

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

10-152525

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152525-J0000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:49:24 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Tra. 11 PATENTE INV. Evt. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMBINACION FARMACEUTICA

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 Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152525- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:49:24
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 110

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ 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 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Martin Friedrich STEFANIC
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

3. Rolf KAISER
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

2. Frank HILBERG
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

4. David SHAPIRO
5 Research Parkway,
Wallingford,
Connecticut 06492,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/056891 Fecha: 4 de junio de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/147218 A1 Fecha: 10 de diciembre de 2009

6

Título (54)
COMBINACIÓN FARMACÉUTICA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/496 A61P 25/02
A61P 3/10 A61P 43/00

8

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
EP
US

(32) Fecha
6 de junio de 2008
8 de julio de 2008

(31) Número de Solicitud
08157749.6
61/078,882

9

Comprobante de pago No.: 10-99,057
Comprobante de pago No.: 10-99,058
Comprobante de pago No.: 10-99,059
Comprobante de pago No.: 10-101,512

Fecha: 22 de noviembre de 2010
Fecha: 22 de noviembre de 2010
Fecha: 22 de noviembre de 2010
Fecha: 30 de noviembre de 2010

10

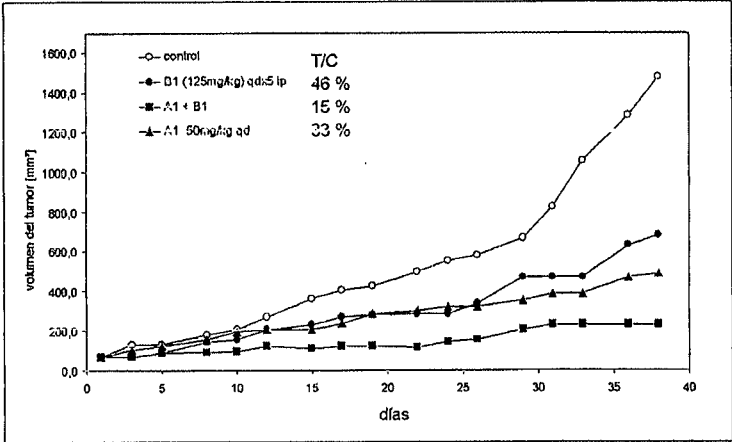
Anexos:

- ☒ 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

Figura 1



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 2009/147218 A1

Descripción:

Páginas 29 en el idioma original

Páginas 29 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s) 2

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

3. ☒ 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.

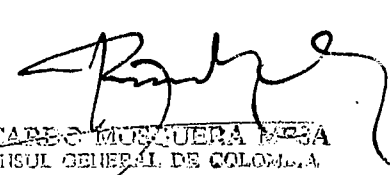
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores 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.

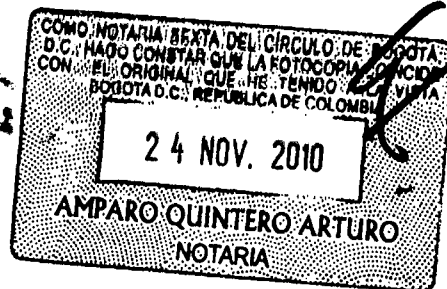
Munich, 18 de Diciembre de 1995

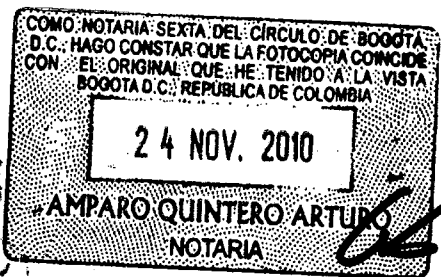

RICARDO MOSQUERA ROSA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$	6.-
Fondo Rotatorio	US \$	100.-
Tasa consular	US \$	1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO





DEPARTAMENTO DE
BOGOTÁ D.C.
LAS FUNCIONES INDICADAS

DEPTO DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

08/11/2010
[Signature]

19h 05m - 11:44

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1-2045133 *[Signature]*

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. 332; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª 11º 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 al 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. 332; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª 11º 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 processes that we promote or are promoted against us. And that in all the above matters, they may substitute this Power of Attorney, or any of the alternates, transact, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives 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

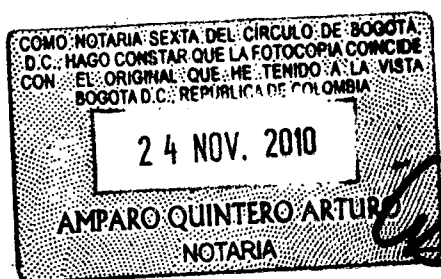
Firma

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.

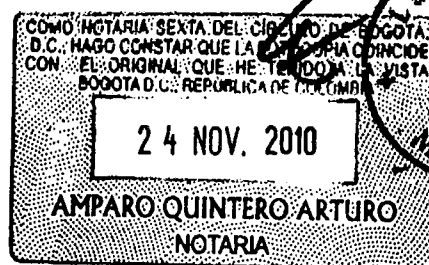
Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

[Handwritten Signature]

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 *1000,-*)
JV KostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 881 *20*



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Handwritten Signature]
(Dr. Hanns 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

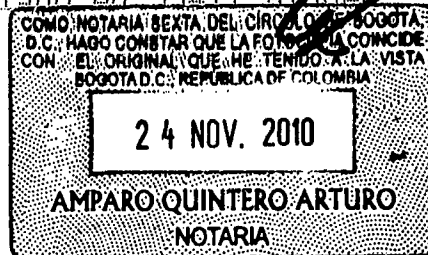
Protocolo notarial No. 2659/95 V

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 Binger

a quienes conozco en persona.



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

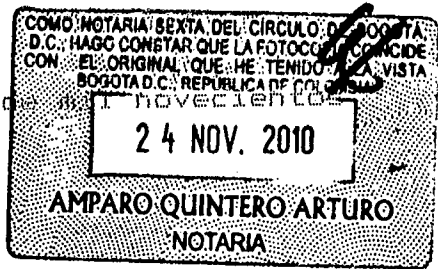
Prof. Dr. Weirich

(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



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

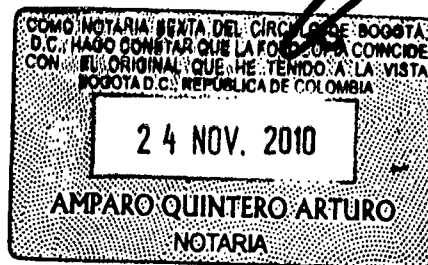
Fdo.: firma ilegible

Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1069 del 10 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.



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

[Handwritten signature]

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

OFICINA DE REGISTRO
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA 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

24 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
DOCUMENTO
LA FUNCION

CAVELIER

ABOGADOS

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

EDIFICIO SISKI
CARRERA 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.

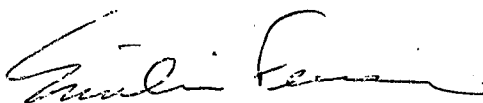
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

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,

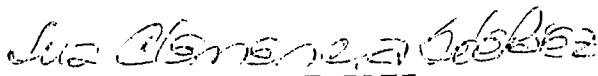


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

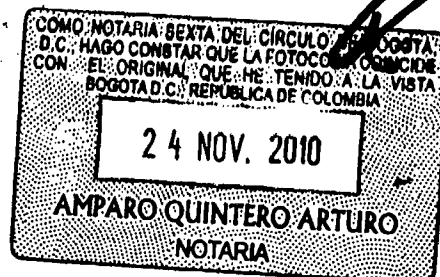
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

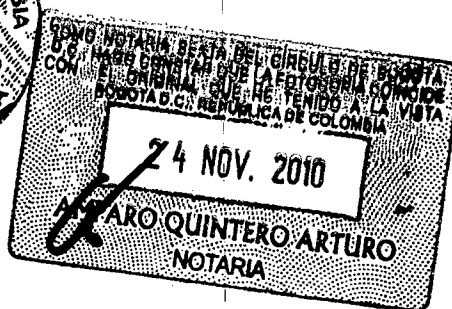
T.P.A. N° 23.555

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) *Emilio Fariago*
Rosa Clemencia Gótz
Rosa E. Gótz
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
Cc 748 619 717 3142
Cc 35 456 554 17223
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.

Emilio Gótz
Rosa Clemencia Gótz



576
12

Assignment of Inventors

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

Martin Friedrich STEFANIC, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Frank HILBERG, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Rolf KAISER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
David SHAPIRO, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492, USA, a citizen of the USA

inventor/s of an invention related to:

"PHARMACEUTICAL COMBINATION"

for which a first applications were filed in **Europe** and the **USA**

Serial No.: **EP 08157749.6** **US 61/078882**

Filing Date: **June 06, 2008** **July 08, 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

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

aforecaid without any restriction whatever.

Done and signed at

Martin Friedrich STEFANIC

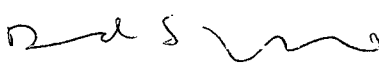
Date

Frank HILBERG

Date

Rolf KAISER

Date



David SHAPIRO

15 April 09
Date

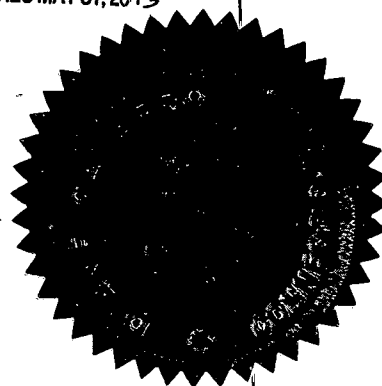
NOTARIZATION ON REVERSE

Personally appeared, David SHAPIRO, signer and sealer of the foregoing instrument and
acknowledged the same to be his free act and deed before me this 15th day of April, 2009.

Diane Calabro

Notary Public

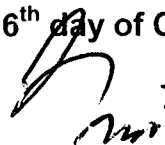
DIANE CALABRO
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MAY 31, 2013



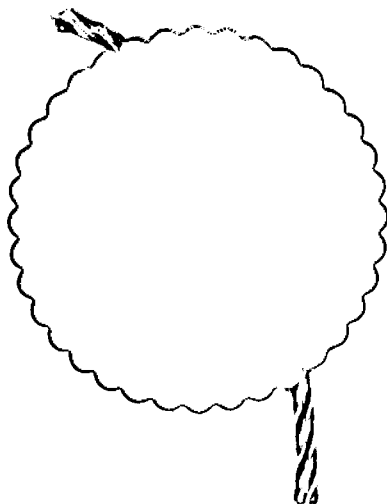
B

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

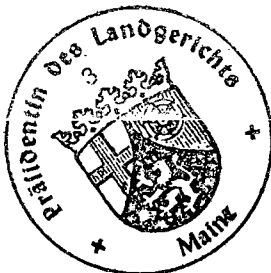
Ingelheim am Rhein, the 06th day of October 2010 /Ge



Notary public



4



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, den 11.10.10

Beyer
Beyer

Justizbeschäftigte

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 11.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1849/2010
9.  Stempel

10. Unterschrift

Marliese Dicke
Marliese Dicke

14

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 856/2010-.

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**):

MARTIN FRIEDRICH STEFANIC, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

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

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

DAVID SHAPIRO, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492, Estados Unidos de América, ciudadano de los Estados Unidos.

Inventores de la invención relacionada con:

"COMBINACION FARMACEUTICA"

Para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa y en Estados Unidos

No. de Serie: **EP 08157749.6** **US 61/078882**

Fecha de radicación: **Junio 6, 2008** **Julio 8, 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**, a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:



15

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 856/2010-

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: **DAVID SHAPIRO**

15 Abril, 2009

LEGALIZACIÓN

PERSONALMENTE COMPARECIÓ DAVID SHAPIRO QUIEN FIRMÓ EL INSTRUMENTO Y RECONOCIÓ QUE FUE SU ACTO LIBRE Y VOLUNTARIO, ANTE MI ESTE DIA 15 DE ABRIL DE 2010.

2010 NOV 18 P 9:2
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

FIRMADO: DIANE CALABRO, NOTARIO PUBLICO, CON COMISIÓN HASTA EL 31 DE MAYO DE 2013. HAY SELLO DEL NOTARIO.

POR MEDIO DEL PRESENTE SE CERTIFICA LA CONFORMIDAD DE LA COPIA QUE PRECEDE CON EL ORIGINAL.
INGELHEIM AM RHEIN, 6 DE OCTUBRE DE 2010.
FIRMADO: ILEGIBLE, NOTARIO. HAY SELLO DEL NOTARIO.

038269
Hele...
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPENADO
AS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

SIGUE APOSTILLA NO.1849/2010 FIRMADA POR HORST HEINTSKILL, NOTARIO, EN INGELHEIM AM RHEIN CERTIFICADO EN MAINZ EL 11 DE OCTUBRE DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL

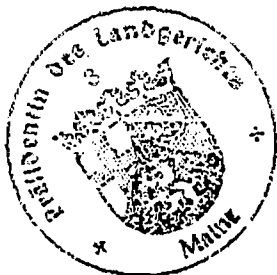
HELENA URIBE DE LEMOINE



18

La presente traducción oficial No. 0133C/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 apostilla en alemán en un documento en inglés (Assignment of Inventors).



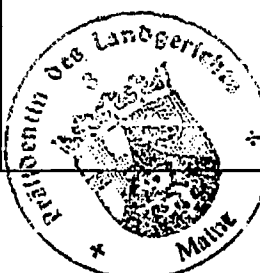
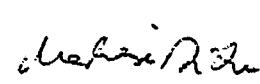
Factura de gastos:

Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKost¹ del 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 11.10.2010

Beyer

Empleada ante la Autoridad
Judicial

APOSTILLA (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	República Federal de Alemania
Este documento público	
2. está firmado por	Horst Heintskill
3. en su calidad de	Notario
4. lleva el sello de	Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein
Certificado	
5. en	Maguncia
6. el	11 de octubre de 2010
7. por la	Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No.	1849/2010
9. Sello/timbre	10. Firma
	
 Marliese Dicke	

2010 NOV 19 P 3240038271
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
4-1-10-01-16
COPIA FIRMADA A PARIR EN EL DOCUMENTO DESEMPENA ASUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

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
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")

Martin Friedrich STEFANIC, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Frank HILBERG, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Rolf KAISER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

David SHAPIRO, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492, USA, a citizen of the USA

inventor/s of an invention related to:

"PHARMACEUTICAL COMBINATION"

for which a first applications were filed in Europe and the USA

Serial No.: **EP 08157749.6** **US 61/078882**

Filing Date: **June 06, 2008** **July 08, 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

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


Martin Friedrich STEFANIC

04/14/2009
Date


Frank HILBERG

Date


Rolf KAISER

05/06/2009
Date

David SHAPIRO

Date



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Dr. Martin Friedrich Stefanic,
geboren am 01.02.1963,
wohnhaft in 88447 Warthausen, Ortsteil Birkenhard, Am Weiher 25,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
2. Herrn Dr. Rolf Kaiser,
geboren am 14.03.1964,
wohnhaft in 88483 Burgrieden, Gartenstraße 25,

- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 20.05.2009

Notar

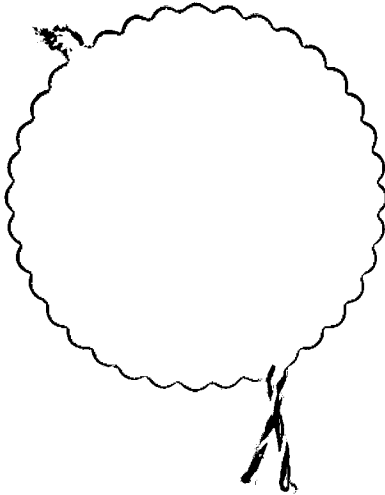
(Groß)



§§ 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 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	93,00 €	17,67 €
Summe:			110,67 €
Rechnungs-Nr.:	103785		

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

Ingelheim am Rhein, the 06th day of October 2010 /Ge



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'G. Müller', written over the printed text 'Notary public'.

Notary public



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, den 11.10.10

Beyer
Beyer

Justizbeschäftigte

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 11.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1850/2010



10. Unterschrift

Marliese Dicke
Marliese Dicke

19

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 854/2010-.

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**):

MARTIN FRIEDRICH STEFANIC, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

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

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

DAVID SHAPIRO, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492, Estados Unidos de América, ciudadano de los Estados Unidos.

Inventores de la invención relacionada con:

“COMBINACION FARMACEUTICA”

Para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa y en Estados Unidos

Nº. de Serie:

EP 08157749.6

US 61/078882

Fecha de radicación:

Junio 6, 2008

Julio 8, 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**, a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:



2010 NOV 19 A 3: 28

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 854/2010-

038340

Helena Uribe

COPIA FIEL QUE APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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: **MARTIN FRIEDRICH STEFANIC**

14 Abril, 2009

DADO Y FIRMADO POR: **ROLF KAISER**

5 Junio, 2009

LEGALIZACIÓN

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LAS FIRMAS QUE PRECEDEN EFECTUADA EN
BIBERACH a.d. Riss, EL 20 DE MAYO DE 2009

FIRMADO: ILEGIBLE. 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.

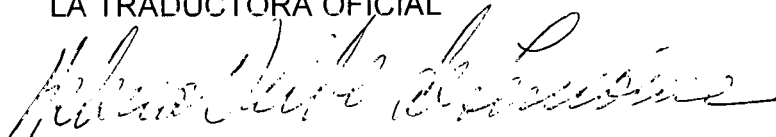
INGELHEIM AM RHEIN, 6 DE OCTUBRE DE 2010.

FIRMADO: ILEGIBLE, NOTARIO. HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO.1350/2010 FIRMADA POR HORST HEINTSKILL,
NOTARIO, EN INGELHEIM AM RHEIN

CERTIFICADO EN MAINZ EL 11 DE OCTUBRE DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE



25

La presente traducción oficial No. 0133A/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).



