por razones de biodisponibilidad, como es evidente a partir de los resultados mostrados en la Figura 4, formulaciones en suspensión lipídica (lipofílica) que comprenden una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-

monoetanesulfonato en triglicéridos de cadena media, grasa dura y lecitina son preferidas.

Por consiguiente, la Figura 4 muestra los resultados de una comparación de la biodisponibilidad absoluta (BA en %) ensayada en ratas durante 24 horas para la solución acuosa (S) versus sistemas portadores diferentes (P1, P2 y P3) de la sustancia activa de acuerdo con la presente invención. El experimento se describe en lo que sigue.

La tabla descrita a continuación muestra la composición de los sistemas portadores ensayados (formulaciones en suspensión semi-sólidas).

10

Formulación	P1	P2	P3
Ingredientes	[%]*		
Sustancia activa	43,48	42,19	31,75
Triglicéridos, Cadena media	37,83	41,77	--
Grasa dura	18,26	12,66	--
Cremophor RH40	--	2,95	--
Lecitina	0,43	0,42	--
Glicerol 85%	--	--	3,17
Agua purificada	--	--	4,76
Macrogol 600	--	--	58,10
Macrogol 4000	--	--	2,22

* desviaciones ligeras de las cantidades hacia 100 por ciento puede estar causado por errores de redondeo

Las suspensiones semi-sólidas se rellenan en cápsulas de gelatina dura (Capsugel, no. Y0303490). Cada cápsula contiene aproximadamente 15 a 20 mg de la formulación.

Las cápsulas se aplican a las ratas con un mecanismo especial para alimentación forzada. Para una comparación se aplica una solución acuosa que contiene 0,5 % de Natrosol 250 HX vía alimentación forzada. Para calcular la biodisponibilidad absoluta se dosifica por vía intravenosa un grupo adicional de ratas con el compuesto disuelto en una disolución de glucosa al 5% (disolución acuosa (S)). Se usan 5 ratas machos Han Wistar (raza: CrI:GLX(Br)Han:WI) por grupo. Los tiempos de toma de muestra de sangre son 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h después de dosis y el plasma se analiza mediante un método validado de HPLC/MS/MS. A partir de las

20

áreas de las curvas de tiempo de nivel en plasma bajo la curva (AUC) se calculan mediante el método trapezoidal lineal. Las AUCs normalizadas con la dosis de la formulación oral se dividen mediante AUCs normalizadas con la dosis de la formulación intravenosa para el cálculo de la biodisponibilidad absoluta. Tal como se puede ver a partir de los resultados del experimento mostrado en la Figura 4, la biodisponibilidad es similar para la solución acuosa (S: 11%) y los diferentes sistemas portadores de la sustancia activa (P1: 14%, P2: 10% y P3: 10%), sin embargo la variación inter-individual (desviación estándar de la biodisponibilidad) es más pequeña para la solución acuosa (S) y el sistema portador (P1) cuando se compara con los sistemas portadores (P2) y (P3) (2,8 y 4,1 versus 7,4 y 7,1), que indica una biodisponibilidad relativa completa para las formulaciones ensayadas (P1, P2 y P3) versus la solución (S) pero una variación más alta en los sistemas portadores (P2) y (P3).

La presente invención se refiere además a una forma de dosificación farmacéutica en cápsula que consiste en una envoltura de cápsula y una formulación en cápsula (o relleno de cápsula), caracterizada porque en la formulación de la cápsula (o relleno de cápsula) comprende la formulación en suspensión lipídica tal como se ha descrito anteriormente. La forma de dosificación farmacéutica en cápsula puede ser un cápsula de gelatina blanda, una cápsula de gelatina dura, o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una cápsula de polímero poli(alcohol vinílico) o una cápsula de pululan.

En el caso de una cápsula de gelatina dura, o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una cápsula de polímero poli(alcohol vinílico) o una cápsula de pululan el relleno de la cápsula puede además sellarse o ponerse una banda.

En una realización preferida de acuerdo con la presente invención, la cápsula es una cápsula de gelatina blanda que consiste en una envoltura de cápsula que comprende gelatina, uno o más agentes plastificantes y opcionalmente otros materiales auxiliares, y una formulación en cápsula (o relleno de cápsula), caracterizada porque la formulación en cápsula (o relleno de cápsula) comprende la formulación en suspensión lipídica tal como se ha descrito anteriormente.

La forma de dosificación farmacéutica en cápsula de acuerdo con la invención, y especialmente las cápsulas de gelatina blanda, pueden almacenarse en recipientes de vidrio adecuados o en recipientes de plástico flexibles/duros, preferentemente basado en materiales no-PVC, o en ampollas de plástico (p.ej. PVC, PVDC o Aclar®) opcionalmente con un sobre-embalaje de aluminio (bolsa de aluminio), o en ampollas de aluminio que consisten en p.ej. una hoja de aluminio en el fondo de PA/Al/PVC y

una hoja tapa de aluminio, proveyendo la última la mayor protección al agua. Además, los recipientes pueden ser diseñados de manera a proveer una protección particular para la forma de dosificación farmacéutica en cápsula de acuerdo con la invención, y especialmente las cápsulas de gelatina blanda, p.ej. para protegerlas de la luz, oxígeno o agua. Los recipientes de plástico flexibles pueden contener una protección adicional, p.ej. en forma de un embalaje de aluminio adicional.

La forma de dosificación farmacéutica en cápsula de acuerdo con la invención puede prepararse mediante métodos convencionales para producir cápsulas conocidos en la bibliografía. La cápsula de gelatina blanda de acuerdo con la invención puede prepararse mediante métodos convencionales para producir cápsulas de gelatina blanda conocidos en la bibliografía, tal como por ejemplo el "procedimiento recortador rotativo", descrito por ejemplo en Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 y siguientes o en Lachmann et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2ª Edición, páginas 404-419, 1976, y otros procedimientos, tal como aquellos descritos por ejemplo en Jimerson R. F. et al., "Soft gelatin capsule update", Drug Dev. Ind. Pharm., Vol. 12, No. 8-9, pp. 1133-44, 1986.

La formulación en suspensión lipídica puede prepararse mediante métodos convencionales para producir formulaciones conocidos en la bibliografía, es decir al mezclar los ingredientes a una temperatura predeterminada en un orden predeterminado con el fin de obtener una suspensión homogénea.

Alternativamente, la formulación en suspensión lipídica puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, que también es un objetivo de la presente invención

La formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa, en cápsulas terminadas de gelatina blanda que contiene la misma y materiales de embalaje para el embalaje de cápsulas terminadas de gelatina blanda de acuerdo con la invención están ilustrados en los Ejemplos y Figuras que siguen. Los ejemplos sirven puramente como una ilustración y no pueden ser interpretados con capacidad limitante.

30

Ejemplos de sistemas portadores (formulaciones), cápsulas de gelatina blanda, materiales de embalaje, y un procedimiento de fabricación para la preparación de una formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa

La sustancia activa en todos los ejemplos es 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.

Ejemplo 1

Sistema portador basado en lípidos

Formulación	A	B	C
Ingredientes	[%]*		
Sustancia activa	43,48	43,48	43,48
Triglicéridos, Cadena media	28,70	37,83	38,045
Grasa dura	27,39	18,26	18,26
Lecitina	0,43	0,43	0,215

* desviaciones ligeras de las cantidades hacia 100 por ciento puede estar causado por errores de redondeo

5

Ejemplo 2

Sistema portador basado en lípidos con tensioactivo adicional

Ingredientes	[%]*
Sustancia activa	42,19
Triglicéridos, Cadena media	41,77
Grasa dura	12,66
Cremophor RH40	2,95
Lecitina	0,42

* desviaciones ligeras de las cantidades hacia 100 por ciento puede estar causado por errores de redondeo

10

Ejemplo 3

Sistema portador hidrófilo

Ingredientes	[%]*
Sustancia activa	31,75
Glicerol 85%	3,17
Agua purificada	4,76
Macrogol 600	58,10
Macrogol 4000	2,22

* desviaciones ligeras de las cantidades hacia 100 por ciento puede estar causado por errores de redondeo

15

Ejemplo 4

Cápsula de gelatina blanda que contiene 50 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	60,20	60,20	60,20
Triglicéridos, Cadena media	Vehículo	40,95	53,70	54,00
Grasa dura	Agente espesante	38,25	25,50	25,50
Lecitina	agente humec- tante / deslizante	0,60	0,60	0,30
Gelatina	Formador de película	72,25	72,25	72,25
Glicerol 85%	Plastifi- cante	32,24	32,24	32,24
Dióxido de titanio	Colorante	0,20	0,20	0,20
óxido de hierro A	Colorante	0,32	0,32	0,32
óxido de hierro B	Colorante	0,32	0,32	0,32
Total Peso de cápsula		245,33	245,33	245,33

* Las cifras se refieren a la cantidad de sal de etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad etiquetada de la base libre

Ejemplo 5

Cápsula de gelatina blanda que contiene 100 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	120,40	120,40	120,40
Triglicéridos, Cadena media	Vehículo	81,90	107,40	106,8
Grasa dura	Agente espesante	76,50	51,00	51,00
Lecitina	agente humec- tante / deslizante	1,20	1,20	1,80
Gelatina	Formador de película	111,58	111,58	111,58
Glicerol 85%	Plastifi- cante	48,79	48,79	48,79
Dióxido de titanio	Colorante	0,36	0,36	0,36
óxido de hierro A	Colorante	0,06	0,06	0,06
óxido de hierro B	Colorante	0,17	0,17	0,17
Total Peso de cápsula		440,96	440,96	440,96