Registro Notarial I UR 292 / 2009
Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180366

I UZ 293 / 2009

Autenticación Notarial

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

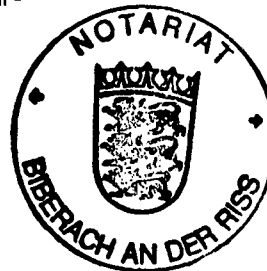
1. el señor Dr. Martin Friedrich Stefanic,
nacido el 01.02.1963,
residente en 88447 Warthausen, Cristeill Birkenhard, Am Weiher 25,
- identificado con documento de identidad personal -
2. el señor Dr. Rolf Kaiser,
nacido el 14.03.1964,
residente en 88483 Burgrieden, Gartenstraße 25,
- identificado con documento de identidad personal -

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 20.05.2009

Notario

(Groß)



SELLO: NOTARÍA * BIBERACH AN DER RIß *

§§ KostO ¹	Concepto	Valor transacción	Importe
§§ 45 I, 141, 32 KostO	Autenticación de firmas	50.000,00 €	33,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
	IVA 19,00% sobre	93,00 €	17,67 €
Total:			110,67 €

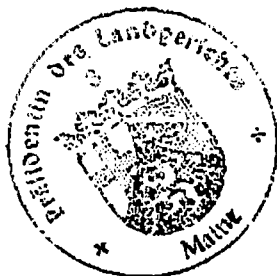
Factura No. 103785

¹ Reglamento de gastos notariales

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

2010 NOV 19 A 3:25

038311



Hernando
LUTERO TORRES BARRERA
DOCUMENTO DE SEMI
ASIGNACIONES INDIC

JEFE DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.
APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

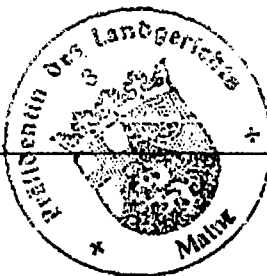
1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Horst Heintskill
3. en su calidad de Notario
4. lleva el sello de Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia 6. el 11 de octubre de 2010
7. por la Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No. 1850/2010
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, 11.10.2010

Beyer
Empleada ante la Autoridad
Judicial

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")

Martin Friedrich STEFANIC, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Frank HILBERG, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

Rolf KAISER, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany

David SHAPIRO, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492, USA, a citizen of the USA

inventor/s of an invention related to:

"PHARMACEUTICAL COMBINATION"

for which a first applications were filed in Europe and the USA

Serial No.: **EP 08157749.6** **US 61/078882**

Filing Date: **June 06, 2008** **July 08, 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

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

Martin Friedrich STEFANIC

Date

Frank HILBERG

Date

Rolf KAISER

Date

David SHAPIRO

Date

Frank Hilberg

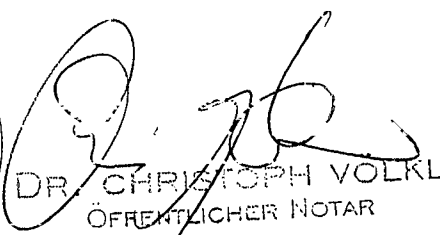
22.04.09

Gebühr in Höhe von € 13,20
gem. § 14 TP 13 GebG idF
BGBl. II 128/2007 entrichtet.

B.R.ZL: 379/2009 li

Ich bestätige die Echtheit der am 22.04.2009 (zweiundzwanzigsten April zweitausendneun) geleisteten Unterschrift des Herrn **Doktor Frank HILBERG**, geboren am 30.10.1956 (dreißigsten Oktober neunzehnhundertsechsfünfzig), Diplom-Biochemiker, Einger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein. -----
Wien, am 4.5.2009 (vierten Mai zweitausendneun). -----

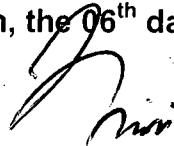


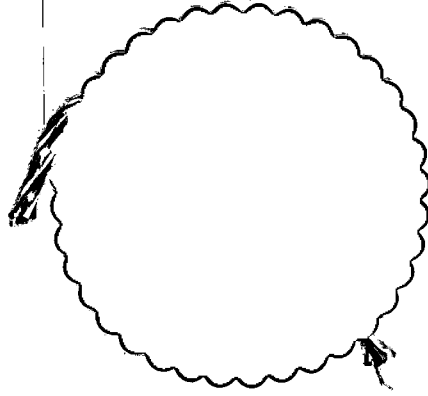

DR. CHRISTOPH VOLKL
ÖFFENTLICHER NOTAR



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

Ingelheim am Rhein, the 06th day of October 2010 /Ge

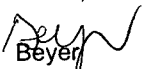

Notary public



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, den 11.10.10


Beyer
Justizbeschäftigte

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

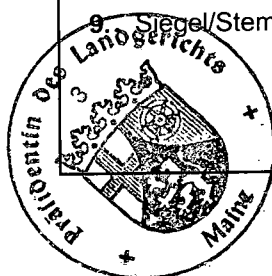
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

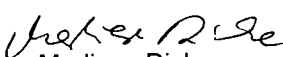
Bestätigt

5. in Mainz 6. am 11.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1851/2010

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift




Marliese Dicke

25

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 855/2010-.

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**):

MARTIN FRIEDRICH STEFANIC, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, ciudadano Alemán.

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

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

DAVID SHAPIRO, 5 Research Parkway, Wallingford, CT 06492, Estados Unidos de América, ciudadano de los Estados Unidos.

Inventores de la invención relacionada con:

“COMBINACION FARMACEUTICA”

Para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa y en Estados Unidos

No. de Serie:

EP 08157749.6

US 61/078882

Fecha de radicación:

Junio 6, 2008

Julio 8, 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**, a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:



28

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 855/2010-

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: **FRANK HILBERG**

22 Abril, 2009

LEGALIZACIÓN

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL DOCTOR FRANK HILBERG, EFECTUADA EN WIEN, AM 4 DE MAYO DE 2009

FIRMADO: DR. CHRISTOPH VOLKL. NOTARIO PUBLICO EN WIEN

HAY SELLO DEL NOTARIO.

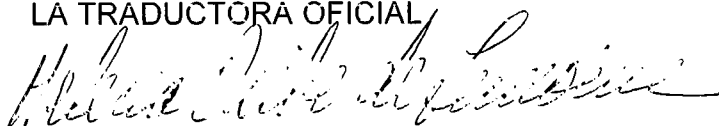
POR MEDIO DEL PRESENTE SE CERTIFICA LA CONFORMIDAD DE LA COPIA QUE PRECEDE CON EL ORIGINAL.

INGELHEIM AM RHEIN, 6 DE OCTUBRE DE 2010.

FIRMADO: ILEGIBLE, NOTARIO. HAY SELLO DEL NOTARIO.

SIGUE APOSTILLA NO.1851/2010 FIRMADA POR HORST HEINRICH KILB, NOTARIO, EN INGELHEIM AM RHEIN
CERTIFICADO EN MAINZ EL 11 DE OCTUBRE DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE

2010 NOV 18 P 4 30
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

038271
Helena Uribe
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

RESPONSABLE
DEL TEXTO



27

La presente traducción oficial No. 0133B/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).

Pagada tasa en cuantía de €13,20 según Artículo 14 TP 13 de la Ley de Tasas (GebG) en la versión del Boletín Federal II 129/2007.

Registro de Autenticaciones No.: 379/2009 II

Certifico la autenticidad de la firma puesta el 22.04.2009 (el veintidos de abril de dos mil nueve) del señor **Dr. Frank HILBERG**, nacido el 30.10.1956 (el treinta de octubre de mil novecientos cincuenta y seis), Bioquímico Graduado (Diplom-Biochemiker), Binger Straße 173, D-55216 Ingelheim am Rhein. -----

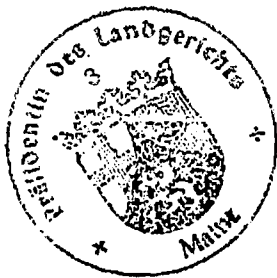
Viena, 4.5.2009 (el cuatro de mayo de dos mil nueve).-----

SELLO: Dr. Christoph Völkl – NOTARIO PÚBLICO – Viena – Alsergrund – Viena – REPÚBLICA DE AUSTRIA



DR. CHRISTOPH VÖLKL
NOTARIO PÚBLICO


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



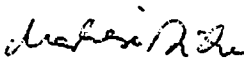
Factura de gastos:

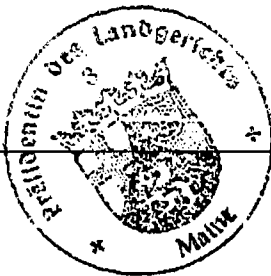
Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 11.10.2010

Beyer

Empleada ante la Autoridad
Judicial

APOSTILLA	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	República Federal de Alemania
Este documento público	
2. está firmado por	Horst Heintskill
3. en su calidad de	Notario
4. lleva el sello de	Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein
Certificado	
5. en	Maguncia
6. el	11 de octubre de 2010
7. por la	Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No.	1851/2010
9. Sello/timbre	
10. Firma	 Marliese Dicke



2010 NOV 18 P 9:30
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

038272
Hernando Torres
COA FIRMA APTA EN EL
DOCUMENTO DE EMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

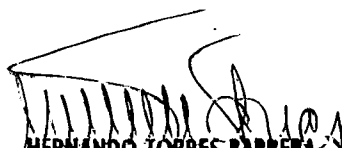
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TÍTULO

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
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

(51) International Patent Classification:
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/056291

(22) International Filing Date:
4 June 2009 (04.06.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08157749.6 6 June 2008 (06.06.2008) EP
61/072,332 8 July 2008 (08.07.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am
Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): STEFANIC, Mar-
tin Friedrich [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH,

CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
(DE). HILBERG, Frank [DE/DE]; Boehringer Ingel-
heim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingel-
heim Am Rhein (DE). KAISER, Rolf [DE/DE];
Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str.
173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). SHAPIRO,
David [US/US]; 5 Research Parkway, Wallingford, Con-
necticut 06492 (US).

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

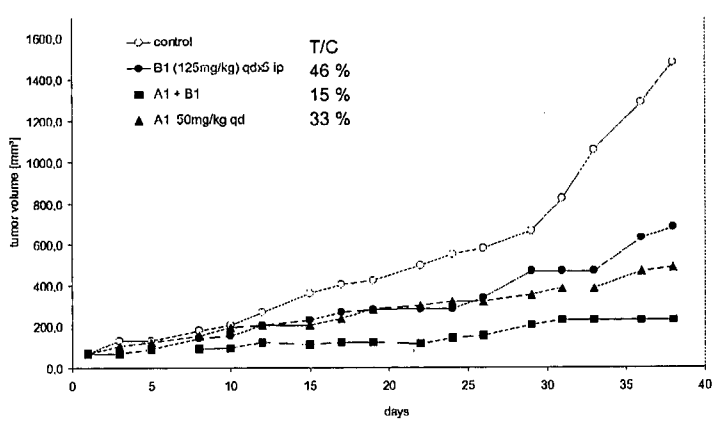
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, ML, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, 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): AFIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, ME, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATION

Figure 1



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical combination which may be useful for the treatment of diseases which involve cell proliferation, which involve migration or apoptosis of myeloma cells, which involve angiogenesis or which involve fibrosis. The invention also relates to a method for the treatment of said diseases, comprising simultaneous, separate or sequential administration of effective amounts of specific active compounds and/or co-treatment with radiation therapy, in a ratio which provides an additive and synergistic effect, and to the combined use of these specific compounds and/or radiotherapy for the manufacture of corresponding pharmaceutical combination preparations.

WO 2009/147218 A1



ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

ES, FI, FR, GE, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,

MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,

MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

Pharmaceutical combination

The present invention relates to a pharmaceutical combination which may be useful for the treatment of diseases which involve cell proliferation, which involve migration or apoptosis of myeloma cells, which involve angiogenesis or which involve fibrosis. The invention also relates to a method for the treatment of said diseases, comprising simultaneous, separate or sequential administration of effective amounts of specific active compounds and/or co-treatment with radiation therapy, in a ratio which provides an additive and synergistic effect, and to the combined use of these specific compounds and/or radiotherapy for the manufacture of corresponding pharmaceutical combination preparations.

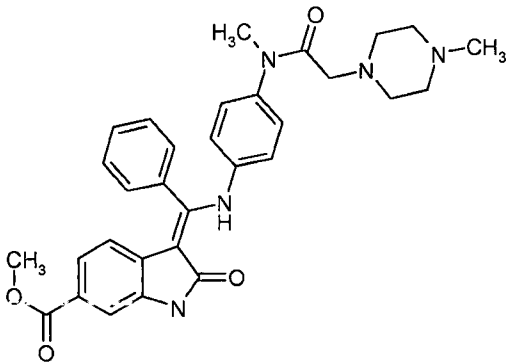
The present invention relates more specifically to a pharmaceutical combination comprising the compound 3-*Z*-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone (compound A) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-Glutamic acid (compound B) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with radiotherapy.

Background to the invention

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

The chemical structure of this compound is depicted below as Formula A.

Formula A



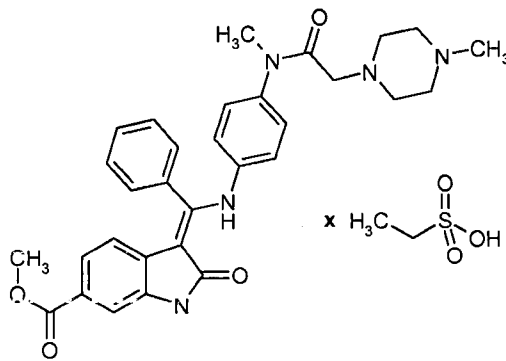
The base form of this compound is described in WO 01/27081, the monoethanesulphonate salt form is described in WO 2004/013099 and various further salt forms are presented in WO 2007/141283. The use of this molecule for the treatment of immunologic diseases or pathological conditions involving an immunologic component is being described in WO 2004/017948 , the use for the treatment of oncological diseases is being described in WO 2004/096224 and the use for the treatment of fibrotic diseases is being described in WO 2006/067165.

10

The monoethanesulphonate salt form of this compound presents properties which makes this salt form especially suitable for development as medicament. The chemical structure of 3-*E*-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate is depicted below as Formula A1.

15

Formula A1



20

Preclinical studies have shown that this compound is a highly potent, orally bioavailable inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs), platelet-derived

growth factor receptors (PDGFRs) and fibroblast growth factor receptors (FGFRs) that suppresses tumor growth through mechanisms inhibiting tumor neovascularization. It has further been shown that this compound inhibits signalling in endothelial- and smooth muscle cells and pericytes, and reduces tumor vessel density.

5

Furthermore, this compound shows *in vivo* anti-tumor efficacy in all models tested so far at well tolerated doses. The following table shows the results of the *in vivo* anti-tumor efficacy testing in xenograft models and in a syngeneic rat tumor model.

Cancer	Model	Efficacy
Colorectal	HT-29	T/C 16% @ 100mg/kg/d
	HT-29 large tumors	tumor volume reduction
Glioblastoma	GS-9L syngeneic rat	T/C 32% @ 50mg/kg/d
Head and neck	FaDu	T/C 11% @ 100mg/kg/d
Lung (non-small-cell)	NCI-H460	T/C 54% @ 25mg/kg/d
	Calu-6	T/C 24% @ 50mg/kg/d
Ovarian	SKOV3	T/C 19% @ 50mg/kg/d
Prostate (hormone-dependent)	PAC-120	T/C 34% @ 100mg/kg/d
Renal	Caki-1	T/C 13% @ 100mg/kg/d
Pancreas (murine transgenic)	Rip-Tag	interference with tumor formation

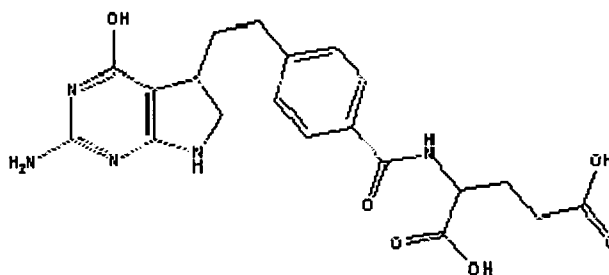
10 T/C represents the reduction of tumor size in % of the control

This compound is thus suitable for the treatment of diseases in which angiogenesis or the proliferation of cells is involved.

34

- The compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid (compound B) is an antifolate that inhibits *de novo* DNA synthesis pathways and has demonstrated clinical benefit in patients with advanced malignant pleural mesothelioma (in combination with cisplatin) whose disease is unresectable or who are not eligible for curative treatment. This compound has also shown a similar efficacy compared to docetaxel in patients suffering from advanced or metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) that failed one prior first line chemotherapy. The pyrrolopyrimidine-based nucleus of the compound exerts its antineoplastic activity by disrupting folate-dependent metabolic processes essential for cell replication. In vitro data have shown that this molecule inhibits the thymidylate synthase (TS), the dihydrofolate reductase (DHFR), and the glycylamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT). All these enzymes are folate-dependent enzymes which are involved in the *de novo* biosynthesis of thymidine and purine nucleotides.
- The structure of the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic is depicted below as Formula B. This compound is described for example in EP 00432677, and further known as pemetrexed.

Formula B



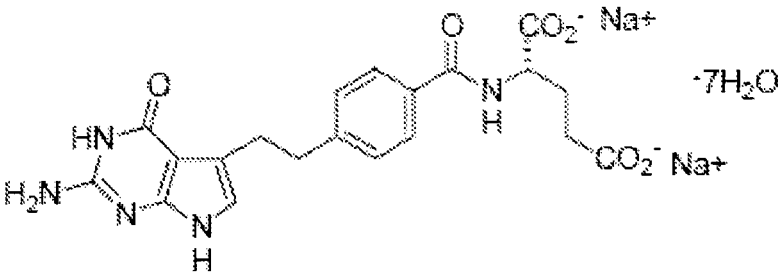
- Pemetrexed is approved since 2004 in the USA in its disodium salt form for use in combination with cisplatin for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma and since 2005 for the treatment of second line NSCLC patients. It is commercialized under the trade name Alimta®.

The approved active ingredient pemetrexed disodium heptahydrate has the chemical name *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-Glutamic acid, disodium salt, heptahydrate and is depicted below as

35

Formula B1 . It is a white to almost-white solid with a molecular formula of $C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$ and a molecular weight of 597.49.

Formula B1



Alimta® is supplied as a sterile lyophilized powder for intravenous infusion available in single-dose vials. The product is a white to either light yellow or green-yellow lyophilized solid. Each 500-mg vial of Alimta® contains pemetrexed disodium equivalent to 500 mg pemetrexed and 500 mg of mannitol. Hydrochloric acid and/or sodium hydroxide may have been added to adjust the pH.

The aim of the present invention is to provide a pharmaceutical combination for the treatment of diseases which involve cell proliferation, or involve migration or apoptosis of myeloma cells, or angiogenesis on the basis of the above mentioned compounds. Such specific pharmaceutical combination is not known from the prior art. Its advantages are the potential for an improved clinical benefit for cancer patients treated with this pharmaceutical combination facilitated by one or more of the following mechanisms:

- Additive or synergistic antitumor effect through the combination of two different anticancer principles and target structures;
- Additive or synergistic antitumor effect through an increased availability of compound B1 in cancer lesions by lowering of the intratumoural pressure with compound A1;
- Prevention of the pro-angiogenic rebound after chemotherapeutic intervention with compound B1 with or without radiotherapy;
- Maintenance of the tumour response or of the tumour stabilisation achieved with the combination of both compounds A1 and B1, or with compound A1 alone

36

after combination of compound A1 and B1, or with compound B1 alone by subsequent treatment with compound A1. A treatment effect of compound A1 may prevail even after toxicity-guided dose reductions from the maximum tolerated dose in single patients.

5

Summary of the invention

A first object of the present invention is a pharmaceutical combination comprising an effective amount of the compound 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the monoethanesulphonate salt form, and an effective amount of the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the disodium salt form.

15

A further object of the present invention is the above pharmaceutical combination, which is further in the form of a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use.

20 A further object of the present invention is a method for the treatment of diseases involving cell proliferation, involving migration or apoptosis of myeloma cells, involving angiogenesis or involving fibrosis, which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of the compound 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the monoethanesulphonate salt form, before, after or simultaneously with an effective amount of the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the disodium salt form.

30

A further object of the present invention is the above pharmaceutical combination or the above method, which is further adapted for a co-treatment with radiotherapy.

37

A further object of the present invention is the above pharmaceutical combination or the above method, which is used for the treatment of diseases involving cell proliferation, involving migration or apoptosis of myeloma cells, involving angiogenesis or involving fibrosis.

5

A further object of the present invention is the above pharmaceutical combination or the above method, which is used for the treatment of all types of cancers (including Kaposi's sarcoma, leukaemia, multiple myeloma, and lymphoma), diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute inflammation, asthma, lymphoedema, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding, fibrosis, cirrhosis and ocular diseases with retinal vessel proliferation including age-related macular degeneration.

10

A further object of the present invention is the above pharmaceutical combination or the above method, which is used for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), small-cell lung cancer (SCLC), malignant pleural or peritoneal mesothelioma, head and neck cancer, oesophageal cancer, stomach cancer, colorectal cancer, gastrointestinal stromal tumor (GIST), pancreas cancer, hepatocellular cancer, breast cancer, renal cell cancer, urinary tract cancer, prostate cancer, ovarian cancer, brain tumors, sarcomas, skin cancers, and hematologic neoplasias (leukemias, myelodysplasia, myeloma, lymphomas).

15

20

A further object of the present invention is a pharmaceutical kit, comprising a first compartment which comprises the compound 3-*Z*-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the monoethanesulphonate salt form, and a second compartment which comprises the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the disodium salt form, such that the administration to a patient in need thereof can be simultaneous, separate or sequential.

25

30

A further object of the present invention is the compound 3-*Z*-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-

methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the monoethanesulphonate salt form, for its simultaneous, separate or sequential use in the treatment of diseases involving cell proliferation, migration or apoptosis of myeloma cells, or angiogenesis, in a human or non-human mammalian body, in combination with the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the disodium salt form, further optionally in combination with radiotherapy.

10 A further object of the present invention is the use of the compound 3-*Z*-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the monoethanesulphonate salt form, in combination with the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the disodium salt form, for the manufacture of a pharmaceutical combination preparation, optionally adapted for a co-treatment with radiotherapy, for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of diseases involving cell proliferation, migration or apoptosis of myeloma cells, or angiogenesis, in a human or non-human mammalian body.

A further object of the present invention is the use of the compound 3-*Z*-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the monoethanesulphonate salt form, in combination with the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the disodium salt form, for the manufacture of a pharmaceutical combination preparation, optionally adapted for subgroups of patients characterized by genetic polymorphisms in the target structures of the above mentioned compounds or by specific expression profiles of the respective target structures of the above mentioned compounds.

Legend to the Figures

Figure 1 : Tumor volume evolution over time of Calu-6 NSCLC Xenografts without treatment (T/C value of the control treated group equals 100% at the end of the experiment) after treatment with compound A1 (T/C value 33%), after treatment with compound B1 (T/C value 46%) and after treatment with a combination of compound A1 and compound B1 (T/C value 15%).

Figure 2 : % of change of body weight of the animals during the treatment as shown in Figure 1.

Detailed description of the invention

As already mentioned hereinbefore, the present invention relates to a pharmaceutical combination comprising an effective amount of the compound 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-methylpiperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount of the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A combination treatment of the present invention as defined herein may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of said treatment. A combination treatment as defined herein may be applied as a sole therapy or may involve surgery or radiotherapy or an additional chemotherapeutic or targeted agent in addition to a combination treatment of the invention. Surgery may comprise the step of partial or complete tumour resection, prior to, during or after the administration of the combination treatment as described herein.

According to another aspect of the present invention, the effect of a method of treatment of the present invention is expected to be at least equivalent to the addition of the effects of each of the components of said treatment used alone, that is, of each of the compounds and ionising radiation used alone.

According to another aspect of the present invention the effect of a method of treatment of the present invention is expected to be greater than the addition of the effects of each of the components of said treatment used alone, that is, of each of the compounds and ionising radiation used alone.

5

- According to another aspect of the present invention the effect of a method of treatment of the present invention is expected to be a synergistic effect. A combination treatment is defined as affording a synergistic effect if the effect is therapeutically superior, as measured by, for example, the extent of the response, the duration of response, the response rate, the stabilisation rate, the duration of stabilisation, the time to disease progression, the progression free survival or the overall survival, to that achievable on dosing one or other of the components of the combination treatment at its conventional dose. For example, the effect of the combination treatment is synergistic if the effect is therapeutically superior to the effect achievable with one component alone. Further, the effect of the combination treatment is synergistic if a beneficial effect is obtained in a group of patients that does not respond (or responds poorly) to one component alone. In addition, the effect of the combination treatment is defined as affording a synergistic effect if one of the components is dosed at its conventional dose and the other component(s) is/are dosed at a reduced dose and the therapeutic effect, as measured by, for example, the extent of the response, the duration of response, the response rate, the stabilisation rate, the duration of stabilisation, the time to disease progression, the progression free survival or the overall survival, is equivalent to that achievable on dosing conventional amounts of the components of the combination treatment.
- In particular, synergy is deemed to be present if the conventional dose of one of the components may be reduced without detriment to one or more of the extent of the response, the duration of response, the response rate, the stabilisation rate, the duration of stabilisation, the time to disease progression, the progression free survival or the overall survival, in particular without detriment to the duration of the response, but with fewer and/or less troublesome side-effects than those that occur when conventional doses of each component are used.

30

As stated above the combination treatments of the present invention as defined herein are of interest for their antiangiogenic and/or vascular permeability effects.

Angiogenesis and/or an increase in vascular permeability is present in a wide range of disease states including cancer (including Kaposi's sarcoma, leukaemia, multiple myeloma and lymphoma), diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute inflammation, asthma, lymphoedema, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding, fibrosis, cirrhosis and ocular diseases with retinal vessel proliferation including age-related macular degeneration. Combination treatments of the present invention are expected to be particularly useful in the prophylaxis and treatment of diseases such as cancer and Kaposi's sarcoma. In particular such combination treatments of the invention are expected to slow advantageously the growth of primary and recurrent solid tumours of, for example, the colon, pancreas, brain, bladder, ovary, breast, prostate, lungs and skin. Combination treatments of the present invention are expected to slow advantageously the growth of tumours in lung cancer, including malignant pleural mesothelioma, small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC), head and neck cancer, oesophageal cancer, stomach cancer, colorectal cancer, gastrointestinal stromal tumor (GIST), pancreatic cancer, hepatocellular cancer, breast cancer, renal cell cancer and urinary tract cancer, prostate cancer, ovarian cancer, brain tumors, sarcomas, skin cancers, and hematologic neoplasias (leukemias, myelodysplasia, myeloma, lymphomas).

More particularly such combination treatments of the invention are expected to inhibit any form of cancer associated with VEGF including leukaemia, multiple myeloma and lymphoma and also, for example, to inhibit the growth of those primary and recurrent solid tumors which are associated with VEGF, especially those tumors which are significantly dependent on VEGF for their growth and spread, including for example, certain tumours of the colon (including rectum), pancreas, brain, kidney, hepatocellular cancer, bladder, ovary, breast, prostate, lung, vulva, skin and particularly malignant pleural mesothelioma and NSCLC. More especially combination treatments of the present invention are expected to slow advantageously the growth of tumors in malignant pleural mesothelioma. More especially combination treatments of the present invention are expected to slow advantageously the growth of tumors in non-small cell lung cancer (NSCLC).

12

In another aspect of the present invention, the combination is expected to inhibit the growth of those primary and recurrent solid tumors which are associated with VEGF, especially those tumors which are significantly dependent on VEGF for their growth and spread.

5

The advantages of the present invention are the potential for an improved clinical benefit for cancer patients treated with this pharmaceutical combination involving one or more of the following mechanisms:

- Additive or synergistic antitumor effect mediated by the combination of two different anticancer principles and target structures: Compound A1 is an antiangiogenic compound targeting the tumor vasculature (endothelial cells, pericytes, and smooth muscle cells) with suppression of tumor (re-)growth and metastatic spread; compound B1 is a cytotoxic agent interacting with *de novo* DNA synthesis pathways. Unlike normal cells, cancer cells are genetically instable, causing them to replicate inaccurately. As tumors progress, this genetic instability leads to subpopulations of tumor cells with different biological features. An antitumor treatment like compound B1 may terminate even the majority of tumor tissue, however, finally, some cell clones will become refractory. After the treatment-sensitive cells have been killed, the resistant cells may rapidly divide again to restore a tumor that is inherently resistant to the therapy. Therefore, simultaneous targeting of different principles driving cancer growth and spread with the described combination of compound A1 and compound B1 reduces the risk of primary and secondary tumor resistance and tumor escape as well. The validity of such approaches has been demonstrated for combination and multimodality treatment in a variety of solid and hematologic human malignancies, but not for the combination object of the present invention, i.e. the combination of compound A1 and compound B1. Of importance in the context of the present invention may be the fact that compound A1 primarily acts on the genetically stable cells of the tumor vasculature which are less prone to spontaneous mutation and resistance development as compared to the malignant cells.
- Additive or synergistic antitumor effect through an increased availability of compound B1 in cancer lesions by lowering of the intratumoural pressure with compound A1. Treatment with compound A1 may significantly reduce vessel

density and permeability thereby contributing to an increase in net tumor perfusion and a reduction of the intratumoral pressure. This process may lead to an increased availability of molecules like compound B1 within the tumor lesions.

- 5 • Prevention of the pro-angiogenic rebound by compound A1 after chemotherapeutic intervention with compound B1 with or without radiotherapy. Conventional chemotherapy with compound B1 or with radiotherapy may be followed by a so-called proangiogenic rebound of soluble pro-angiogenic factors and bone marrow derived circulating endothelial cells which may diminish the
- 10 therapeutic effect and help the tumor to compensate the damage caused by compound B1 or radiotherapy. Eliminating this effect during the compound B1-free or radiotherapy-free break periods by continued treatment with compound A1 may compromise this robust repair process and lead to an increased and more sustainable antitumor effect.
- 15 • Maintenance of the tumour response or of the tumour stabilisation achieved with the combination of both compounds A1 and B1, or with compound A1 alone after combination of compound A1 and B1, or with compound B1 alone by subsequent treatment with compound A1.
- 20 • Despite its proven merits, treatment with conventional chemotherapeutics like with compound B1 is limited mainly by its unavoidable toxicities on dividing healthy tissues and the often relatively rapid emergence of tumor resistance and subsequent tumor relapse or progression. Therefore, an approach to maintain the benefits achieved with chemotherapy, here with compound B1, is of high importance and value to the cancer patient. Treatment with compound A1 as an
- 25 add-on to treatment with compound B1 and also after completion of the treatment with compound B1 has the potential to achieve this goal, as may be assessed by a prolongation of the duration of tumour response or of the tumor stabilisation, progression free survival, and overall survival. The following clinical Phase II data on maintenance treatment with compound A1 alone that
- 30 were collected in patients with relapsed ovarian cancer after completion of chemotherapy further support the concept of maintenance treatment.

Pre clinical study results

284

In order to analyse the anti-tumor effects of combining the inhibition of tumor angiogenesis by interfering with the VEGFR signaling cascade with the established anti-proliferative treatment modality of NSCLC with compound B1, the following in vivo experiment was performed. Nude mice carrying established subcutaneous Calu-6 xenografts (human NSCLC tumor cell line) were randomized and treated with either compound B1 or compound A1 alone or with the combination of both drugs. After 38 days of treatment the tumors on the control treated mice had reached the endpoint and were in average ~1400 mm³ in volume. The results of Figure 1 show that the combination of suboptimal doses of compound A1 and compound B1 results in improved antitumour efficacy with a T/C value of 15 % compared to single agent treatments (T/C values of 33% and 46 %, respectively).

The results of Figure 2 show that the doses applied during this tumor experiment did not lead to weight loss in the treated mice. The weight gain of the mice in the treatment groups in comparison to the weight of the control mice was reduced, but nevertheless well tolerated.

Phase I study results

A further study was performed, namely a Phase I, open-label dose escalation study to investigate the combination of compound A1 together with a standard dose of compound B1 in previously treated patients with recurrent advanced stage NSCLC. The potential additive or synergistic effects of novel therapeutic regimens may make combinations of these agents particularly attractive for the treatment of patients with advanced NSCLC compared to a single agent alone.

The primary objectives of this trial were to determine the safety, tolerability, Maximum Tolerated Dose (MTD) and pharmacokinetics of compound A1 in combination with a standard dose of compound B1.

Methods

Patients with advanced stage NSCLC, PS 0-1, previously treated with one first line platinum-based chemotherapy regimen were eligible for this trial. The trial was an open label, dose escalation design with compound A1 at a starting dose of 100 mg bid, taken on days 2-21, combined with standard dose compound B1 (500 mg/m²) given as a 10

45

minute intravenous infusion on day 1 of a 21 day cycle. Patients could be treated for a minimum of four and a maximum of six cycles of the combination therapy, with an option of compound A1 monotherapy following the completion of the combination stage. Compound A1 was escalated at doses of 50 mg per cohort until the MTD dose was determined. The MTD was defined as the dose of compound A1 which was one dose cohort below the dose at which two or more out of six patients experienced dose limiting toxicity (DLT) in the first treatment cycle. Tumor assessments were performed at screening and after every second treatment cycle according to RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

10

Results

Twenty-six patients (13 male, 13 female, median age of 61.5 years) in total and 12 at the MTD were treated in this study. The MTD dose of compound A1 was determined to be 200 mg *bid* (twice a day) in combination with a standard dose of compound B1. Generally the combination of compound A1 and compound B1 was well tolerated. During the first treatment course, 7 patients developed a Dose Limiting Toxicity (DLT): 1 out of 6 patients at 100 mg compound A1 *bid*, 1 out of 6 patients at 150 mg compound A1 *bid*, 3 out of 12 patients at 200 mg compound A1 *bid*, and 2 out of 2 patients at the 250 mg compound A1 *bid*. These DLTs included elevated liver enzymes, gastrointestinal events including vomiting and nausea, fatigue and confusion and were all of CTC (Common Toxicity Criteria of the National Institute of Health) Grade 3. These events resolved following discontinuation of the study medication. No CTC Grade 4 events occurred in the study. Best responses by RECIST included (20 evaluable for response) 1 Complete Response (CR) and 13 patients with Stable Disease (SD). The patient with the CR has been maintained on compound A1 monotherapy for a period of over 63 weeks. Half of the 26 treated patients had Stable Disease (SD) as the best overall response according to the investigators' assessments, with the Maximum Tolerated Dose (MTD) group having 58.3% SD as the best overall response. Median Progression Free Survival (PFS) for all patients was 5.4 months.

30

Conclusions

The combination of compound A1 and compound B1 in previously treated NSCLC patients was shown to be safe and well tolerated in this study. The Maximum Tolerated Dose (MTD) dose of compound A1 was 200 mg *bid* (twice a day) when given with

46

compound B1 at a dose of 500 mg/m² (recommended dose of pemetrexed for NSCLC treatment). Signs of clinical efficacy were observed in the small number of patients treated in this trial. One patient is on complete response since three years.

5 **Phase II study results**

Phase II trial in patients with advanced non-small cell lung cancer

10 This study was conducted as a Phase II double-blind, randomized study of two different doses of orally administered compound A1 in patients with advanced non-small-cell lung cancer who had failed at least one prior chemotherapy regimen. The primary efficacy endpoints evaluated were response rate and time to progression. Important secondary endpoints were survival and tolerability of compound A1.