* Las cifras se refieren a la cantidad de sal de etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad etiquetada de la base libre

Ejemplo 6

Cápsula de gelatina blanda que contiene 125 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	150,50	150,50	150,50
Triglicéridos, Cadena media	Vehículo	102,375	134,25	133,5
Grasa dura	Agente espesante	95,625	63,75	63,75
Lecitina	agente humec- tante / deslizante	1,50	1,50	2,25
Gelatina	Formador de película	142,82	142,82	142,82
Glicerol 85%	Plastifi- cante	62,45	62,45	62,45
Dióxido de titanio	Colorante	0,47	0,47	0,47
óxido de hierro A	Colorante	0,08	0,08	0,08
óxido de hierro B	Colorante	0,22	0,22	0,22
Total Peso de cápsula		556,04	556,04	556,04

5 * Las cifras se refieren a la cantidad de sal de etanosulfonato (base seca)
 equivalente a la cantidad etiquetada de la base libre

Ejemplo 7

Cápsula de gelatina blanda que contiene 150 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	180,60	180,60	180,60
Triglicéridos, Cadena media	Vehículo	122,85	161,10	160,20
Grasa dura	Agente espesante	114,75	76,50	76,50
Lecitina	agente humec- tante / deslizante	1,80	1,80	2,70
Gelatina	Formador de película	142,82	142,82	142,82
Glicerol 85%	Plastifi- cante	62,45	62,45	62,45
Dióxido de titanio	Colorante	0,47	0,47	0,47
óxido de hierro A	Colorante	0,08	0,08	0,08
óxido de hierro B	Colorante	0,22	0,22	0,22
Total Peso de cápsula		626,04	626,04	626,04

5 * Las cifras se refieren a la cantidad de sal de etanosulfonato (base seca)
 equivalente a la cantidad etiquetada de la base libre

Ejemplo 8

Cápsula de gelatina blanda que contiene 200 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	240,80	240,80	240,80
Triglicéridos, Cadena media	Vehículo	163,30	214,80	216,00
Grasa dura	Agente espesante	153,50	102,00	102,00
Lecitina	agente humec- tante / deslizante	2,40	2,40	1,20
Gelatina	Formador de película	203,19	203,19	203,19
Glicerol 85%	Plastifi- cante	102,61	102,61	102,61
Dióxido de titanio	Colorante	0,57	0,57	0,57
óxido de hierro A	Colorante	0,90	0,90	0,90
óxido de hierro B	Colorante	0,90	0,90	0,90
Total Peso de cápsula		868,17	868,17	868,17

5 * Las cifras se refieren a la cantidad de sal de etanosulfonato (base seca)
equivalente a la cantidad etiquetada de la base libre

EJEMPLO 9

Los materiales de embalaje para embalar las cápsulas de gelatina blanda de los ejemplos anteriores 4 a 8 pueden ser recipientes de vidrio, recipientes de plástico flexible/duro o ampollas de PVC/PVDC, opcionalmente en una bolsa de aluminio, o ampollas alu/alu.

EJEMPLO 10

En lo que sigue se describe un procedimiento de fabricación para la preparación de una formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa y un procedimiento para la encapsulación.

- a: Se mezclan previamente grasa dura y partes de triglicéridos de cadena media en una unidad de procesamiento. Subsecuentemente se añaden,

80

lecitina, el resto de los triglicéridos de cadena media y la sustancia activa. La suspensión se mezcla, se homogeneiza, se desgasifica y finalmente se tamiza para producir la formulación (Fillmix).

- 5 b: Los componentes de masa básica de gelatina (glicerol, agua y gelatina) se mezclan y se disuelven a temperatura elevada. Luego, los colores correspondientes se añaden y se mezclan, para producir la Masa de Gelatina Coloreada.
- 10 c: Después de ajustar la máquina de encapsulamiento, Fillmix y la Masa de Gelatina Coloreada se procesan en cápsulas de gelatina blanda usando el procedimiento recortador rotativo. Este procedimiento está descrito p.ej. en Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 y siguientes.
- 15 d: El secado inicial se lleva a cabo usando un secador rotatorio. Para la etapa de secado final, las cápsulas se sitúan en bandejas. El secado se lleva cabo a 15 – 26°C y humedad relativa baja.
- e: Después del 100% de inspección visual de las cápsulas para separación de las cápsulas deformadas o perforadas, las cápsulas se ordenan por tamaño.
- 20 f: Finalmente, las cápsulas se imprimen, usando una tecnología de impresión Offset o una tecnología de impresión de inyección de tinta. Alternativamente, la impresión de la cápsula puede hacerse usando la tecnología de impresión Ribbon, una tecnología en la que las bandas de gelatina se imprimen antes de la etapa de encapsulación c.

REIVINDICACIONES

1. Formulación de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que comprende una suspensión de la sustancia activa.
5
2. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la suspensión de la sustancia activa es una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que comprende un vehículo y un agente espesante.
10
3. Formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el vehículo se elige entre monoglicéridos acetilados, glicéridos de aceite de maíz, oleato de etilo, mono/dioleato de glicerol, monolinolato de glicerol, glicerol, caprilocaprato de
15 macrogolglicerol, linoleato de macrogolglicerol, glicéridos parciales de cadena media, triglicéridos de cadena media, triglicéridos caprílico-cáprico, triglicéridos caprílico/cáprico/linoleico, triglicéridos caprílico/cáprico/succínico, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, ácido oleico, polietilenglicoles semi-sólidos de viscosidad baja/intermedia, aceite de ricino de polioxilo, aceite de ricino hidrogenado de polioxilo,
20 monocaprilato de polipropilenglicol, monolaurato de polipropilenglicol, aceite refinado de animal, aceite refinado de semilla de soja, aceite refinado vegetal, monoestearato de sorbitán, triacetina, citrato de trietilo, o sus mezclas.
4. Formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente
25 espesante se elige entre polietilenglicoles semi-sólidos altamente viscosos o polietilenglicoles sólidos, excipientes que forman oleogel, excipientes lipófilos o anfífilos de alta viscosidad, y grasas duras.
5. Formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el vehículo es
30 un vehículo lipídico (lipófilo) .
6. Formulación de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende, además, un agente deslizante/solubilizante.
7. Formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente
35 deslizante/solubilizante se elige entre lecitina.

72

8. Formulación de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en triglicéridos de cadena media, grasa dura y lecitina.

5

9. Formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además uno o más macrogolglicerol y/o agentes solubilizantes.

10. Formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que los macrogolglicerol se eligen entre hidroxistearato de macrogolglicerol o ricinoleato de macrogolglicerol.

11. Cápsula que comprende una envoltura de cápsula y una formulación en cápsula, caracterizada porque la formulación en cápsula comprende la formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Cápsula de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque la cápsula es una cápsula de gelatina blanda.

13. Cápsula de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque la envoltura de la cápsula comprende glicerol como agente plastificante.

14. Cápsula de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque la cápsula es una cápsula de gelatina dura o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una cápsula de polímero poli(alcohol vinílico) o una cápsula de pululan, opcionalmente con un sello o banda.

15. Formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 para uso como medicamento.

16. Formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 para uso como composición farmacéutica con una actividad antiproliferativa.

35

17. Formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 para el

tratamiento de una enfermedad o estado elegido entre enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico, y enfermedades fibróticas.

5 18. Uso de la formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado elegido entre enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico, y
10 enfermedades fibróticas.

 19. Procedimiento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado elegido entre enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico, y enfermedades
15 fibróticas, caracterizado porque una cantidad eficaz de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 se administra oralmente a un paciente una vez o varias veces al día.

20 20. Formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 para uso en un intervalo de dosificación de 0,1 mg a 20 mg de sustancia activa/ kg peso corporal.

25 21. Recipiente de vidrio o recipiente de plástico flexible/duro adecuado para el embalaje de cápsulas, que contiene una o más cápsulas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14.

 22. Ampolla de plástico, opcionalmente con un embalaje adicional de aluminio, o ampolla de aluminio adecuada para el embalaje de cápsulas, que contiene
30 una o más cápsulas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14.

84

RESUMEN

FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA EN CÁPSULA QUE COMPRENDE
UNA FORMULACIÓN EN SUSPENSIÓN DE UN DERIVADO DE INDOLINONA

5

La presente invención se refiere a una formulación en suspensión que contiene la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, a una forma de dosificación farmacéutica en cápsula que contiene dicha formulación en suspensión, a un procedimiento para preparar dicha formulación en suspensión, a un procedimiento para preparar dicha cápsula que comprende dicha formulación en suspensión y el material de embalaje para la cápsula terminada.