15 **Methods**

Patients were randomly assigned to receive compound A1 at a dose of 250 mg twice daily or 150 mg twice daily. The dose of compound A1 could be reduced stepwise to no lower than 100 mg twice daily in case of undue toxicity that would prevent chronic treatment. Patients were treated until diagnosis of progression of the underlying lung cancer disease. Progressive disease, for the analysis of the primary endpoint, was defined as radiological evidence of tumour progression according to RECIST criteria.

Results

25 This randomized study enrolled 73 patients in total, 36 patients at the dose of 250 mg twice daily and 37 patients at the dose of 150 mg twice daily.

The ECOG performance status score is a scale from 0 to 5 with criteria used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis (Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E.,

30 McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982). Progression Free Survival (PFS) time is defined as the length of time during and after treatment in which a patient is living with a disease that does not get worse. Overall Survival (OS) time is

CP

defined as the length of time a patient lives after he is diagnosed with or treated for a disease.

Compound A1 at 150 mg twice daily and 250 mg twice daily were equivalent in terms of median Progression Free Survival (PFS) time (48 vs. 53 days). The corresponding
5 Overall Survival (OS) times were 144 days for patients receiving the 150 mg dose and 208 days for patients receiving the 250 mg dose. When considering patients with a baseline ECOG of 0 or 1, the median PFS was greater compared with all patients; as for all patients, median PFS was independent of dose (150 mg twice daily: 81 days; 250 mg twice daily: 85 days). In the subgroup with ECOG 0 or 1, clinical benefit was achieved
10 by nearly 60% of patients; one of the 17 patients with baseline ECOG of 2 had stable disease. One patient treated with 250 mg of compound A1 twice daily sustained a 74% reduction (partial response) in tumor size through 9 months. The median overall survival (OS) of all patients was 153 days. (ECOG 0-2) and patients with ECOG score of 0-1 had a median OS of 264 days.

Conclusion

Compound A1 showed encouraging signs of efficacy in non-small cell lung cancer patients with ECOG performance score 0 to 1. There was no evidence of a difference in efficacy between the two dosages of compound A1.

Phase II maintenance trial in patients with advanced ovarian cancer

A double-blind, randomized Phase II trial was performed to assess efficacy and safety of compound A1 as maintenance therapy in a population of patients who had
25 experienced an early (< 12 months after preceding chemotherapy, indicating a relative refractoriness to platinum based standard therapy) relapse of ovarian cancer. Therapy with compound A1 was to start as maintenance after achievement of a clinical benefit to the cytotoxic induction treatment of the relapse. The aim of the trial was to explore the therapeutic potential of compound A1 as compared to placebo, i.e. whether compound
30 A1 showed signs of sustainment of the clinical benefit (objective response or tumour stabilization) to relapse therapy induced by an immediately preceding cytotoxic regimen. The primary efficacy endpoint of this trial was the Progression Free Survival Rate (PFSR) at 9 months after start of treatment with compound A1. As secondary

48

endpoints PFS rate at 3 months and 6 months, respectively, and time to next anti-tumour treatment were evaluated.

Methods

- 5 Patients were randomly assigned to receive compound A1 at a dose of 250 mg twice daily or matching placebo. The dose of compound A1 or matching placebo could be reduced stepwise to no lower than 100 mg twice daily in case of undue toxicity that would prevent chronic treatment. Patients were treated until diagnosis of progression of the underlying ovarian cancer disease. Progressive disease, for the analysis of the
- 10 primary endpoint, was defined as either radiological progression, or tumour marker (CA-125) progression.

Results

- In total, 84 patients were entered into the trial. 44 patients were randomised to receive
- 15 compound A1 at a dose of 250 mg twice daily, and 40 patients to receive matching placebo. One patient had to be excluded from the analysis in the compound A1 arm. Overall, patient characteristics were well balanced between treatment arms, if at all there was a bias towards patients with worse prognosis in the compound A1 arm (more patients with metastases, especially with liver metastases, higher mean baseline CA-
- 20 125, higher percentage of patients with later lines of therapy [2 or more previous therapies]).

- According to the preliminary data output from 19 Nov 2008, the PFS rate at 9 months (36 weeks) was 16.5% in the compound A1 arm, and 6.4% in the placebo arm. The PFS rate at 6 months (24 weeks) was 28.3% in the compound A1 arm, and 19.2% in the
- 25 placebo arm. The PFS rate was not different between arms at 3 months (12 weeks; the first time point of routine imaging). Overall, the likelihood to remain free of progression was higher for patients treated with compound A1. All five patients who remained on treatment until completion of the 9 months study period were treated in the compound A1 arm.

- 30 Progressive disease could be diagnosed due to a rise of the tumour marker only ("tumour marker progression"). Based on radiological data, disregarding tumour marker progression, median time to progression was 143 days (95% CI 82-175 days) for patients treated with compound A1, and 85 days (95% CI 78-89 days) for placebo. The

29

time between tumour marker progression and radiological progression also was longer in the compound A1 arm.

Conclusion

- 5 The analysis of the trial suggests that compound A1 given as a long-term treatment may be active in maintaining the clinical benefit achieved with chemotherapy by delaying the further progression of the tumour disease under treatment. Toxicity guided dose reductions to no lower than 100 mg twice daily are appropriate.

10 Further embodiments

- Further pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the combination in accordance with the present invention than those already described hereinbefore may, for example, include acid addition salts. Such acid addition salts include, for example, 15 salts with inorganic or organic acids affording pharmaceutically acceptable anions such as with hydrogen halides or with sulphuric or phosphoric acid, or with trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition, pharmaceutically acceptable salts may be formed with an inorganic or organic base which affords a pharmaceutically acceptable cation. Such salts with inorganic or organic bases include for example an alkali metal salt, such as a 20 sodium or potassium salt and an alkaline earth metal salt such as a calcium or magnesium salt.

- In accordance with the present invention, the compounds of the combination may be formulated using one or more pharmaceutically acceptable excipients or carriers, as 25 suitable. Suitable formulations for both compounds A1 and B1 which may be used within the scope of the present invention have already been described in the literature and in patent applications related to these compounds. These formulations are incorporated herein by reference.

- 30 In a further preferred embodiment in accordance with the present invention, the formulation for the compound of formula A1 is a lipid suspension of the active substance comprising preferably a lipid carrier, a thickener and a glidant/solubilizing agent, most preferably in which the lipid carrier is selected from corn oil glycerides, diethylglycolmonoethylether, ethanol, glycerol, glycofurol,

macrogolglycerolcaprylocaprate, macrogolglycerollinoleate, medium chain paraffin
glycerides, medium chain triglycerides, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol
400, polyethylene glycol 600, polyoxyl castor oil, polyoxyl hydrogenated castor oil,
propylene glycol monocaprylate, propylene glycol monolaurate, refined soybean oil,
5 triacetin, triethyl citrate, or mixtures thereof, the thickener is selected from oleogel
forming excipients, such as Colloidal Silica or Bentonit, or lipophilic or amphiphilic
excipients of high viscosity, such as polyoxyl hydrogenated castor oil, hydrogenated
vegetable oil macrogolglycerol-hydroxystearates, macrogolglycerol-ricinoleate or hard
fats, and the glidant/solubilizing agent is selected from lecithin, optionally further
10 comprising one or more macrogolglycerols, preferably selected from macrogolglycerol-
hydroxystearate or macrogolglycerol-ricinoleate. 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.

15

The above formulation may be preferably incorporated in a pharmaceutical capsule,
preferably a soft gelatin capsule, characterised in that the capsule shell comprises e.g.
glycerol as plasticizing agent, or a hard gelatin or hydroxypropylmethylcellulose
(HPMC) capsule, optionally with a sealing or banding. The capsule pharmaceutical
20 dosage form may be prepared by conventional methods of producing capsules known
from the literature. The soft gelatin capsule 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
pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 ff or in Lachmann et
25 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.

30 The above defined formulation or the above defined capsule may be used in a dosage
range of from 0.1 mg to 20 mg of active substance/ kg body weight, preferably 0.5 mg
to 4 mg active substance /kg body weight.

51

The above defined capsules may be packaged in a suitable glass container or flexible plastic container, or in an aluminium pouch or double poly bag.

The following examples of carrier systems (formulations), soft gelatin capsules, bulk packaging materials, and of a manufacturing process are illustrative of the present invention and shall in no way be construed as a limitation of its scope.

Examples of carrier systems (formulations), soft gelatin capsules, bulk packaging materials, and of a manufacturing process for the preparation of a lipid suspension formulation of compound A1

The active substance in all the Examples 1 to 10 is 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate (compound A1).

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
Total (Fillmix)	100.00	100.00	100.00

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
Total (Fillmix)	100.00

Example 3

Hydrophilic carrier system

Ingredients	[%]
Active Substance	31.75
Glycerol 85%	3.17
Purified Water	4.76
Macrogol 600	58.10
Macrogol 4000	2.22
Total (Fillmix)	100.00

5

Example 4

Soft gelatin capsule containing 50 mg of active substance

53

		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

54

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

55

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

56

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

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

5 **Example 9**
Bull: packaging materials for the packaging of the soft gelatin capsules of above
examples 1 to 4 may be aluminium pouches or double poly bags.

Example 10
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
15 and the active substance are added. The suspension is mixed, homogenized, de-
aerated and finally sieved to produce the formulation (Fillmix).

58

- b. The gelatin basic mass components are mixed and dissolved at elevated temperature. Then, the corresponding colours and additional water 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. After encapsulation, the traces of the lubricant medium-chain triglycerides are removed from the capsule surface, using ethanol denatured with acetone,
10 containing small quantities of Phosal® 53 MCT, used here as anti-sticking agent.
- e. 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 humidity.
- 15 f. After 100% visual inspection of the capsules for separation of deformed or leaking capsules, the capsules are size sorted and further washed using ethanol denatured with acetone.
- g. Finally, the capsules are imprinted, using an Offset printing technology or an Ink-jet printing technology. Alternatively, the capsule imprint can be made using
20 the Fibbon printing technology, a technology in which the gelatin bands are imprinted prior to the encapsulation step c.

Compound B1 (pemetrexed) may be administered according to known clinical practice.
25 For example in NSCLC, the recommended dose of pemetrexed is 500mg/m² given by 10 minute intravenous infusion, administered on the first day of each 21-day cycle.

The dosages and schedules may vary according to the particular disease state and the overall condition of the patient. Dosages and schedules may also vary if, in addition to
30 a combination treatment of the present invention, one or more additional chemotherapeutic agents is/are used. Scheduling can be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

Radiotherapy may be administered according to the known practices in clinical radiotherapy. The dosages of ionising radiation will be those known for use in clinical radiotherapy. The radiation therapy used will include for example the use of γ -rays, X-rays, and/or the directed delivery of radiation from radioisotopes. Other forms of DNA

5 damaging factors are also included in the present invention such as microwaves and UV- irradiation. For example X-rays may be dosed in daily doses of 1.8-2.0 Gy, 5 days a week for 5-6 weeks. Normally a total fractionated dose will lie in the range 45-60 Gy. Single larger doses, for example 5-10 Gy may be administered as part of a course of radiotherapy. Single doses may be administered intraoperatively. Hyperfractionated

10 radiotherapy may be used whereby small doses of X-rays are administered regularly over a period of time, for example 0.1 Gy per hour over a number of days. Dosage ranges for radioisotopes vary widely, and depend on the half-life of the isotope, the strength and type of radiation emitted, and on the uptake by cells.

15 The size of the dose of each therapy which is required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease state will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient. For example, it may be necessary or desirable to reduce

20 the above-mentioned doses of the components of the combination treatments in order to reduce toxicity.

Claims

1. Pharmaceutical combination comprising the compound 3-*Z*-[1-(4-(*N*-((4-methyl-
5 piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-
methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the
compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-
yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. Pharmaceutical combination according to claim 1, in which the pharmaceutically
10 acceptable salt of the compound 3-*Z*-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-
methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-
indolinone is its monoethanesulphonate salt form.
3. Pharmaceutical combination according to claim 1, in which the pharmaceutically
15 acceptable salt of the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-
d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid is its disodium salt form.
4. Pharmaceutical combination according to claim 1, comprising the
monoethanesulphonate salt form of the compound compound 3-*Z*-[1-(4-(*N*-((4-methyl-
20 piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-
methoxycarbonyl-2-indolinone and the disodium salt form of the compound *N*-[4-[2-(2-
amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic
acid.
- 25 5. The pharmaceutical combination according to any one of claims 1 to 4, which is
in the form of a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use.
6. The pharmaceutical combination according to any one of claims 1 to 4, which is
further adapted for a co-treatment with radiotherapy.
- 30 7. The pharmaceutical combination according to any one of claims 1 to 4, which is
used for the treatment of diseases involving cell proliferation, involving migration or
apoptosis of myeloma cells, involving angiogenesis, or involving fibrosis.

61

8. The pharmaceutical combination according to any one of claims 1 to 4, which is used for the treatment of a disease selected from cancers, diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial stenosis, autoimmune diseases, acute inflammation, asthma, lymphoedema, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding, fibrosis, cirrhosis and ocular diseases with retinal vessel proliferation.
9. The pharmaceutical combination according to any one of claims 1 to 4, which is used for the treatment of a disease selected from non small cell lung cancer (NSCLC), small-cell lung cancer (SCLC), malignant pleural or peritoneal mesothelioma, head and neck cancer, oesophageal cancer, stomach cancer, colorectal cancer, gastrointestinal stromal tumor (GIST), pancreas cancer, hepatocellular cancer, breast cancer, renal cell cancer, urinary tract cancer, prostate cancer, ovarian cancer, brain tumors, sarcomas, skin cancers and hematologic neoplasias.
10. The compound 3- Σ -[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for its simultaneous, separate or sequential use in the treatment of diseases involving cell proliferation, migration or apoptosis of myeloma cells, or angiogenesis, in a human or non-human mammalian body, in combination with the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
11. Use of the compound 3- Σ -[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a pharmaceutical combination preparation, for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of diseases involving cell proliferation, migration or apoptosis of myeloma cells, or angiogenesis, in a human or non-human mammalian body.

12. Use in accordance with claim 11, wherein the pharmaceutical combination preparation is adapted for a co-treatment with radiotherapy.
13. Use in accordance with claim 11 or 12, wherein the pharmaceutical combination preparation is adapted for subgroups of patients characterized by genetic polymorphisms in the target structures of the compounds of the combination or characterized by specific expression profiles of the respective target structures of the compounds of the combination.
14. A pharmaceutical kit, comprising a first compartment which comprises the compound 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second compartment which comprises the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, such that the administration to a patient in need thereof can be simultaneous, separate or sequential.
15. The pharmaceutical kit in accordance with claim 14, wherein the first compartment comprises the monoethanesulphonate salt form of the compound 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone.
16. The pharmaceutical kit in accordance with claim 14, wherein the second compartment comprises the disodium salt form of the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-Glutamic acid.
17. A method for the treatment of diseases involving cell proliferation, migration or apoptosis of myeloma cells, or angiogenesis, which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of the compound 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, before, after or simultaneously with an effective amount of the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-Glutamic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

53

18. The method in accordance with claim 17, wherein the pharmaceutically acceptable salt of the compound 3- β -[1-(4-(*N*-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-*N*-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone is its monoethanesulfonate salt.
5
19. The method in accordance with claim 17, wherein the pharmaceutically acceptable salt of the compound *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]- L-Glutamic acid is its disodium salt.
10
20. The method in accordance with claim 17, which is further adapted for a co-treatment with radiotherapy.
21. The method in accordance with any one of claims 17 to 20, wherein the disease
15 is selected from cancers, diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute inflammation, asthma, lymphoedema, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding, fibrosis, cirticosis and ocular diseases with retinal vessel proliferation.
20
22. The method in accordance with any one of claims 17 to 20, wherein the disease is selected from non small cell lung cancer (NSCLC), small-cell lung cancer (SCLC), malignant pleural or peritoneal mesothelioma, head and neck cancer, oesophageal cancer, stomach cancer, colorectal cancer, gastrointestinal stromal tumor (GIST),
25 pancreas cancer, hepatocellular cancer, breast cancer, renal cell cancer, urinary tract cancer, prostate cancer, ovarian cancer, brain tumors, sarcomas, skin cancers, and hematologic neoplasias.