10

Figura 1

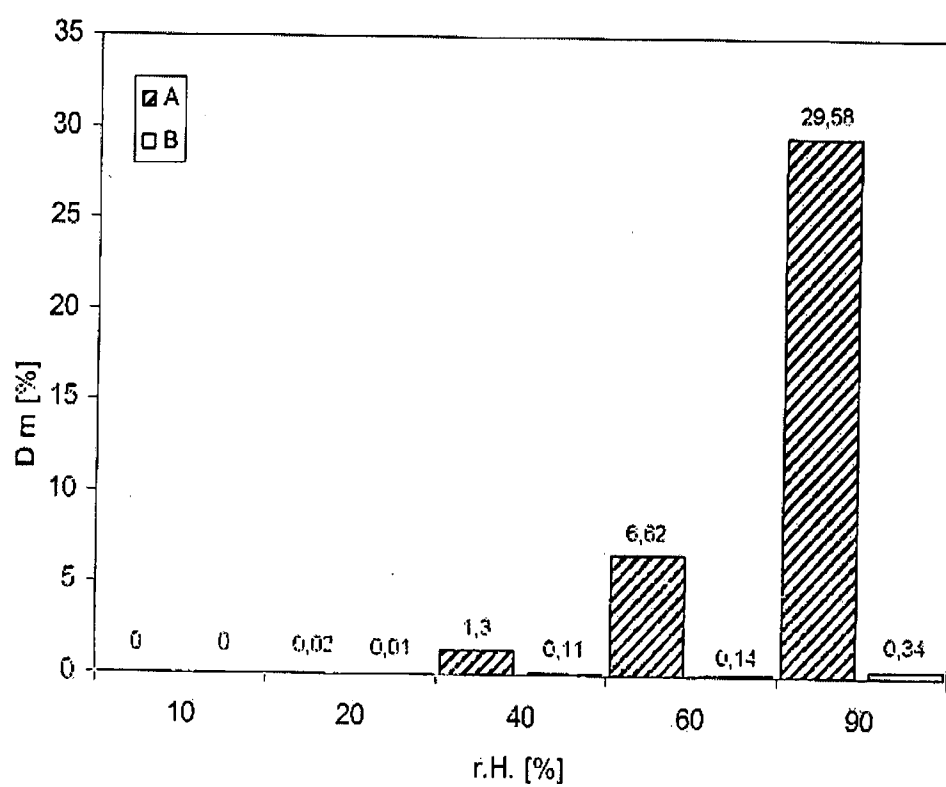


Figura 2

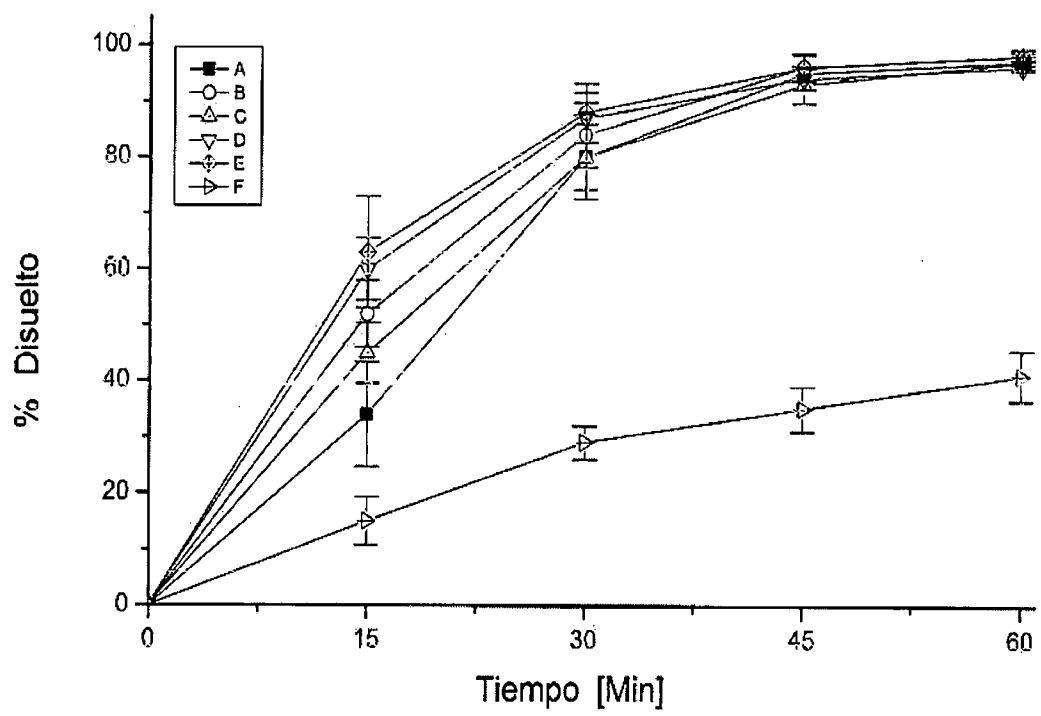


Figura 3

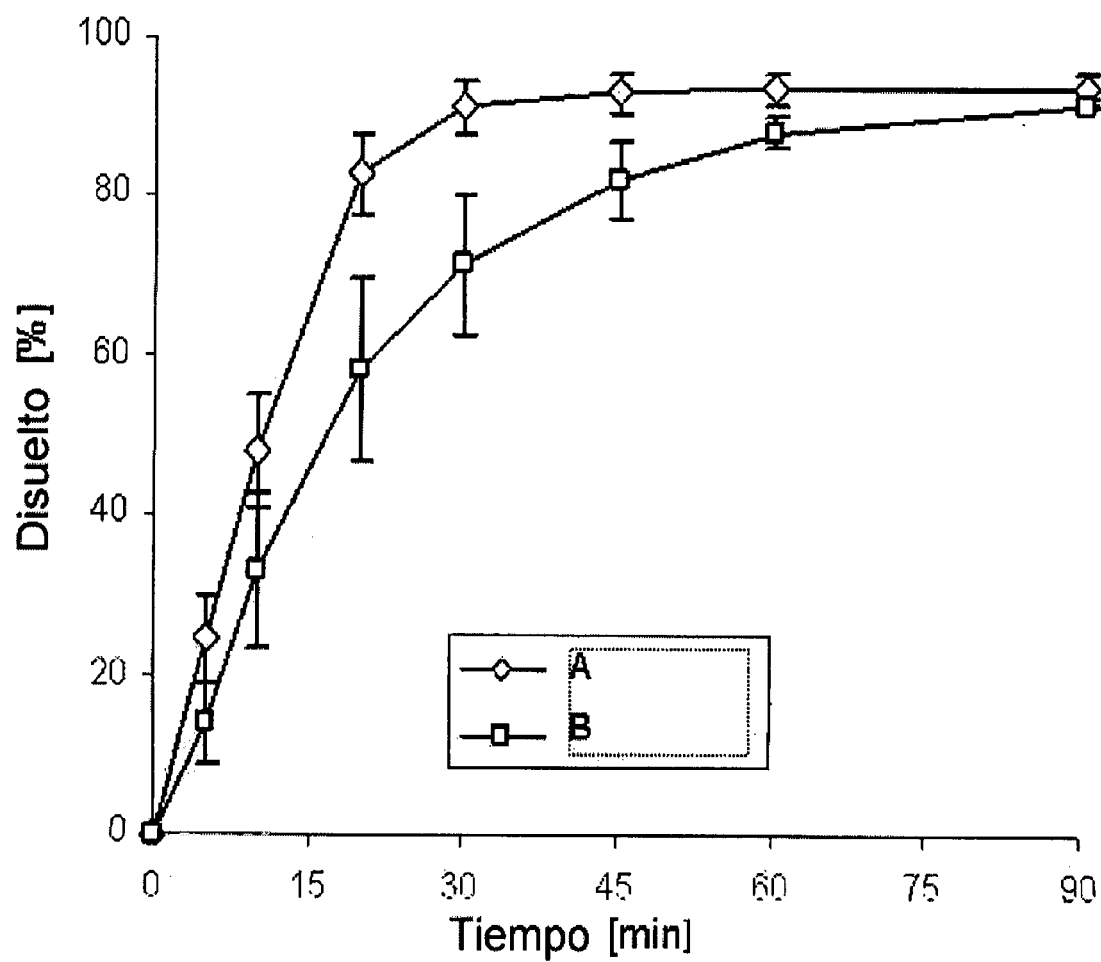
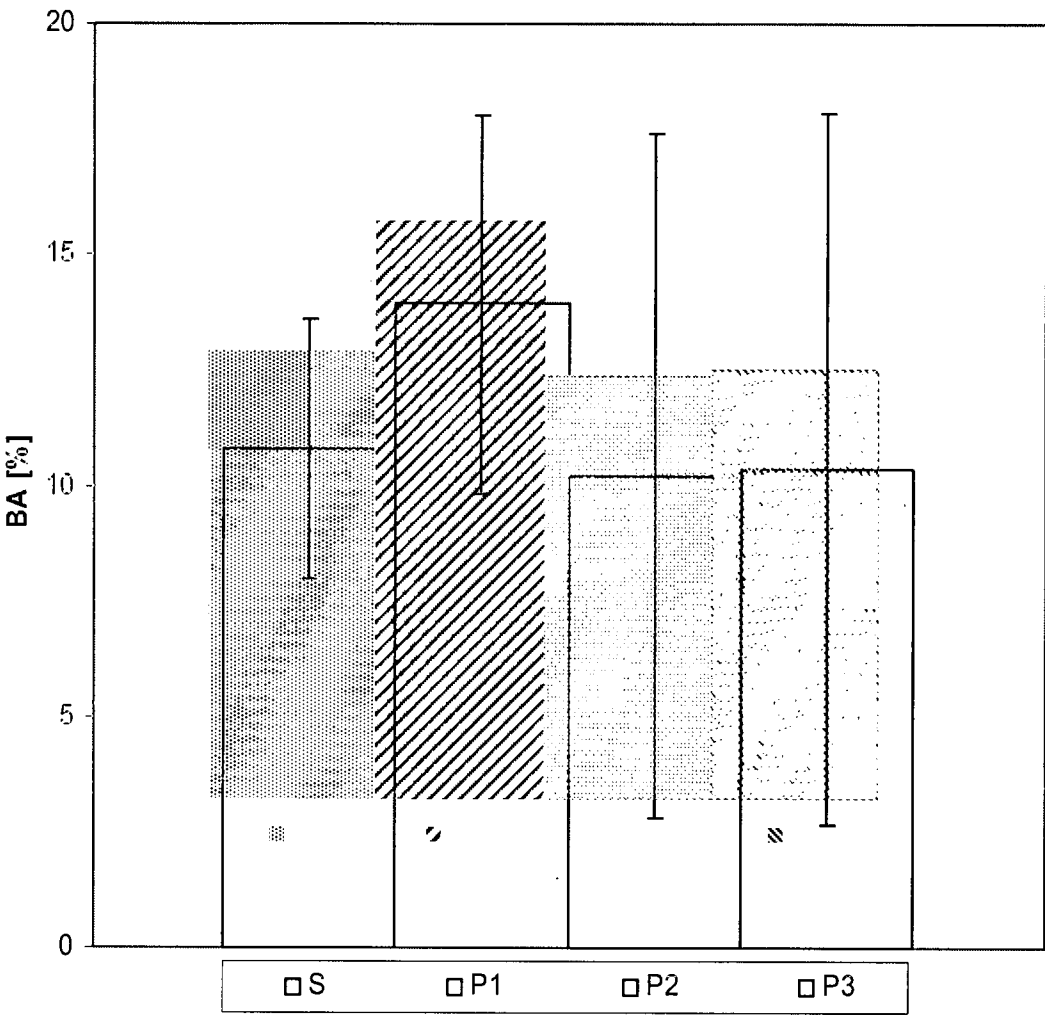