64

Figure 1

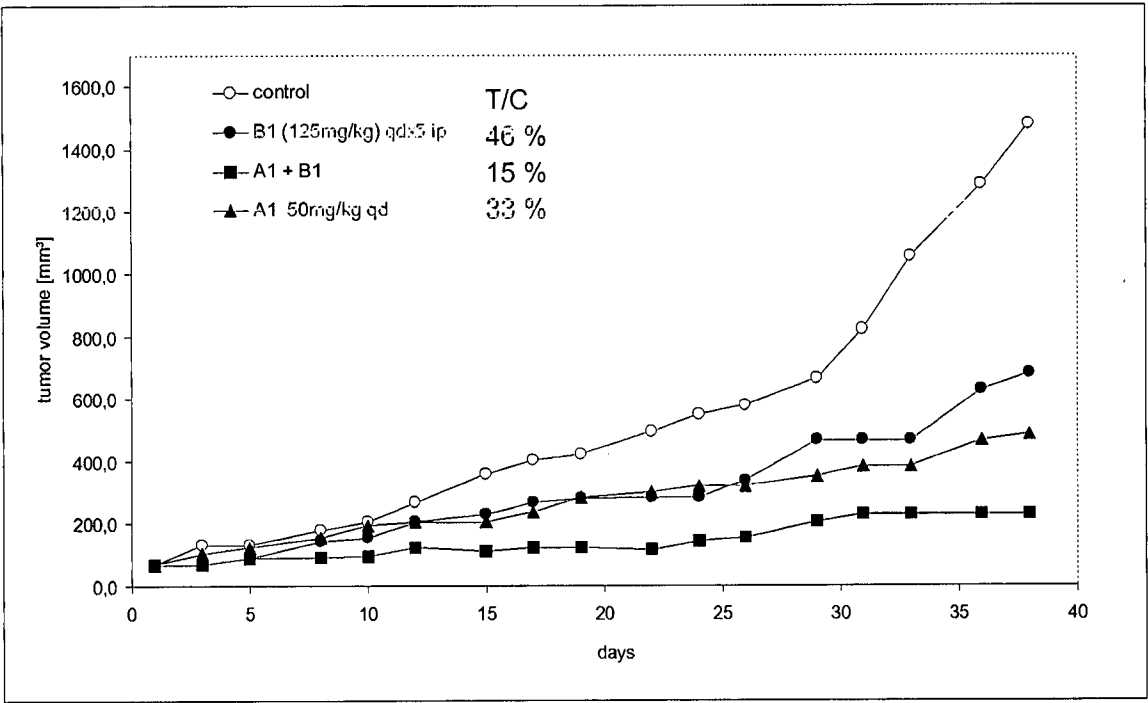
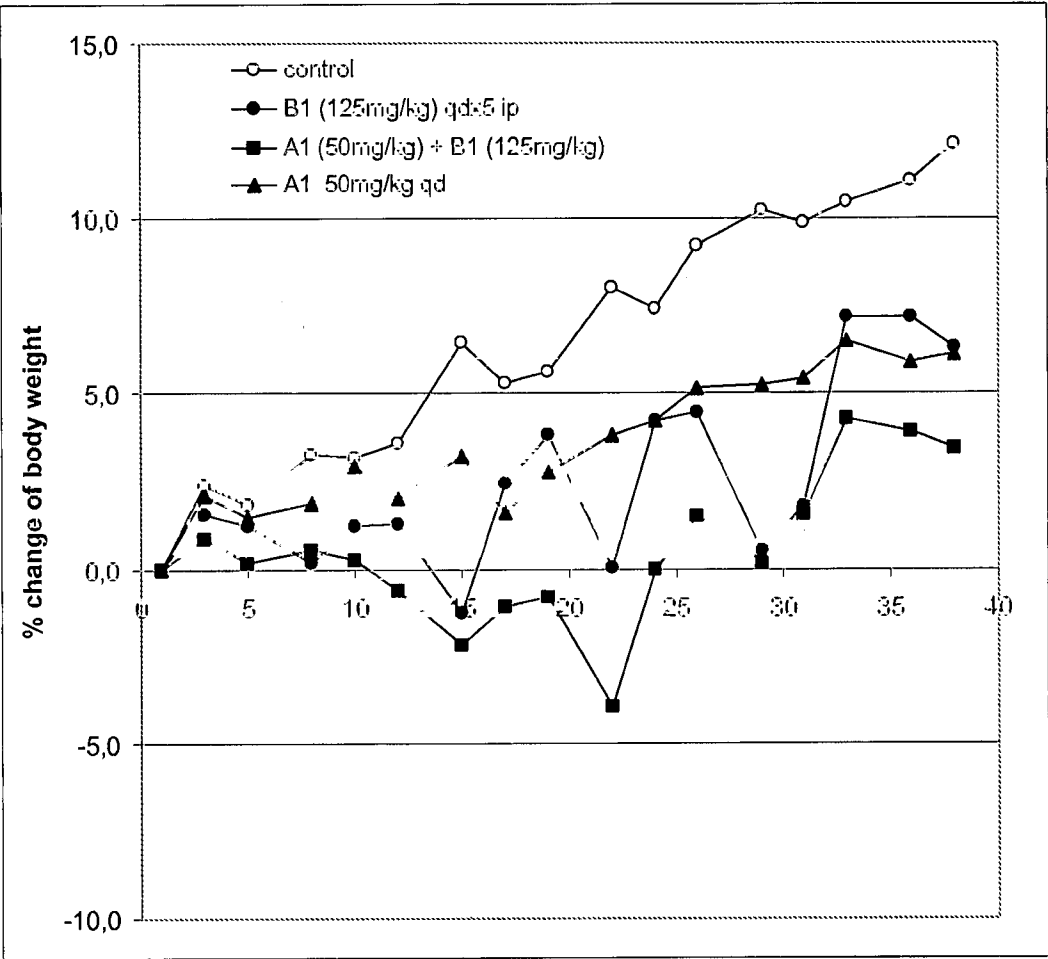


Figure 2



Combinación farmacéutica

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que puede ser útil para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, en las que está implicada la migración o apoptosis de células de mieloma, en las que está implicada la angiogénesis o en las que está implicada la fibrosis. La invención también se refiere a un método para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración simultánea, separada o secuencial de cantidades eficaces de compuestos activos específicos y/o el cotratamiento con radioterapia, en una relación que proporciona un efecto aditivo y sinérgico, y al uso combinado de estos compuestos específicos y/o radioterapia para la fabricación de preparaciones de combinación farmacéuticas correspondientes.

La presente invención se refiere, más específicamente, a una combinación farmacéutica que comprende el compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona (compuesto A) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico (compuesto B) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con radioterapia.

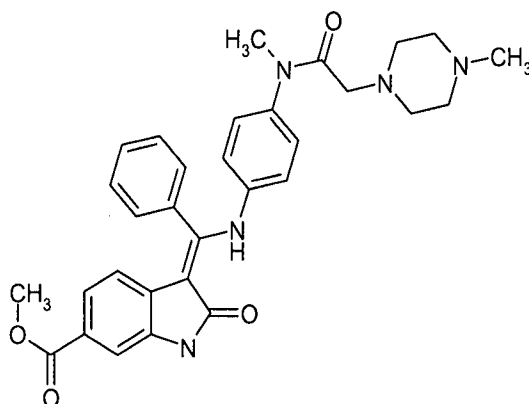
Antecedentes de la invención

El compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona (compuesto A) es un compuesto innovador que tiene propiedades farmacológicas valiosas, especialmente para el tratamiento de enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o situaciones patológicas en las que está implicado un componente inmunológico, o enfermedades fibróticas.

La estructura química de este compuesto está representada debajo como Fórmula A.

Fórmula A

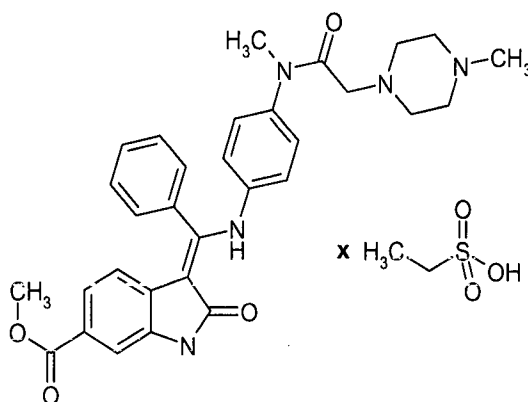
65



La forma de base de este compuesto se describe en el documento WO 01/27081, la forma de sal monoetanosulfonato se describe en el documento WO 2004/013099 y diversas formas de sal adicionales se presentan en el documento
 5 WO 2007/141283. El uso de esta molécula para el tratamiento de enfermedades inmunológicas o situaciones patológicas en las que está implicado un componente inmunológico se describe en el documento WO 2004/017948, el uso para el tratamiento de enfermedades oncológicas se describe en el documento WO 2004/096224 y el uso para el tratamiento de enfermedades fibróticas se describe en
 10 el documento WO 2006/067165.

La forma de sal monoetanosulfonato de este compuesto presenta propiedades que hacen que esta forma de sal sea especialmente adecuada para el desarrollo como un medicamento. La estructura química del 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-
 15 piperazin-1-il)-metilcarbonyl)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonyl-2-indolinona-monoetanosulfonato se representa más adelante como Fórmula A1.

Fórmula A1



Los estudios preclínicos han demostrado que este compuesto es un
 20 inhibidor muy potente y con biodisponibilidad oral de receptores de factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), receptores de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) y receptores de factores de crecimiento de

fibroblastos (FGFR) que reprime el crecimiento tumoral por medio de mecanismos que inhiben la neovascularización tumoral. Además se ha demostrado que este compuesto inhibe la señalización en células del músculo endotelial y del músculo liso y pericitos, y reduce la densidad de vasos tumorales.

5 Además, este compuesto muestra eficacia antitumoral *in vivo* en todos los modelos ensayados hasta ahora a dosis bien toleradas. La siguiente tabla muestra los resultados del ensayo de eficacia antitumoral *in vivo* en modelos de xenoinjertos y en un modelo de tumor de rata singénica.

Cáncer	Modelo	Eficacia
Colorrectal	HT-29 tumores grandes HT-29	T/C 16% a 100 mg/kg/d reducción del volumen tumoral
Glioblastoma	rata singénica GS- 9L	T/C 32% a 50 mg/kg/d
Cabeza y cuello	FaDu	T/C 11% a 100 mg/kg/d
Pulmón (no microcítico)	NCI-H460 Calu-6	T/C 54% a 25 mg/kg/d T/C 24% a 50 mg/kg/d
Ovario	SKOV3	T/C 19% a 50 mg/kg/d
Próstata (dependiente de hormonas)	PAC-120	T/C 34% a 100 mg/kg/d
Renal	Caki-1	T/C 13% a 100 mg/kg/d
Páncreas (transgénico murino)	Rip-Tag	interferencia con formación de tumores

10 T/C representa la reducción del tamaño del tumor en % del control

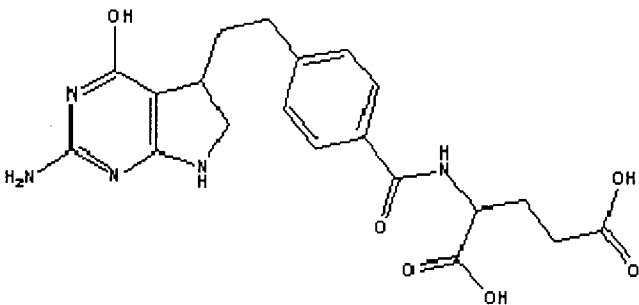
Por lo tanto, este compuesto es adecuado para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la angiogénesis o la proliferación de células.

69

El compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico (compuesto B) es un antifolato que inhibe las rutas de síntesis de ADN *de novo* y ha demostrado un efecto clínico beneficioso en pacientes con mesotelioma pleural maligno avanzado (en combinación con cisplatino) cuya enfermedad es no resecionable o que no se pueden seleccionar para un tratamiento curativo. Este compuesto también ha demostrado una eficacia similar al docetaxel en pacientes que padecen cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico (NSCLC) que no respondieron adecuadamente a una quimioterapia previa de primera línea. El núcleo basado en pirrolopirimidina del compuesto ejerce su actividad antineoplásica alterando procesos metabólicos dependientes de folato esenciales para la replicación celular. Los datos *in vitro* han demostrado que esta molécula inhibe la timidilato sintasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT). Todas estas enzimas son enzimas dependientes de folato que están implicadas en la biosíntesis *de novo* de nucleótidos de timidina y purina.

La estructura del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico se representa más adelante como Fórmula B. Este compuesto se describe, por ejemplo, en el documento EP 00432677, y se conoce también como pemetrexed.

Fórmula B

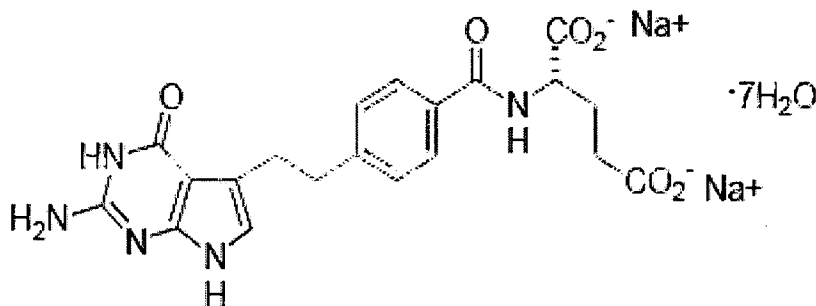


El pemetrexed está aprobado desde 2004 en los Estados Unidos en su forma de sal disódica para uso en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno y desde 2005 para el tratamiento de pacientes con NSCLC de segunda línea. Se comercializa con el nombre comercial Alimta®.

El ingrediente activo aprobado pemetrexed disódico heptahidrato tiene el nombre químico ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico, sal disódica, heptahidrato y se representa más adelante como Fórmula B1. Es un sólido de color blanco a casi blanco con una

fórmula molecular de C₂₀H₁₉N₅Na₂O₆·7H₂O y un peso molecular de 597,49.

Fórmula B1



5 Alimta® se suministra como un polvo liofilizado estéril para infusión intravenosa disponible en viales de una sola dosis. El producto es un sólido liofilizado de color blanco a amarillo claro o verde-amarillento. Cada vial de 500-mg de Alimta® contiene pemetrexed disódico equivalente a 500 mg de pemetrexed y 500 mg de manitol. Puede haberse añadido ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH.

10 El objetivo de la presente invención es proporcionar una combinación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, o en las que está implicada la migración o apoptosis de células de mieloma, o la angiogénesis, basada en los compuestos mencionados anteriormente. Esta combinación farmacéutica específica no se conoce en la técnica anterior. Sus ventajas son la posibilidad de conseguir un efecto clínico beneficioso mejorado para pacientes tratados con esta combinación farmacéutica facilitado por uno o más de los siguientes mecanismos:

- Efecto antitumoral aditivo o sinérgico por medio de la combinación de dos principios anticancerosos y estructuras diana diferentes;
- Efecto antitumoral aditivo o sinérgico por medio de un aumento de biodisponibilidad de compuesto B1 en lesiones cancerosas por medio de la reducción de la presión intratumoral con compuesto A1;
- Prevención del rebote proangiogénico después de la intervención quimioterapéutica con el compuesto B1 con o sin radioterapia;
- Mantenimiento de la respuesta tumoral o de la estabilización tumoral conseguida con la combinación de los compuestos A1 y B1, o con el compuesto A1 solo después de la combinación del compuesto A1 y B1, o con el compuesto B1 solo por tratamiento posterior con el compuesto A1. El efecto del tratamiento del compuesto A1 puede prevalecer incluso después

de las reducciones de la dosis guiadas por la toxicidad desde la dosis máxima tolerada en pacientes individuales.

Sumario de la invención

5

Un primer objeto de la presente invención es una combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la forma de sal monoetanosulfonato, y una cantidad eficaz del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la forma de sal disódica.

Otro objeto de la presente invención es la combinación farmacéutica anterior, que está además en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

Otro objeto de la presente invención es un método para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, en las que está implicada la migración o apoptosis de células de mieloma, o en las que está implicada la angiogénesis o la fibrosis, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la forma de sal monoetanosulfonato, antes, después o simultáneamente con una cantidad eficaz del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la forma de sal disódica.

Otro objeto de la presente invención es la combinación farmacéutica anterior o el método anterior, que está adaptado además para un co-tratamiento con radioterapia.

Otro objeto de la presente invención es la combinación farmacéutica anterior o el método anterior, que se usa para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, en las que está implicada la migración o apoptosis de células de mieloma, o en las que está implicada la angiogénesis o fibrosis.

Otro objeto de la presente invención es la combinación farmacéutica anterior o el método anterior, que se usa para el tratamiento de todos los tipos de cánceres (incluyendo sarcoma de Kaposi, leucemia, mieloma múltiple y linfoma), diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, asma, linfoedema, endometriosis, hemorragias uterinas disfuncionales, fibrosis, cirrosis y enfermedades oftálmicas con proliferación de vasos de la retina incluyendo degeneración macular relacionada con la edad.

Otro objeto de la presente invención es la combinación farmacéutica anterior o el método anterior, que se usa para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de pulmón microcítico (SCLC), mesotelioma pleural o peritoneal maligno, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, tumor estromático gastrointestinal (GIST), cáncer de páncreas, cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de células renales, cáncer del tracto urinario, cáncer de próstata, cáncer de ovario, tumores cerebrales, sarcomas, cánceres de piel y neoplasias hematológicas (leucemias, mielodiplasia, mieloma, linfomas).

Otro objeto de la presente invención es un kit farmacéutico que comprende un primer compartimento que comprende el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la forma de sal monoetanosulfonato, y un segundo compartimento que comprende el compuesto ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrol-2,3-dipirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la forma de sal disódica, de manera que la administración a un paciente que lo necesita pueda ser simultánea, separada o secuencial.

Otro objeto de la presente invención es el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la forma de sal monoetanosulfonato, para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, la migración o apoptosis de células de mieloma, o la angiogénesis, en el cuerpo de un mamífero humano o no humano, en combinación con el compuesto ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrol-2,3-

d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la forma de sal disódica, y también opcionalmente en combinación con radioterapia.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-
5 ((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-
metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la forma de sal monoetanosulfonato, en combinación con el compuesto ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
10 preferiblemente la forma de sal disódica, para la fabricación de una preparación de combinación farmacéutica, opcionalmente adaptada para el co-tratamiento con radioterapia, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, la migración o apoptosis de células de mieloma, o la angiogénesis, en el cuerpo de un mamífero
15 humano o no humano.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-
((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-
metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la forma de sal monoetanosulfonato, en combinación con el
20 compuesto ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la forma de sal disódica, para la fabricación de una preparación de combinación farmacéutica, opcionalmente adaptada para subgrupos de pacientes caracterizados por polimorfismos genéticos en las estructuras diana de los
25 compuestos mencionados anteriormente o por los perfiles de expresión específicos de las estructuras diana respectivas de los compuestos mencionados anteriormente.

Leyenda de las figuras

30

Figura 1 Evolución del volumen tumoral a lo largo del tiempo de xenoinjertos de NSCLC Calu-6 sin tratamiento (el valor de T/C del grupo tratado con el control equivale a 100% al final del experimento) después del tratamiento con el compuesto A1 (valor de T/C 33%), después del tratamiento con el compuesto B1 (valor de T/C
35 46%) y después del tratamiento con una combinación de compuesto A1 y

compuesto B1 (valor de T/C 15%).