Figura 4



89

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/056878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/48 A61K9/10 A61K47/14 A61K47/24 A61K47/44
A61K31/404

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/054551 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 18 May 2007 (2007-05-18) page 1, lines 4-14 page 21, lines 17-20 page 52, line 1 - page 55, line 9 page 62; example 12 page 63; example 14	1-22
X	WO 2006/018182 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 23 February 2006 (2006-02-23) page 1, line 4 - page 2, line 1 page 19, lines 14-18 page 29, line 21 - page 32, line 16 claims 1,10 ----- -/--	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 August 2009

Date of mailing of the international search report
14/08/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Gómez Gallardo, S

90

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/056878

C(Continuation): DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/067165 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application page 91, line 14 - page 92, line 2 page 211 - page 212; example F6 -----	1-6, 9-22
A	WO 2004/013099 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 12 February 2004 (2004-02-12) cited in the application the whole document -----	1-22

91

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/056878

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007054551 A	18-05-2007	CA 2629249 A1 JP 2009515852 T	18-05-2007 16-04-2009
WO 2006018182 A	23-02-2006	AR 050521 A1 AU 2005274384 A1 BR PI0514357 A CA 2576269 A1 JP 2008509948 T KR 20070050478 A US 2006058311 A1	01-11-2006 23-02-2006 10-06-2008 23-02-2006 03-04-2008 15-05-2007 16-03-2006
WO 2006067165 A	29-06-2006	AR 052177 A1 AU 2005318126 A1 BR PI0519370 A2 CA 2591083 A1 CN 101087605 A EA 200701175 A1 JP 2008525370 T KR 20070090038 A US 2006142373 A1 ZA 200703601 A	07-03-2007 29-06-2006 20-01-2009 29-06-2006 12-12-2007 28-02-2008 17-07-2008 04-09-2007 29-06-2006 25-09-2008
WO 2004013099 A	12-02-2004	AU 2003254376 A1 BR 0312811 A CA 2493310 A1 CN 1671660 A DE 10233500 A1 EC SP055571 A EP 1527047 A1 HK 1078851 A1 HR 20050070 A2 JP 2005535684 T KR 20050042139 A MX PA04012785 A TW 285635 B UA 78352 C2 UY 27904 A1 ZA 200409814 A	23-02-2004 19-04-2005 12-02-2004 21-09-2005 19-02-2004 18-04-2005 04-05-2005 07-03-2008 31-12-2005 24-11-2005 04-05-2005 08-06-2005 21-08-2007 15-03-2007 27-02-2004 22-02-2006