Figura 2: % de cambio de peso corporal de los animales durante el tratamiento como se muestra en la Figura 1.

5 Descripción detallada de la invención

Como ya se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una cantidad eficaz del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un tratamiento combinado de la presente invención como se define en este documento puede conseguirse por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de dicho tratamiento. Un tratamiento combinado como se define en este documento puede aplicarse como terapia única o puede implicar cirugía o radioterapia o un agente quimioterapéutico o diana adicional además de un tratamiento combinado de la invención. La cirugía puede comprender la etapa de resección parcial o completa del tumor, antes, durante o después de la administración del tratamiento combinado como se describe en este documento.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, es de esperar que el efecto de un método de tratamiento de la presente invención sea al menos equivalente a la adición de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento usados individualmente, es decir, de cada uno de los compuestos y la radiación ionizante usados individualmente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, es de esperar que el efecto de un método de tratamiento de la presente invención sea mayor que la adición de los efectos de cada uno de los componentes de dicho tratamiento usados individualmente, es decir, de cada uno de los compuestos y la radiación ionizante usados individualmente.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, es de esperar que el efecto de un método de tratamiento de la presente invención sea un efecto sinérgico. Se dice que un tratamiento combinado produce un efecto sinérgico si el

JS

efecto es terapéuticamente superior, medido, por ejemplo, por el grado de respuesta, la duración de la respuesta, la velocidad de respuesta, la velocidad de estabilización, la duración de la estabilización, el tiempo transcurrido para la progresión de la enfermedad, la supervivencia sin progresión o la supervivencia global, al que puede conseguirse tras la dosificación de uno u otro de los componentes del tratamiento combinado a su dosis convencional. Por ejemplo, el efecto del tratamiento combinado es sinérgico si el efecto es terapéuticamente superior al efecto que puede conseguirse con uno componente solo. Además, el efecto del tratamiento combinado es sinérgico si se obtiene un efecto beneficioso en un grupo de pacientes que no responden (o responden poco) a un componente solo. Además, se dice que el efecto del tratamiento combinado produce un efecto sinérgico si uno de los componentes se dosifica a su dosis convencional y el otro u otros componentes se dosifican a una dosis reducida y el efecto terapéutico medido, por ejemplo, por el grado de la respuesta, la duración de la respuesta, el porcentaje de respuesta, el porcentaje de estabilización, la duración de la estabilización, el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad, la supervivencia sin progresión o la supervivencia global, es equivalente al que puede conseguirse tras la dosificación de cantidades convencionales de los componentes del tratamiento combinado.

En particular, se considera que está presente sinergia si la dosis convencional de uno de los componentes puede reducirse sin perjudicar a uno o más de los siguientes aspectos: el grado de respuesta, la duración de la respuesta, el porcentaje de respuesta, el porcentaje de estabilización, la duración de la estabilización, el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad, la supervivencia sin progresión o la supervivencia global, en particular sin perjudicar la duración de la respuesta, pero con menos efectos secundarios y/o efectos secundarios menos graves que los que se producen cuando se usan dosis convencionales de cada componente.

Como se ha indicado anteriormente, los tratamientos combinados de la presente invención definidos en este documento son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o de permeabilidad vascular. La angiogénesis y/o el aumento de la permeabilidad vascular están presentes en una amplia serie de patologías incluyendo cáncer (incluyendo sarcoma de Kaposi, leucemia, mieloma múltiple y linfoma), diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación

aguda, asma, linfoma, endometriosis, hemorragia uterina disfuncional, fibrosis, cirrosis y enfermedades oftálmicas con proliferación de vasos de la retina incluyendo degeneración macular relacionada con la edad. Es de esperar que los tratamientos combinados de la presente invención sean particularmente útiles en la

5 profilaxis y tratamiento de enfermedades tales como cáncer y sarcoma de Kaposi. En particular, es de esperar que estos tratamientos combinados de la invención ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores sólidos primarios y recurrentes de, por ejemplo, el colon, páncreas, cerebro, vejiga, ovario, mama, próstata, pulmones y piel. Es de esperar que los tratamientos combinados de la presente

10 invención ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores en cáncer de pulmón, incluyendo mesotelioma pleural maligno, cáncer de pulmón microcítico (SCLC) y cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, tumor estromático gastrointestinal (GIST), cáncer pancreático, cáncer hepatocelular, cáncer de mama,

15 cáncer de células renales y cáncer del tracto urinario, cáncer de próstata, cáncer de ovario, tumores cerebrales, sarcomas, cánceres de piel y neoplasias hematológicas (leucemias, mielodisplasia, mieloma, linfomas).

Más particularmente, es de esperar que estos tratamientos combinados de la presente invención inhiban cualquier forma de cáncer asociado con VEGF

20 incluyendo leucemia, mieloma múltiple y linfoma y también, por ejemplo, inhiban el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF, especialmente los tumores que son significativamente dependientes de VEGF para su crecimiento y propagación, incluyendo, por ejemplo, ciertos tumores del colon (incluyendo recto), páncreas, cerebro, riñón, cáncer hepatocelular, vejiga,

25 ovario, mama, próstata, pulmón, vulva, piel y particularmente mesotelioma pleural maligno y NSCLC. Más especialmente, es de esperar que los tratamientos combinados de la presente invención ralenticen ventajosamente el crecimiento de tumores en el mesotelioma pleural maligno. Más especialmente, es de esperar que los tratamientos combinados de la presente invención ralenticen ventajosamente el

30 crecimiento de tumores en cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC).

En otro aspecto de la presente invención, es de esperar que la combinación inhiba el crecimiento de los tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF, especialmente los tumores que son significativamente dependientes de VEGF para su crecimiento y propagación.

35 Las ventajas de la presente invención pueden proporcionar un efecto clínico

beneficioso mejorado para pacientes con cáncer tratados con esta combinación farmacéutica que implica uno o más de los siguientes mecanismos:

- Efecto antitumoral aditivo o sinérgico por medio de la combinación de dos principios anticancerosos y estructuras diana diferentes; El compuesto A1 es un compuesto antiangiogénico que se dirige al sistema vascular tumoral (células endoteliales, pericitos y células de músculo liso) con supresión del crecimiento (o nuevo crecimiento) tumoral y la extensión metastásica; el compuesto B1 es un agente citotóxico que interacciona con las rutas de síntesis de ADN *de novo*. A diferencia de las células normales, las células cancerosas son genéticamente inestables, lo que hace que se repliquen de manera incorrecta. Según progresan los tumores, esta inestabilidad genética conduce a subpoblaciones de células tumorales con diferentes características biológicas. Un tratamiento antitumoral como el compuesto B1 puede acabar incluso con la mayor parte del tejido tumoral, sin embargo, finalmente, algunos clones celulares se volverán refractarios. Después de que se hayan destruido las células sensibles al tratamiento, las células resistentes pueden dividirse rápidamente de nuevo para restaurar un tumor que sea intrínsecamente resistente a la terapia. Por lo tanto, la fijación como objetivo simultánea de diferentes principios que impulsan el crecimiento y la propagación del cáncer con la combinación descrita de compuesto A1 y compuesto B1 reduce el riesgo de resistencia tumoral primaria y secundaria y también de escape del tumor. Se ha demostrado la validez de estas estrategias para el tratamiento combinado y de multimodalidad en una diversidad de malignidades humanas sólidas y hematológicas, pero no para el objeto de combinación de la presente invención, es decir, la combinación de compuesto A1 y compuesto B1. Puede ser de importancia en el contexto de la presente invención el hecho de que el compuesto A1 principalmente actúe sobre las células genéticamente estables del sistema vascular del tumor que son menos propensas a la mutación espontánea y desarrollo de resistencia que las células malignas.
- Efecto antitumoral aditivo o sinérgico por medio de un aumento de biodisponibilidad de compuesto B1 en lesiones cancerosas por medio de la reducción de la presión intratumoral con compuesto A1. El tratamiento con el compuesto A1 puede reducir significativamente la densidad y permeabilidad de los vasos contribuyendo de esta manera a un aumento en

la perfusión neta del tumor y una reducción de la presión intratumoral. Este proceso puede conducir a un aumento de la disponibilidad de moléculas tales como el compuesto B1 dentro de las lesiones tumorales.

- 5 • Prevención del rebote pro-angiogénico por el compuesto A1 después de la intervención quimioterapéutica con el compuesto B1 con o sin radioterapia. La quimioterapia convencional con el compuesto B1 o con radioterapia puede seguirse por un denominado rebote proangiogénico de factores pro-angiogénicos solubles y células endoteliales circulantes derivadas de médula ósea que pueden disminuir el efecto terapéutico y ayudar al tumor a
10 compensar las lesiones causadas por el compuesto B1 o la radioterapia. La eliminación de este efecto durante los periodos de ruptura sin compuesto B1 o sin radioterapia por el tratamiento continuado con compuesto A1 puede comprometer este sólido proceso de reparación y conducir a un efecto antitumoral mayor y más sostenible.
- 15 • Mantenimiento de la respuesta tumoral o de la estabilización tumoral conseguida con la combinación de los compuestos A1 y B1, o con el compuesto A1 solo después de la combinación del compuesto A1 y B1, o con el compuesto B1 solo por tratamiento posterior con el compuesto A1.
- 20 • A pesar de sus méritos demostrados, el tratamiento con agentes quimioterapéuticos convencionales tales como el compuesto B1 está limitado principalmente por sus toxicidades inevitables en tejidos sanos en división y la aparición frecuente relativamente rápida de resistencia tumoral y la posterior recaída o progresión tumoral. Por lo tanto, una estrategia para
25 mantener los efectos beneficiosos conseguidos con la quimioterapia, en este caso con el compuesto B1, tiene una alta importancia y valor para el paciente con cáncer. El tratamiento con compuesto A1 como adición al tratamiento con compuesto B1 y también después de terminar el tratamiento con el compuesto B1 puede conseguir este objetivo, como puede evaluarse por una prolongación de la duración de la respuesta tumoral o de la
30 estabilización tumoral, supervivencia sin progresión y supervivencia global. Los siguientes datos clínicos de Fase II sobre el tratamiento de mantenimiento con compuesto A1 solo que se recogieron en pacientes con cáncer de ovario con recaídas después de finalizar la quimioterapia confirman adicionalmente el concepto de tratamiento de mantenimiento.

761

Resultados de estudio preclínico

Para analizar los efectos antitumorales de la combinación de la inhibición de la angiogénesis tumoral por interferencia con la cascada de señalización de VEGFR con la modalidad de tratamiento anti-proliferativo establecido de NSCLC con el compuesto B1, se realizó el siguiente experimento in vivo. Se distribuyeron aleatoriamente ratones desnudos que llevaban xenoinjertos Calu-6 subcutáneos establecidos (línea de células tumorales NSCLC humana) y se trataron con compuesto B1 o con compuesto A1 solo o con la combinación de los dos fármacos. Después de 38 días de tratamiento, los tumores de los ratones tratados de control habían alcanzado el criterio de evaluación y tenían un volumen medio de ~1400 mm³. Los resultados de la Figura 1 demuestran que la combinación de dosis subóptimas de compuesto A1 y compuesto B1 tiene como resultado una eficacia antitumoral mejorada con un valor de T/C de 15% en comparación con tratamientos con un solo agente (valores de T/C de 33% y 46%, respectivamente).

Los resultados de la Figura 2 demuestran que las dosis aplicadas durante este experimento tumoral no ocasionaron pérdidas de peso en los ratones tratados. Se redujo el aumento de peso de los ratones en los grupos de tratamiento en comparación con el peso de los ratones de control, pero se toleró bien.

Resultados de estudio de Fase I

Se realizó otro estudio, particularmente un estudio de aumento de la dosis de etiqueta descubierta de Fase I, para investigar la combinación del compuesto A1 junto con una dosis convencional de compuesto B1 en pacientes tratados previamente con NSCLC en estadio avanzado recurrente. Los posibles efectos aditivos o sinérgicos de los nuevos regímenes terapéuticos pueden hacer que las combinaciones de estos agentes sean particularmente atractivas para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado en comparación con un solo agente solo.

Los objetivos principales de este ensayo fueron determinar la seguridad, tolerancia, Dosis Máxima Tolerada (MTD) y farmacocinética del compuesto A1 en combinación con una dosis convencional de compuesto B1.

Métodos

Para este ensayo fueron elegibles pacientes con NSCLC en estadio

avanzado, PS 0-1, tratados previamente con un régimen de quimioterapia basado en platino de primera línea. El ensayo era un diseño de aumento de la dosis, de etiqueta descubierta, con compuesto A1 a una dosis de partida de 100 mg bid, tomada los días 2-21, combinado con dosis convencional de compuesto B1 (500 mg/m²) administrada como una infusión intravenosa de 10 minutos el día 1 de un ciclo de 21 días. Los pacientes se trataron durante un mínimo de cuatro y un máximo de seis ciclos de la terapia combinada, con una opción de monoterapia de compuesto A1 después de finalizar la fase de combinación. El compuesto A1 se aumentó a dosis de 50 mg por cohorte hasta que se determinó la dosis MTD. La MTD se definió como la dosis de compuesto A1 que era una dosis de cohorte por debajo de la dosis a la que dos o más de seis pacientes experimentaron toxicidad limitante de la dosis (DLT) en el primer ciclo de tratamiento. Las evaluaciones tumorales se realizaron en la selección y después de cada segundo ciclo de tratamiento de acuerdo con RECIST (Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos).

Resultados

En este estudio se trataron veintiséis pacientes (13 hombres, 13 mujeres, edad media de 61,5 años) en total y 12 se trataron con la MTD. Se determinó que la dosis MTD de compuesto A1 era de 200 mg *bid* (dos veces al día) en combinación con una dosis convencional de compuesto B1. Generalmente, la combinación de compuesto A1 y compuesto B1 se toleraba bien. Durante el primer curso de tratamiento, 7 pacientes desarrollaron toxicidad limitante de la dosis (DLT): 1 de 6 pacientes tratados con 100 mg de compuesto A1 *bid*, 1 de 6 pacientes tratados con 150 mg de compuesto A1 *bid*, 3 de 12 pacientes tratados con 200 mg de compuesto A1 *bid*, y 2 de 2 pacientes tratados con 250 mg de compuesto A1 *bid*. Estas DLT incluyeron elevaciones de las enzimas hepáticas, acontecimientos gastrointestinales incluyendo vómitos y náuseas, fatiga y confusión y todos ellos fueron de grado 3 según el CTC (Criterio de Toxicidad Común del Instituto Nacional de la Salud). Estos acontecimientos desaparecieron después de interrumpir la medicación de estudio. En el estudio no se produjo ningún acontecimiento de grado 4 según el CTC. Las mejores respuestas por RECIST incluyeron (20 evaluables para la respuesta) 1 Respuesta completa (CR) y 13 pacientes con Enfermedad Estable (SD). El paciente con la CR se había mantenido con monoterapia con compuesto A1 durante un periodo de más de 63 semanas. La mitad de los 26

pacientes tratados tenían la Enfermedad Estable (SD) a la mejor respuesta global de acuerdo con las evaluaciones de los investigadores, teniendo el grupo de Dosis Máxima Tolerada (MTD) 58,3% SD como mejor respuesta global. La Mediana de Supervivencia Sin Progresión (PFS) para todos los pacientes fue de 5,4 meses.

5

Conclusiones

En este estudio se demostró que la combinación de compuesto A1 y compuesto B1 en pacientes NSCLC tratados previamente era segura y se toleraba bien. La Dosis Máxima Tolerada (MTD) de compuesto A1 fue de 200 mg *bid* (dos veces al día) cuando se administró con el compuesto B1 a una dosis de 500 mg/m² (dosis recomendada de pemetrexed para el tratamiento de NSCLC). Se observaron signos de eficacia clínica en el pequeño número de pacientes tratados en este ensayo. Un paciente ha mostrado una respuesta completa desde hace tres años.

10

15

Resultados de estudio de fase II

Ensayo de fase II en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado

Este estudio se realizó como un estudio aleatorio doble ciego de fase II de dos dosis diferentes de compuesto A1 administrado por vía oral en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado que habían fallado en al menos un régimen de quimioterapia previo. Los criterios de evaluación de eficacia primarios evaluados fueron porcentaje de respuesta y tiempo transcurrido hasta la progresión. Los criterios de evaluación secundarios importantes fueron supervivencia y tolerancia del compuesto A1.

20

25

Métodos

Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir compuesto A1 a una dosis de 250 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día. La dosis de compuesto A1 podía reducirse paso a paso hasta un valor no menor de 100 mg dos veces al día en caso de toxicidad indebida que impidiera un tratamiento crónico. Los pacientes se trataron hasta el diagnóstico de progresión de la enfermedad de cáncer pulmonar subyacente. La enfermedad progresiva, para el análisis del criterio de valoración primario, se definió como evidencia radiológica de progresión tumoral de acuerdo con el criterio RECIST.

30

35

Resultados

Este estudio aleatorio incluyó 73 pacientes en total, 36 pacientes tratados con la dosis de 250 mg dos veces al día y 37 pacientes tratados con la dosis de 150 mg dos veces al día.

- 5 La puntuación del estado general ECOG es una escala de 0 a 5 con criterios usados por los médicos e investigadores para evaluar cómo progresa la enfermedad de un paciente, evaluar cómo afecta la enfermedad a las capacidades de la vida diaria del paciente y determinar el tratamiento apropiado y el pronóstico (Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T.,
10 Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982). El tiempo de supervivencia sin progresión (PFS) se define como el periodo de tiempo durante y después del tratamiento en el que un paciente vive con una enfermedad que no empeora. El tiempo de supervivencia global (OS) se define como el periodo de tiempo que vive
15 un paciente después de que se le haya diagnosticado o se le haya tratado una enfermedad.