92

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2009/056878

GESCANNT

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section II, para. 2.1)

To:

HAMMANN, Heinz
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
Binger Str. 173
55216 Ingelheim Am Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 16 March 2010 (16.03.2010)	30. März 2010
Applicant's or agent's file reference P01-2352/WO	SdI No: Yes: gesehen erledigt
International application No. PCT/EP2009/056878	International filing date (day/month/year) 04 June 2009 (04.06.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address R. P. SCHERER GMBH & CO. KG Gammelsbacher Str. 2 69412 Eberbach Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
Telephone No.		
Facsimile No.		
E-mail address		

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
Telephone No.		
Facsimile No.		
E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		

3. Further observations, if necessary:
Assignment from R.P. SCHERER GMBH & CO. KG to BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH who remains sole applicant for all designated States except the United States of America for this application.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

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

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	A61K 009/048
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		08157748.8		06/06/2008		EP
					(72) Inventor(es)	ROMAN MESSERSCHMID Y OTROS
					(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 06/01/2011					(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha: 10/12/2009
	Fecha de presentación de la solicitud: 04/06/2009					N° publicación: WO 2009/147212 A1
(54) Título:					FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA EN CÁPSULA QUE COMPRENDE UNA FORMULACIÓN EN SUSPENSIÓN DE UN DERIVADO DE INDOLINONA	

Reivindicación(es):

1. Formulación de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que comprende una suspensión de la sustancia activa.

2. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la suspensión de la sustancia activa es una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que comprende un vehículo y un agente espesante.

3. Formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el vehículo se elige entre monoglicéridos acetilados, glicéridos de aceite de maíz, oleato de etilo, mono/dioleato de glicerol, monolinolato de glicerol, glicerol, caprilocaprato de macroglicérol, linoleato de macroglicérol, glicéridos parciales de cadena media, triglicéridos de cadena media, triglicéridos caprílico-cáprico, triglicéridos caprílico/cáprico/linoleico, triglicéridos caprílico/cáprico/succínico, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, ácido oleico, polietilenglicoles semi-sólidos de viscosidad baja/intermedia, aceite de ricino de polioxilo, aceite de ricino hidrogenado de polioxilo, monocaprilato de polipropilenglicol, monolaurato de polipropilenglicol, aceite refinado de animal, aceite refinado de semilla de soja, aceite refinado vegetal, monoestearato de sorbitán, triacetina, citrato de trietilo, o sus mezclas.

4. Formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente espesante se elige entre polietilenglicoles semi-sólidos altamente viscosos o polietilenglicoles sólidos, excipientes que forman oleogel, excipientes lipófilos o anfífilos de alta viscosidad, y grasas duras.

5. Formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el vehículo es un vehículo lipídico (lipófilo).

6. Formulación de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende, además, un agente deslizante/solubilizante.

7. Formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente deslizante/solubilizante se elige entre lecitina.

8. Formulación de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en triglicéridos de cadena media, grasa dura y lecitina.

9. Formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además uno o más macroglicérols y/o agentes solubilizantes.

10. Formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que los macroglicérols se eligen entre hidroxistearato de macroglicérol o ricinoleato de macroglicérol.

11. Cápsula que comprende una envoltura de cápsula y una formulación en cápsula, caracterizada porque la formulación en cápsula comprende la formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Cápsula de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque la cápsula es una cápsula de gelatina blanda.

13. Cápsula de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque la envoltura de la cápsula comprende glicerol como agente plastificante.

14. Cápsula de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque la cápsula es una cápsula de gelatina dura o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una cápsula de polímero poli(alcohol vinílico) o una cápsula de pululan, opcionalmente con un sello o banda.

15. Formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o cápsula de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 para uso como medicamento.

94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174080-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,955
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152519- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:47:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	145320742	16/11/2010	43,729,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI	280,000.00
		TOTAL :	\$ 290,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:09255-891-156-4

95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,958
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152519- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:47:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIVII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320742	16/11/2010	43,729,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI	280,000.00
	TOTAL :	\$ 290,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CCJO: 09255-841-156-4.

96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 99,056
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152519- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:47:12 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Trs. 11 PATENTE VIII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320753	22/11/2010	62,139,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	280,000.00
		*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTADO	280,000.00
		TOTAL :	280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CCLO: 09255-841-156-4

97

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 200172029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,511
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152519-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:47:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320812	29/11/2010	79,872,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CEL: 091255-841-106-4



No. 10-152519- 00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:47:12 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Evs. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

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)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 152519
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/056878
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12476
	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,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

17 MAR 2011

adpall