- El compuesto A1 a 150 mg dos veces al día y a 250 mg dos veces al día proporcionó resultados equivalentes en términos de mediana de tiempo de supervivencia sin progresión (PFS) (48 frente a 53 días). Los tiempos de
20 supervivencia global (OS) correspondientes fueron 144 días para pacientes que recibieron la dosis de 150 mg y 208 días para pacientes que recibieron la dosis de 250 mg. Cuando se consideran pacientes con una puntuación ECOG inicial de 0 ó 1, la mediana de PFS fue mayor en comparación con todos los pacientes; para todos los pacientes, la mediana de PFS fue independiente de la dosis (150 mg dos
25 veces al día: 81 días; 250 mg dos veces al día: 85 días). En el subgrupo con ECOG 0 ó 1, consiguieron un efecto clínico beneficioso casi 60% de los pacientes; uno de los 17 pacientes con una puntuación ECOG inicial de 2 tuvieron enfermedad estable. Un paciente tratado con 250 mg de compuesto A1 dos veces al día mantuvo una reducción de 74% (respuesta parcial) en el tamaño del tumor hasta 9
30 meses. La mediana de supervivencia global (OS) de todos los pacientes fue de 153 días. (ECOG 0-2) y los pacientes con una puntuación ECOG de 0-1 tuvieron una mediana de OS de 264 días.

Conclusión:

- 35 El compuesto A1 mostró signos alentadores de eficacia en pacientes con

cáncer de pulmón no microcítico con una puntuación de estado general ECOG de 0 a 1. No hubo evidencia de una diferencia de eficacia entre las dos dosificaciones de compuesto A1.

5 Ensayo de mantenimiento de Fase II en pacientes con cáncer de ovario avanzado

Se realizó un ensayo de Fase II aleatorio, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad del compuesto A1 como terapia de mantenimiento en una población de pacientes que habían experimentado una recaída prematura (< 12 meses después de la quimioterapia precedente, indicando una refractoriedad relativa a la terapia convencional basada en platino) de cáncer de ovario. La terapia con compuesto A1 se inició como un mantenimiento después de conseguir un efecto clínico beneficioso al tratamiento de inducción citotóxica de la recaída. El objetivo del ensayo fue explorar el potencial terapéutico del compuesto A1 en comparación con el placebo, es decir, si el compuesto A1 mostraba signos de mantenimiento del efecto clínico beneficioso (respuesta objetiva o estabilización tumoral) a la terapia de recaída inducida por un régimen citotóxico inmediatamente precedente. El criterio de evaluación de eficacia primario de este ensayo fue el porcentaje de supervivencia sin progresión (PFSR) 9 meses después de iniciar el tratamiento con compuesto A1. Como criterios de evaluación secundarios se evaluaron el porcentaje de PFS a los 3 meses y 6 meses, respectivamente, y el tiempo transcurrido hasta el siguiente tratamiento antitumoral.

Métodos

Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir compuesto A1 a una dosis de 250 mg dos veces al día o la dosis correspondiente de placebo. La dosis de compuesto A1 o la dosis de placebo correspondiente se redujo paso a paso hasta un valor no menor de 100 mg dos veces al día en caso de toxicidad indebida que impidiera un tratamiento crónico. Los pacientes se trataron hasta el diagnóstico de progresión de la enfermedad de cáncer de ovario subyacente. La enfermedad progresiva, para el análisis del criterio de evaluación primario, se definió como la progresión radiológica, o la progresión del marcador tumoral (CA-125).

Resultados

En total, en el ensayo se incluyeron 84 pacientes. 44 pacientes se asignaron

- aleatoriamente a recibir compuesto A1 a una dosis de 250 mg dos veces al día, y 40 pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir la dosis correspondiente de placebo. Un paciente tuvo que excluirse del análisis en el brazo de compuesto A1. En general, las características de los pacientes estaban bien equilibradas entre los
- 5 grupos de tratamiento, si bien había una desviación hacia los pacientes con el peor pronóstico en el grupo del compuesto A1 (más pacientes con metástasis, especialmente con metástasis hepáticas, mayor CA-125 inicial media, mayor porcentaje de pacientes con líneas de terapia posteriores [2 o más terapias previas]).
- 10 De acuerdo con los resultados de los datos preliminares de 19 de noviembre de 2008, el porcentaje de PFS a los 9 meses (36 semanas) fue de 16,5% en el grupo de compuesto A1, y de 6,4% en el grupo de placebo. El porcentaje de PFS a los 6 meses (24 semanas) fue de 28,3% en el grupo de compuesto A1 y de 19,2% en el grupo de placebo. El porcentaje de PFS no fue diferente entre los grupos a los
- 15 3 meses (12 semanas; el primer punto de tiempo de toma de imágenes rutinaria). En general, la probabilidad de permanecer sin progresión fue mayor para los pacientes tratados con el compuesto A1. Los cinco pacientes que permanecieron en tratamiento hasta la finalización del periodo de estudio de 9 meses se trataron en el grupo de compuesto A1.
- 20 La enfermedad progresiva pudo diagnosticarse debido a un aumento del marcador tumoral sólo ("progresión del marcador tumoral"). Basándose en los datos radiológicos, independientemente de la progresión del marcador tumoral, el tiempo medio hasta la progresión fue de 143 días (IC 95% 82-175 días) para los pacientes tratados con compuesto A1, y de 85 días (IC 95% 78-89 días) para el placebo. El
- 25 tiempo entre la progresión del marcador tumoral y la progresión radiológica también fue mayor en el grupo de compuesto A1.

Conclusión:

- El análisis del ensayo sugiere que el compuesto A1 administrado como un
- 30 tratamiento a largo plazo puede ser activo en el mantenimiento del efecto clínico beneficioso conseguido con la quimioterapia al retrasar la progresión adicional de la enfermedad tumoral bajo tratamiento. Son apropiadas reducciones de la dosis guiadas por la toxicidad hasta no menos de 100 mg dos veces al día.

35 **Realizaciones adicionales**

Otras sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la combinación de acuerdo con la presente invención distintas de las ya descritas anteriormente en la presente memoria pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácidos. Estas sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que producen aniones farmacéuticamente aceptables tales como con haluros de hidrógeno o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables con una base inorgánica u orgánica que produce un catión farmacéuticamente aceptable. Estas sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen, por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como sal de sodio o potasio, y una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la combinación pueden formularse usando uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, cuando sea adecuado. Ya se han descrito formulaciones adecuadas para los compuestos A1 y B1 que pueden usarse dentro del alcance de la presente invención en la bibliografía y en solicitudes de patente relacionadas con estos compuestos. Estas formulaciones se incorporan como referencia en la presente memoria.

En otra realización preferida de acuerdo con la presente invención, la formulación para el compuesto de fórmula A1 es una suspensión de lípidos de la sustancia activa que comprende preferiblemente un vehículo lipídico, un espesante y un agente deslizante/solubilizante, más preferiblemente en el que el vehículo lipídico se selecciona entre glicéridos de aceite de maíz, dietilenglicolmonoetiléter, etanol, glicerol, glicofurol, macrogolglicerolcaprilcaprato, macrogolglicerolinoleato, glicéridos parciales de cadena media, triglicéridos de cadena media, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polioxil aceite de ricino, polioxil aceite de ricino hidrogenado, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, aceite de soja refinado, triacetina, citrato de trietilo o mezclas de los mismos, el espesante se selecciona entre excipientes formadores de oleogel tales como Sílice Coloidal o Bentonita, o excipientes lipófilos o anfífilos de alta viscosidad tales como aceite de ricino polioxil hidrogenado, macrogolglicerol-hidroxiestearatos de aceite vegetal hidrogenado, macrogolglicerol-ricinoleato o grasas hidrogenadas, y el agente deslizante/solubilizante se selecciona entre lecitina, que comprende además opcionalmente uno o más macrogolglicerol, preferiblemente seleccionados entre macrogolglicerol-hidroxiestearato o macrogolglicerol-

ricinoleato. La formulación en suspensión lipídica se puede preparar por métodos convencionales para producir formulaciones conocidas en la bibliografía, es decir, por mezcla de los ingredientes a una temperatura predeterminada, en un orden predeterminado, con el fin de obtener una suspensión homogénea.

- 5 La formulación anterior puede incorporarse preferiblemente en una cápsula farmacéutica, preferiblemente una cápsula de gelatina blanda, caracterizada porque la cubierta de la cápsula comprende, por ejemplo, glicerol como agente plastificante, o una cápsula de gelatina dura o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), opcionalmente con un precinto o banda. La forma de dosificación farmacéutica en
- 10 cápsula se puede preparar por métodos convencionales para la producción de cápsulas conocidos en la bibliografía. La cápsula de gelatina blanda puede prepararse mediante métodos convencionales para producir cápsulas de gelatina blanda conocidos en la bibliografía, tales como por ejemplo el "procedimiento de matriz rotatoria", descrito por ejemplo en Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of
- 15 pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 ff o en Lachmann et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2ª Edición, páginas 404-419, 1976, u otros procedimientos, tales 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.

- 20 La formulación definida anteriormente o la cápsula definida anteriormente puede usarse en un intervalo de dosificación de 0,1 mg a 20 mg de sustancia activa/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,5 mg a 4 mg de sustancia activa/kg de peso corporal.

- Las cápsulas definidas anteriormente pueden envasarse en un recipiente de
- 25 vidrio adecuado o un recipiente de plástico flexible, o en una bolsa de aluminio o en una bolsa polybag doble.

- Los siguientes ejemplos de sistemas de vehículo (formulaciones), cápsulas de gelatina blanda, materiales de envasado voluminosos y de un proceso de fabricación son ilustrativos de la presente invención y no deben considerarse de
- 30 ninguna manera una limitación de su alcance.

- Ejemplos de sistemas vehículo (formulaciones), cápsulas de gelatina dura, materiales de envasado voluminosos y de un proceso de fabricación para la preparación de una formulación en suspensión lipídica del compuesto A1**
- 35

87

La sustancia activa en todos los ejemplos 1 a 10 es 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato (compuesto A1).

5

Ejemplo 1
Sistema de vehículo 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 hidrogenada	27,39	18,26	18,26
Lecitina	0,43	0,43	0,215
Total (mezcla de relleno)	100,00	100,00	100,00

10

Ejemplo 2
Sistema de vehículo basado en lípidos con tensioactivo adicional

Ingredientes	[%]
Sustancia activa	42,19
Triglicéridos, cadena media	41,77
Grasa hidrogenada	12,66
Cremophor RH40	2,95
Lecitina	0,42
Total (mezcla de relleno)	100,00

15

Ejemplo 3
Sistema de vehículo hidrófilo

Ingredientes	[%]
Sustancia activa	31,75
Glicerol 85%	3,17
Agua purificada	4,76
Macrogol 600	58,10
Macrogol 4000	2,22
Total (mezcla de relleno)	100,00

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 hidrogenada	Espesante	38,25	25,50	25,50
Lecitina	Humectante / Deslizante	0,60	0,60	0,30
Gelatina	Peliculante	72,25	72,25	72,25
Glicerol 85%	Plastificante	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
Peso total de la cápsula		245,33	245,33	245,33

89

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 hidrogenada	Espesante	76,50	51,00	51,00
Lecitina	Humectante / Deslizante	1,20	1,20	1,80
Gelatina	Peliculante	111,58	111,58	111,58
Glicerol 85%	Plastificante	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
Peso total de la cápsula		440,96	440,96	440,96

90

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 hidrogenada	Espesante	95,625	63,75	63,75
Lecitina	Humectante / Deslizante	1,50	1,50	2,25
Gelatina	Peliculante	142,82	142,82	142,82
Glicerol 85%	Plastificante	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
Peso total de la cápsula		556,04	556,04	556,04

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 hidrogenada	Espesante	114,75	76,50	76,50
Lecitina	Humectante / Deslizante	1,80	1,80	2,70
Gelatina	Peliculante	142,82	142,82	142,82
Glicerol 85%	Plastificante	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
Peso total de la cápsula		626,04	626,04	626,04

5

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 hidrogenada	Espesante	153,50	102,00	102,00
Lecitina	Humectante / Deslizante	2,40	2,40	1,20
Gelatina	Peliculante	203,19	203,19	203,19
Glicerol 85%	Plastificante	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
Peso total de la cápsula		868,17	868,17	868,17

Ejemplo 9

Los materiales de envasado voluminosos para envasar las cápsulas de gelatina blanda de los ejemplos anteriores 1 a 4 pueden ser bolsas de aluminio o
5 bolsas polybag dobles.

Ejemplo 10

A continuación se describe un proceso de fabricación para la preparación de una formulación en suspensión de la sustancia activa y un proceso para la
10 encapsulación.

- a: Se mezclan con antelación grasa hidrogenada y parte de los triglicéridos de cadena media en la unidad de procesado. A continuación, se añaden lecitina, el resto de los triglicéridos de cadena media y la sustancia activa. La

suspensión se mezcla, homogeneiza, desairea y finalmente se tamiza para producir la formulación (Mezcla de relleno).

- b. Los componentes de la masa básica de gelatina se mezclan y se disuelven a temperatura elevada. Después, se añaden y se mezclan los colores correspondientes y más agua, produciendo la masa de gelatina coloreada.
- 5 c. Después de ajustar la máquina de encapsulación, se procesan la Mezcla de relleno y la Masa de gelatina coloreada en cápsulas de gelatina blanda usando el proceso de matrices rotatorias. Este proceso se describe, por ejemplo, en Swarbrick, Boilann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, página 629 y siguientes.
- 10 d. Después de la encapsulación, se retiran las trazas de los triglicéridos de cadena media de lubricante de la superficie de la cápsula, usando etanol desnaturalizado con acetona, que contiene pequeñas cantidades de Phosal® 53 MCT, usado en este documento como agente antiadherente.
- 15 e. El secado inicial se lleva a cabo usando un secador rotatorio. Para la etapa final de secado, se colocan las cápsulas en bandejas. El secado se lleva a cabo a 15 – 26°C y baja humedad relativa.
- f. Después de la inspección visual de 100% de las cápsulas para la separación de las cápsulas deformadas o con fugas, las cápsulas se clasifican por tamaño y se lavan adicionalmente usando etanol desnaturalizado con acetona.
- 20 g. Finalmente, las cápsulas se imprimen, usando una tecnología de impresión Offset o una tecnología de impresión de inyección de tinta. De forma alternativa, la impresión de la cápsula se puede realizar usando tecnología de impresión de cinta, una tecnología en la que se imprimen precintos de gelatina antes de la etapa c de encapsulación.
- 25

El compuesto B1 (pemetrexed) puede administrarse de acuerdo con la práctica clínica conocida. Por ejemplo, en caso de NSCLC, la dosis recomendada de pemetrexed es 500 mg/m² administrados por infusión intravenosa durante 10 minutos, administrada el primer día de cada ciclo de 21 días.

Las dosificaciones y los programas pueden variar de acuerdo con la patología particular y el estado global del paciente. Las dosificaciones y los programas también pueden variar si, además de un tratamiento combinado de la presente invención, se usan uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales. El programa puede determinarse por el especialista que está tratando a cualquier

94

paciente particular.

La radioterapia puede administrarse de acuerdo con las prácticas conocidas en radioterapia clínica. Las dosificaciones de la radiación ionizante serán las conocidas para uso en radioterapia clínica. La radioterapia usada incluirá, por ejemplo, el uso de rayos γ , rayos X y/o la administración directa de radiación de radioisótopos. En la presente invención también se incluyen otras formas de factores que dañan al ADN tales como microondas y radiación UV. Por ejemplo, los rayos X pueden dosificarse en dosis diarias de 1,8-2,0 Gy, 5 días por semana durante 5-6 semanas. Normalmente una dosis fraccionada total estará en el intervalo de 45-60 Gy. Pueden administrarse dosis individuales más grandes, por ejemplo de 5-10 Gy como parte de un curso de radioterapia. Pueden administrarse dosis individuales intraoperatoriamente. Puede usarse radioterapia hiperfraccionada con lo que se administran dosis pequeñas de rayos X regularmente durante un periodo de tiempo, por ejemplo 0,1 Gy por hora durante varios días. Los intervalos de dosificación para los radioisótopos varían ampliamente, y dependen de la vida media del isótopo, la concentración y tipo de radiación emitida y de la captación por las células.

El tamaño de la dosis de cada terapia que se requiere para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una patología particular necesariamente variará dependiendo del hospedador tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad a tratar. Por consiguiente, la dosificación óptima puede determinarse por el especialista que está tratando a cualquier paciente particular. Por ejemplo, puede ser necesario o deseable reducir las dosis mencionadas anteriormente de los componentes de los tratamientos combinados para reducir la toxicidad.

95

REIVINDICACIONES

1. Combinación farmacéutica que comprende el compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-
5 metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la
10 sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona es su forma de sal monoetanosulfonato.
3. Combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la
15 sal farmacéuticamente aceptable del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico es su forma de sal disódica.
4. Combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que
20 comprende la forma de sal monoetanosulfonato del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona y la forma de sal disódica del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico.
- 25 5. La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.
6. La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las
30 reivindicaciones 1 a 4, que está adaptada además para el co-tratamiento con radioterapia.
7. La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se usa para el tratamiento de enfermedades en las que
35 está implicada la proliferación celular, en las que está implicada la migración o

apoptosis de células de mieloma, en las que está implicada la angiogénesis o en la que esta implicada la fibrosis.

8. La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se usa para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre cánceres, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, asma, linfedema, endometriosis, hemorragia intrauterina disfuncional, fibrosis, cirrosis y enfermedades oftálmicas con proliferación de vasos de la retina.

9. La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se usa para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de pulmón microcítico (SCLC), mesotelioma pleural o peritoneal maligno, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, tumor estromático gastrointestinal (GIST), cáncer de páncreas, cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de células renales, cáncer de tracto urinario, cáncer de próstata, cáncer de ovario, tumores cerebrales, sarcomas, cánceres de piel y neoplasias hematológicas.

10. The compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, la migración o apoptosis de células de mieloma, o la angiogénesis, en el cuerpo de un mamífero humano o no humano, en combinación con el compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Uso del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con el compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-

glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de una preparación de combinación farmacéutica para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, la migración o apoptosis de células de mieloma, o la angiogénesis, en el cuerpo de un mamífero humano o no humano.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la preparación de combinación farmacéutica está adaptada para el co-tratamiento con radioterapia.

10 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, en el que la preparación de combinación farmacéutica está adaptada para subgrupos de pacientes caracterizados por polimorfismos genéticos en las estructuras diana de los compuestos de la combinación o caracterizados por perfiles de expresión específicos de las estructuras diana específicas de los compuestos de la
15 combinación.

14. Un kit farmacéutico, que comprende un primer compartimento que comprende el compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un segundo compartimento que
20 comprende el compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de tal forma que la administración a un paciente que lo necesita pueda ser simultánea, separada o secuencial.

25

15. El kit farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el primer compartimento comprende la forma de sal monoestanosulfonato del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona.

30

16. El kit farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el segundo compartimento comprende la forma de sal disódica del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico.

35 17. Un método para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada

- la proliferación celular, la migración o apoptosis de células de mieloma, o la angiogénesis, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, antes, después o simultáneamente con
- 5 una cantidad eficaz del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona es su sal monoetanosulfonato.
- 15 19. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto ácido *N*-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico es su sal disódica.
- 20 20. El método de acuerdo con la reivindicación 17, que está adaptado además para un co-tratamiento con radioterapia.
- 25 21. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que la enfermedad se selecciona entre cánceres, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, asma, linfedema, endometriosis, hemorragia uterina disfuncional, fibrosis, cirrosis y enfermedades oftálmicas con proliferación de vasos de la retina.
- 30 22. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que la enfermedad se selecciona entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de pulmón microcítico (SCLC), mesotelioma pleural o peritoneal maligno, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, tumor estromático gastrointestinal (GIST), cáncer de páncreas, cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de células renales, cáncer de tracto urinario, cáncer de próstata, cáncer de ovario, tumores cerebrales, sarcomas,
- 35

99

cánceres de piel y neoplasias hematológicas.

P01-2367-PCT

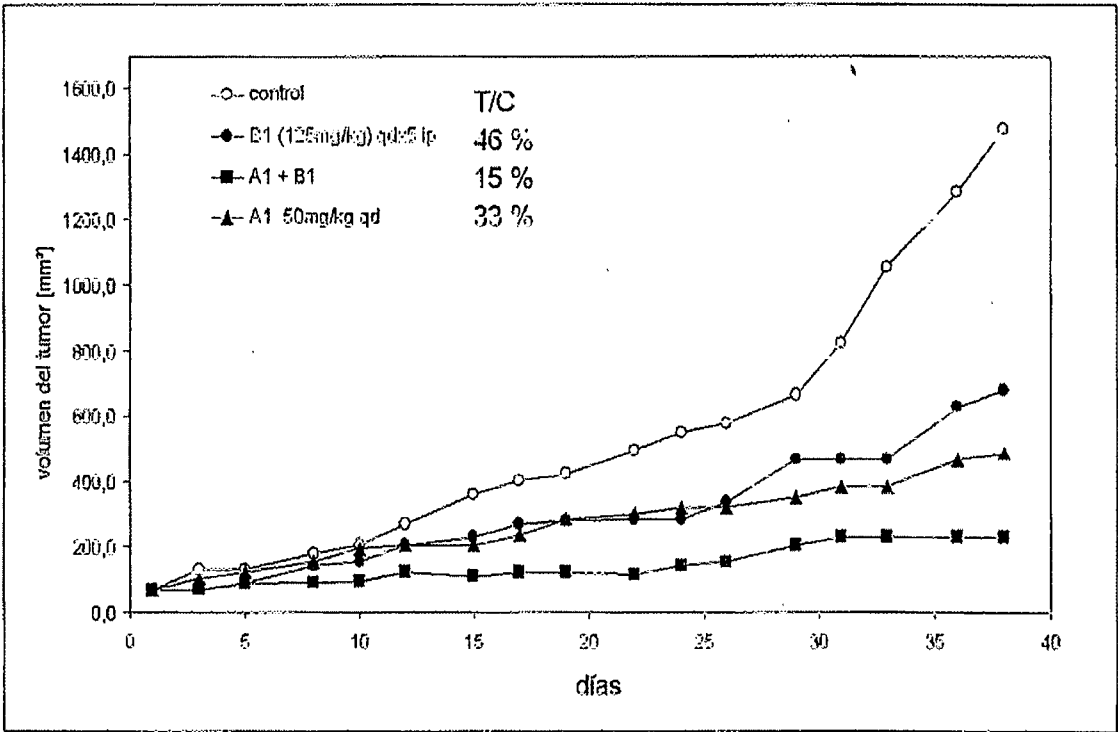
RESUMEN

COMBINACIÓN FARMACÉUTICA

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que puede ser útil para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, en las que está implicada la migración o apoptosis de células de mieloma, en las que está implicada la angiogénesis o en las que está implicada la fibrosis. La invención también se refiere a un método para el tratamiento de dichas enfermedades que comprende la administración simultánea, separada o secuencial de cantidades eficaces de compuestos activos específicos y/o el cotratamiento con radioterapia, en una relación que proporciona un efecto aditivo y sinérgico, y al uso combinado de estos compuestos específicos y/o radioterapia para la fabricación de preparaciones de combinación farmacéuticas correspondientes.

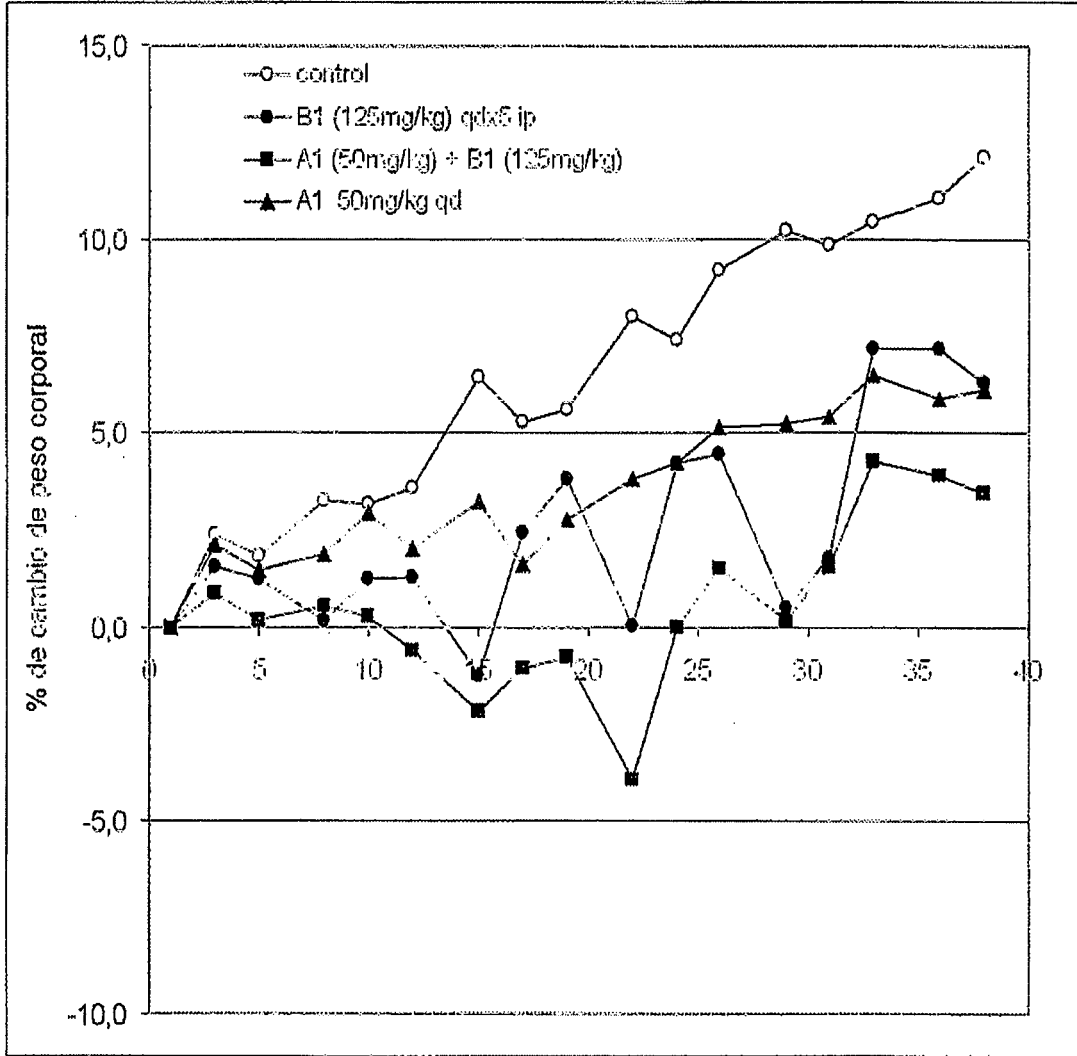
20

Figura 1



102

Figura 2



103

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/056891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/496 A61K31/519 A61P35/00 A61P3/10 A61P17/06
A61P19/02 A61P25/02 A61P9/00 A61P11/06 A61P27/02
A61P1/16 A61P43/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/057397 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SOMME) 24 May 2007 (2007-05-24) abstract; claims 3-8; examples 1-4; tables 1-6 -----	1-22
Y	EP 0 432 677 A (UNIV PRINCETON [US] UNIV PRINCETON [US]; LILLY CO ELI [US]) 19 June 1991 (1991-06-19) cited in the application abstract; example 14; compound C -----	1-22
Y	WO 2006/067165 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PARK) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application abstract; claims 5-13; compound V ----- -/-	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.

"S" 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

17/08/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5010 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Madalinska, K

104

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/056891

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/017948 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; ROTH GERALD JUERGEN [DE]; HAUPTMANN) 4 March 2004 (2004-03-04) cited in the application claims 1-29; compound AK -----	1-22

105

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/EP2009/056891

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007057397	A	24-05-2007	NONE	
EP 0432677	A	19-06-1991	AR 245129 A1	30-12-1993
			AT 135007 T	15-03-1996
			AU 640182 B2	19-08-1993
			AU 6779190 A	13-06-1991
			CA 2031890 A1	12-06-1991
			CN 1055182 A	09-10-1991
			CY 2076 B1	11-09-1998
			DE 69025723 D1	11-04-1996
			DE 69025723 T2	31-10-1996
			DE 122005000012 I1	23-06-2005
			DK 0432677 T3	09-04-1996
			ES 2084639 T3	16-05-1996
			GR 3019784 T3	31-07-1996
			HK 1000920 A1	08-05-1998
			HU 58335 A2	28-02-1992
			IE 904445 A1	19-06-1991
			IL 96531 A	31-08-1995
			JP 3016876 B2	06-03-2000
			JP 8003166 A	09-01-1996
			LU 91147 A9	17-05-2005
			NL 300181 I1	02-05-2005
			NZ 236385 A	26-05-1992
			PT 96140 A	30-09-1991
			SG 48098 A1	17-04-1998
			RU 2057131 C1	27-03-1996
WO 2006067165	A	29-06-2006	AR 052177 A1	07-03-2007
			AU 2005318126 A1	29-06-2006
			BR PI0519370 A2	20-01-2009
			CA 2591083 A1	29-06-2006
			CN 101087605 A	12-12-2007
			EA 200701175 A1	28-02-2008
			JP 2008525370 T	17-07-2008
			KR 20070090038 A	04-09-2007
			US 2006142373 A1	29-06-2006
			ZA 200703601 A	25-09-2008
WO 2004017948	A	04-03-2004	AU 2003255413 A1	11-03-2004
			CA 2495350 A1	04-03-2004
			DE 10237423 A1	19-02-2004
			EP 1530466 A2	18-05-2005
			JP 2006514611 T	11-05-2006

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl: A61K 031/496	
22) Fecha de solicitud:					(71)Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		08157749.6		06/06/2008		EP
		61/078,882		08/07/2008		US
					(72) Inventor(es) MARTIN FRIEDRICH STEFANIC Y OTROS	
					(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite 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 2009/147218 A1	
No. de solicitud PCT/EP2009/056891						
(54) Titulo: COMBINACIÓN FARMACÉUTICA						

Reivindicación(es):

- Combinación farmacéutica que comprende el compuesto 3- Σ [1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el compuesto ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 3- Σ [1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona es su forma de sal monoetanosulfonato.
- Combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico es su forma de sal disódica.
- Combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la forma de sal monoetanosulfonato del compuesto 3- Σ [1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona y la forma de sal disódica del compuesto ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico.
- La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está en forma de una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.
- La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está adaptada además para el co-tratamiento con radioterapia.
- La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se usa para el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la proliferación celular, en las que está implicada la migración o apoptosis de células de mieloma, en las que está implicada la

angiogénesis o en la que esta implicada la fibrosis.

- La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se usa para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre cánceres, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, asma, linfedema, endometriosis, hemorragia intrauterina disfuncional, fibrosis, cirrosis y enfermedades oftálmicas con proliferación de vasos de la retina.
- La combinación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se usa para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de pulmón microcítico (SCLC), mesotelioma pleural o peritoneal maligno, cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, tumor estromático gastrointestinal (GIST), cáncer de páncreas, cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de células renales, cáncer de tracto urinario, cáncer de próstata, cáncer de ovario, tumores cerebrales, sarcomas, cánceres de piel y neoplasias hematológicas.

Figura 1

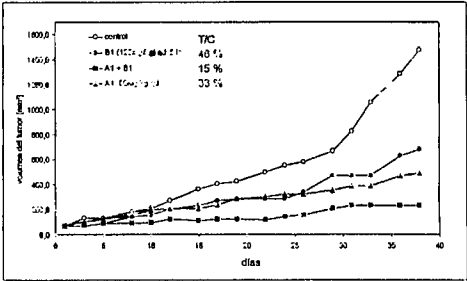


Figura 1

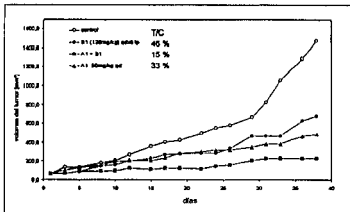


Figura 1

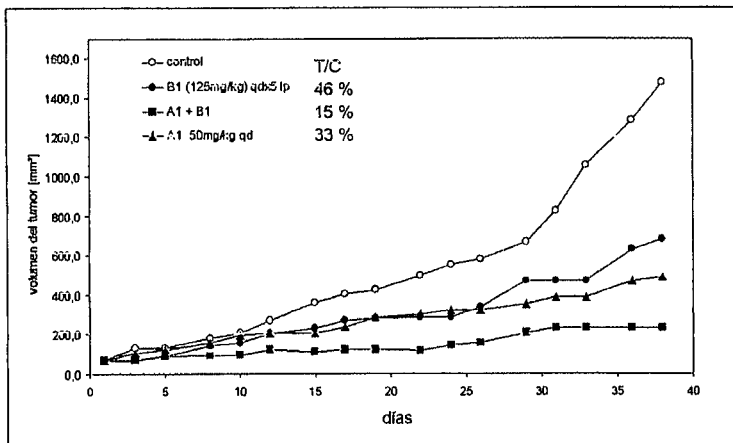
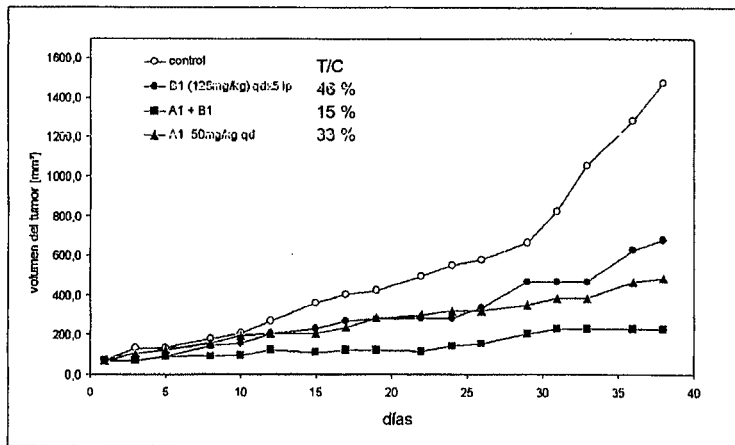


Figura 1



107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NTT : 800176080-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 99,057
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152525- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

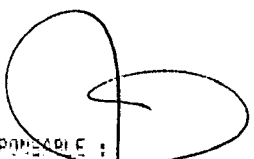
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Val. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146320751	22/11/2010	62,139,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	III S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI	280,000.00
	TOTAL :	\$ 280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09255 - 841 - 157 - 2

108

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176080-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 99,058
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152525- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:49:24 Dep. 2020 DIF. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE III Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146320753	22/11/2010	62,139,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. REMISION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50009-01-01 SOLICITUDES	*** 5.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI	280,000.00
	TOTAL *	280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE:

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09255-841-157-2

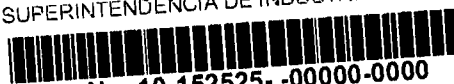
109

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 200176000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 99,059
F-CH4 : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152525- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:49:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320753	22/11/2011	62,139,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09255-841-1572

110

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

HIT : 200176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,512
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152525- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:40:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAYELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320912	29/11/2010	79,672,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

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

SOM: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010.091255-841-157-2



No. 10-152525- -00000-0000

Fecha: 2010-12-02 11:49:24 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Evt: 373 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 110

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UT.

- ☐ 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 152525
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/056891
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12472
	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)

14 MAR 2011

adpall

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. PCT 10-152525

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **628** DE

FECHA **20 DE MAYO DE 2011** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **19 DE AGOSTO DE 2011**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO