



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

10-152530
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152530-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:52:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO**

FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA LA LIBERACION

INMEDIATA DE UN DERIVADO DE INDOLINONA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

BOEHRINGER INGELEHIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. **APODERADO**

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

06-01-2011

(FORMA P-10)

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152530- -00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:52:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

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.
C.E.

☐
☐

NIT
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.
C.E.

☒
☐

NIT
Otro
Cual

☐
☐

Número 35.456.344 T.P 23.555

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. Roman MESSERSCHMID
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

2. Peter LACH
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania
3. Torsten SOKOLIESS
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

4. Peter STOPFER
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania
5. Dirk TROMMESHAEUSER
Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/056895 Fecha: 4 de junio de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/147220 A1 Fecha: 10 de diciembre de 2009

6
Título (54)
FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA LA LIBERACIÓN INMEDIATA
DE UN DERIVADO DE INDOLINONA

7
Clasificación Internacional (51) A61K 009/048 A61K 47/24
A61K 31/404 A61K 47/44

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	EP	6 de junio de 2008

9

Comprobante de pago No.: 10-99,050
Comprobante de pago No.: 10-99,115

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

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.

☒

Comprobante de pago por 9 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$234.000.oo.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12x12

☐

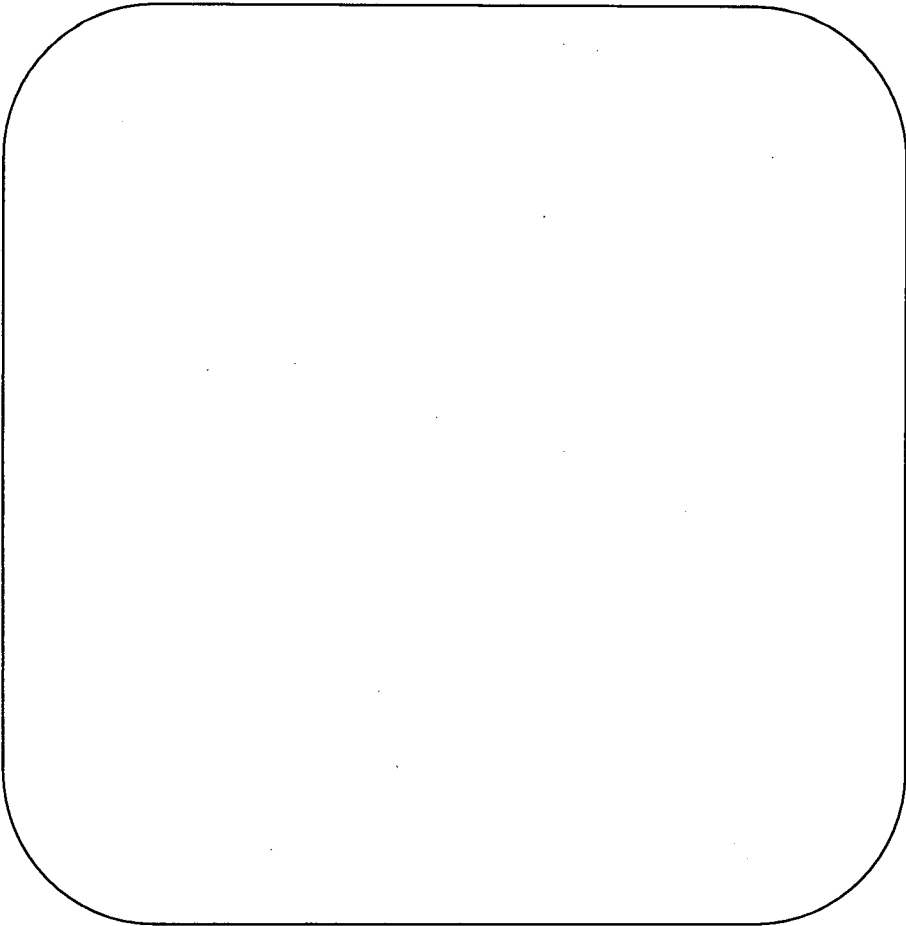
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/147220 A1

Descripción:

Páginas 32 en el idioma original

Páginas 30 en español

Reivindicaciones: Número (s) 19

Figuras: Número (s) 10

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 -----

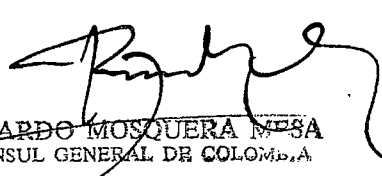
está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

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.

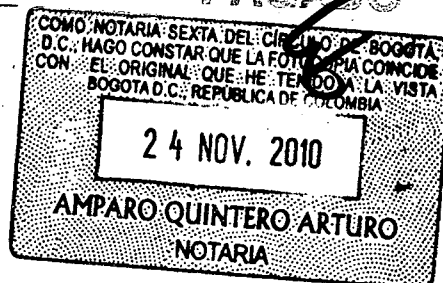
Munich, 18 de Diciembre de 1995

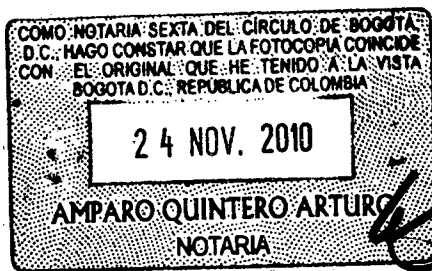

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



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

PAGADO





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ
DEPARTAMENTO DE ASUNTOS
EXTERIORES
LAS FUENTES INMEDIATAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1996 ENE - 11 A 11:44
DEPARTAMENTO DE ASUNTOS
EXTERIORES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

1-045133-027

COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

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.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255

0569

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

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

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 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 a tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy

**BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**

in/en

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

24 NOV 2010
Ingelheim am Rhein 12.12.1995

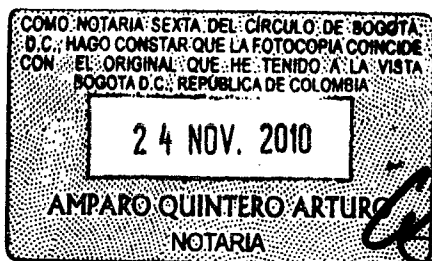
**AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA**

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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

7

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.

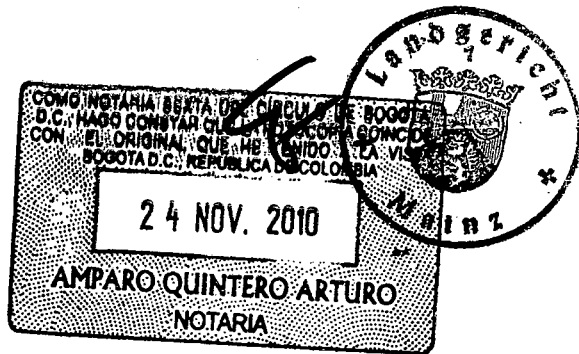
Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

[Handwritten Signature]

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



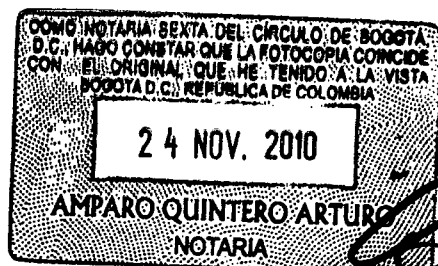
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur ~~Vornahme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

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861



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:)

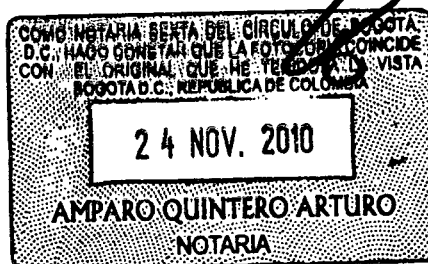
Legalización

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 Bingen

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

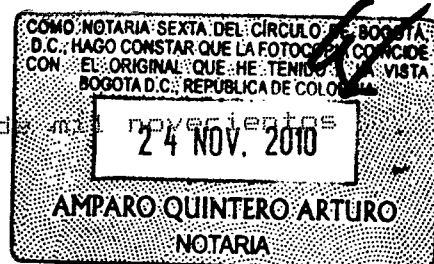
Prof. Dr. Weirich

(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 novecientos
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 antecedente por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 18 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

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

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



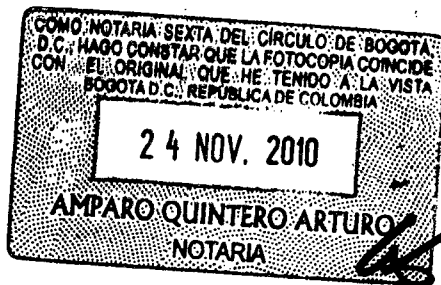
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
DOCUMENTO TIENE
LAS FUNCIONES DE



CAVELIER

ABOGADOS

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

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 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.

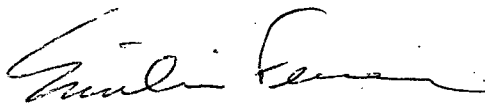
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

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

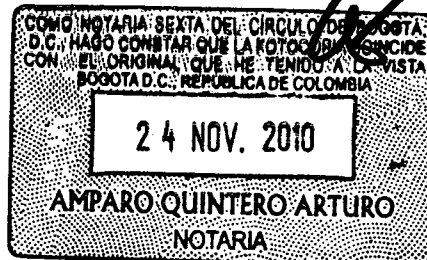
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

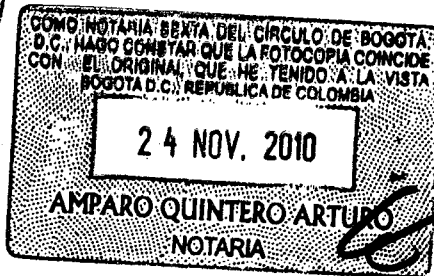
T.P.A. N° 23.555

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) *Amirio Perillo*
para Constancia de
haber
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
Cc 58.019.717.42
Cc 35.456.547.23
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilia Guevara
Luz Clemencia Góchez



Assignment of Inventors

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

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

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

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

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

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

inventor/s of an invention related to:

"PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM FOR IMMEDIATE RELEASE OF AN INDOLINONE DERIVATIVE"

for which a first application was filed in Europe

Serial No.: **EP 08157750.4**

Filing Date: **June 06, 2008**

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

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

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

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

aforesaid without any restriction whatever.

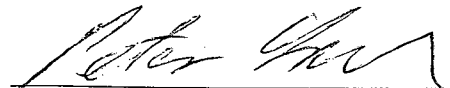
Done and signed at



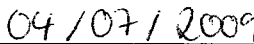
Roman MESSERSCHMID



Date



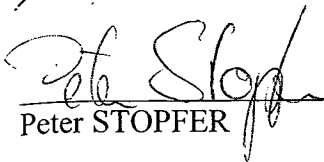
Peter LACH



Date


Torsten SOKOLIESS

04/07/2009
Date


Peter STOPFER

04/16/2009
Date


Dirk TROMMESHÄUSER

04/01/2009
Date



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Dr. Roman Messerschmid,
geboren am 14.07.1972,
wohnhaft in 88400 Biberach, Königsbergallee 9/2,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
2. Herrn Dr. Peter Lach,
geboren am 27.12.1950,
wohnhaft in 89081 Ulm, Korallenweg 8,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
3. Herrn Dr. Torsten Sokoliess,
geboren am 31.05.1974,
wohnhaft in 89231 Neu-Ulm, Donaustrasse 35,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
4. Herrn Dr. Peter Stopfer,
geboren am 23.06.1974,
wohnhaft in 88447 Warthausen-Birkenhard, Schützenweg 6,

- ausgewiesen durch Personalausweis -
5. Herrn Dr. Dirk Trommeshauser,
geboren am 18.03.1970,
wohnhaft in 88447 Warthausen, Erlenweg 29,

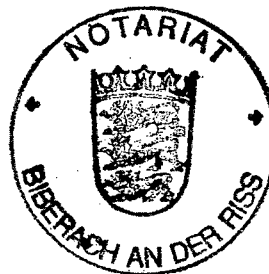
- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich hiermit öffentlich.

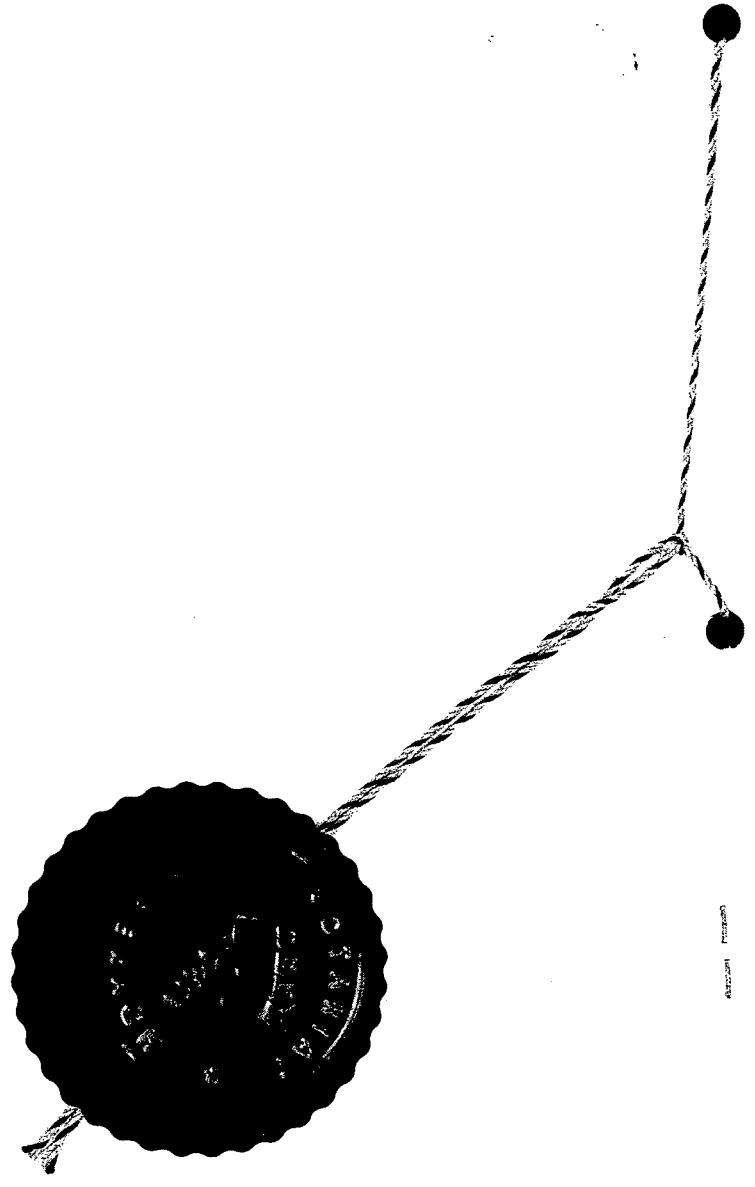
Biberach a.d. Riß, den 21.04.2009

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 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Auswärtsgebühr	50.000,00 €	30,00 €
§137 I Ziff.14 KostO	Auslagen		33,00 €
	Umsatzsteuer 19,00% aus	123,00 €	23,37 €
Summe:			179,37 €
			=====
Rechnungs-Nr.:	103703		

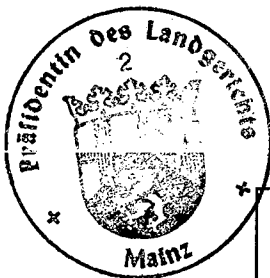


Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

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



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



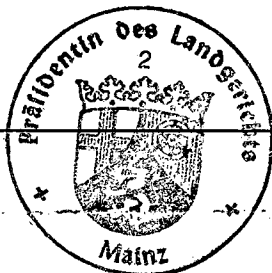
APOSTILLE

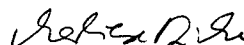
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Notarassessorin Mascha Diefenbach
3. in ihrer Eigenschaft als amtlich bestellte Vertreterin des Notars Horst Heintskill mit dem Amtssitz in Ingelheim am Rhein
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz
6. am 19.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1897/2010
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift




Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

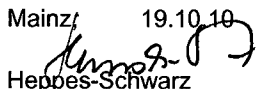
Wert: 3.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 10,00 €

Mainz, 19.10.10


Heppes-Schwarz

Amtsinspektorin

15

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 857/2010-.

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

COPIA CERTIFICADA
CESIÓN DE LOS INVENTORES

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

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

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

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

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

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

Inventores de la invención relacionada con:

**“FORMA DE DOSIFICACION FARMACEUTICA PARA LIBERACION
INMEDIATA DE UN DERIVADO DE INDOLINONA”**

Para la cual una primera solicitud fue radicada en Europa

No. de Serie: **EP 08157750.4**

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

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

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Sociedad domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania**, a quien se le ceden todos los derechos, título e interés para los siguientes territorios, sin restricción de ningún tipo:



16

TRADUCCIÓN OFICIAL NO 857/2010-.

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: **ROMAN MESSERSCHMID** 4 JULIO, 2009

DADO Y FIRMADO POR: **PETER LACH** 7 Abril, 2009

DADO Y FIRMADO POR: **TORSTEN SOKOLIESS** 7 Abril, 2009

DADO Y FIRMADO POR: **PETER STOPFER** 16 Abril, 2009

DADO Y FIRMADO POR: **DIRK TROMMESHAEUSER** 1° Abril, 2009

LEGALIZACIÓN

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LAS FIRMAS QUE PRECEDEN EFECTUADA EN
BIBERACH a.d. Riss, EL 21 DE ABRIL DE 2009

FIRMADO: ILEGIBLE. NOTARIO PUBLICO EN BIBERACH AND DER RISS
HAY SELLO DEL NOTARIO.

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

FIRMADO: ILEGIBLE, NOTARIO. HAY SELLO DEL NOTARIO:

SIGUE APOSTILLA NO.18970/2010 FIRMADA POR HORST HEINTSKILL, EN
MAINZ EL 19 DE OCTUBRE DE 2010.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



17

La presente traducción oficial No. 0132/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

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



Registro Notarial I UR 232 / 2009

Notaría 1 Biberach a.d. Riß* Tel.: 07351/180310*Fax 07351/180366

I UZ 244 / 2009

Autenticación Notarial

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

1. el señor Dr. Roman Messerschmid,
nacido el 14.07.1972,
residente en 88400 Biberach, Königsbergallee 9/2,

- identificado con documento de identidad personal -
2. el señor Dr. Peter Lach,
nacido el 27.12.1950,
residente en 89081 Ulm, Korallenweg 8,

- identificado con documento de identidad personal -
3. el señor Dr. Torsten Sokoliess,
nacido el 31.05.1974,
residente en 89231 Neu-Ulm, Donaustrasse 35,

- identificado con documento de identidad personal -
4. el señor Dr. Peter Stopfer,
nacido el 23.06.1974,
residente en 88447 Warthausen-Birkenhard, Schützenweg 6,

- identificado con documento de identidad personal -
5. el señor Dirk Trommeshauser,
nacido el 18.03.1970,
residente en 88447 Warthausen, Erlenweg 29,

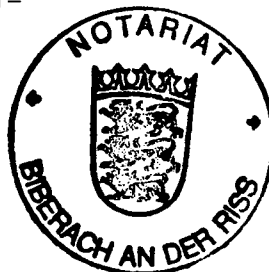
- identificado con documento de identidad personal -

puestas en mi presencia.

Biberach a.d. Riß, 21.04.2009

Notario

(Gros)



SELLO: NOTARIA * BIBERACH AN DER RISS *

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

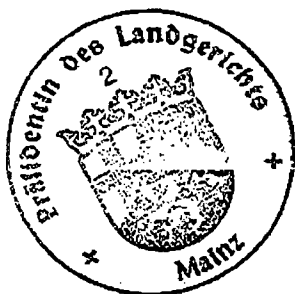
58

§§ 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 €
§§ 58 I, 141, 32 KostO	Tasa externa	50.000,00 €	30,00 €
§137 I, numeral 14 KostO	Gastos pagados por anticipado		33,00 €
	IVA 19,00% sobre	123,00 €	23,37 €
Total:			<u>179,37 €</u>

Factura No. 103703

¹ Reglamento de gastos notariales


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



Factura de gastos:

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

Maguncia, 19.10.2010

Heppes-Schwarz

Inspectora Oficial

APOSTILLA

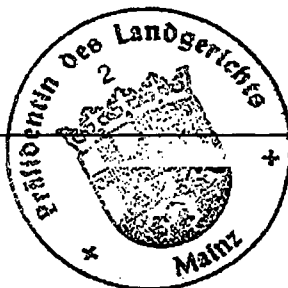
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

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

Este documento público

Certificado

5. en Maguncia
6. el 19 de octubre de 2010
7. por la Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No. 1897/2010
9. Sello/timbre
10. Firma



Marliese Dicke
Marliese Dicke

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 10 de noviembre de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

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

70

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/147220 A1

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/056895

(22) International Filing Date:

4 June 2009 (04.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08157750.4 6 June 2008 (06.06.2008) EP

(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): **MESSER-SCHMID, Roman** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **LACH, Peter** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **SOKOLIESS, Torsten** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **STOPFER, Peter** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **TROMMESHAUSER, Dirk** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM FOR IMMEDIATE RELEASE OF AN INDOLINONE DERIVATIVE

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical dosage form delivering an immediate release profile containing the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)- methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)- 1 -phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2- indolinone-monoethanesulphonate.

WO 2009/147220 A1

28

Pharmaceutical dosage form for immediate release of an indolinone derivative

The present invention relates to a pharmaceutical dosage form delivering an immediate release profile containing the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate.

Background to the invention

The rate and extent to which the active ingredient or active moiety is absorbed from a pharmaceutical dosage form and becomes available at the site of action is defined as bioavailability (Chen, M. L. et al. , Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview, Pharm. Res. 2001, 18, 1645–1648).

However, it is rarely feasible to measure the drug at the site of action. Therefore, bioavailability is assessed based on drug concentrations in the general circulation. The systemic exposure is determined by measuring the blood or plasma concentrations of the active drug at numerous time points following the drug administration and calculation of the area under the concentration– time curve (AUC). Blood/plasma drug concentration time profiles are affected by the dynamics of dissolution, solubility, absorption, metabolism, distribution, and elimination.

Drug absorption from a solid dosage form after administration depends on the release of the drug substance from the drug product, the dissolution or solubilization of the drug under physiological conditions, beside its permeability across the gut wall of the gastrointestinal tract. A higher dissolution rate of a formulation generally increases liberation out of the dosage form up to a maximum extent, which is a prerequisite for adequate bioavailability of an ingredient or active moiety. Because of the critical nature of this step, *in vitro* dissolution may be relevant to the prediction of *in vivo* plasma concentrations and therefore bioavailability. (Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, U.S. Department of Health and

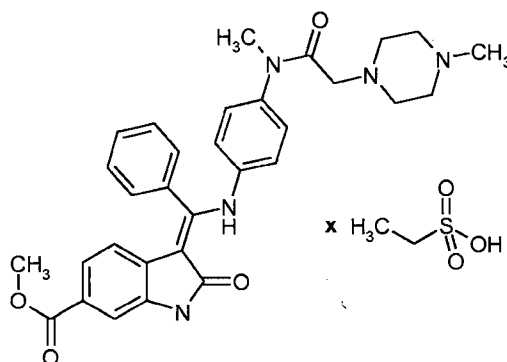
Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997). An observed *in vivo* difference in the rate and extent of absorption of a drug depends on the speed of drug dissolution *in vivo*. (Amidon, G. L. et al., A Theoretical Basis For a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, Pharmaceutical Research, 12: 413-420 (1995)).

Based on this general consideration, *in vitro* dissolution tests for immediate release solid oral dosage forms, such as tablets and capsules, are used to assess the quality of a drug product. An immediate release product allows the active to dissolve in the gastrointestinal tract, without causing any delay or prolongation of the dissolution or absorption of the drug. Requirements for dissolution testing of immediate release products are focused in the Guidance for Industry (CDER 1997) Dissolution testing for immediate release solid oral dosage forms, (CDER 1997) Immediate release solid oral dosage forms –Scale up and Postapproval Changes, ICH Guidance Q6A, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products. The most commonly employed dissolution test methods as described in the European Pharmacopeia 6.2 (6th edition) are the basket method (Apparatus 1) and the paddle method (Apparatus 2). The described methods are simple, robust, well standardized, and used worldwide. They are flexible enough to allow dissolution testing for a variety of drug products. Consistent with established regulatory guidance (e.g. European Pharmacopeia 6.2, 6th edition), the following parameters influencing the dissolution behaviour may for example be relevant for selecting the appropriate *in vitro* dissolution test conditions for an immediate release solid oral product: Apparatus, stirring speed, dissolution medium and temperature.

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

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

Formula (I)



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

10

The aim of the present invention is to obtain for the above drug substance a
 pharmaceutical dosage form which meets adequate bioavailability requirements for the
 desired target dosage range and which is further characterized by a specific immediate
 release profile range providing an appropriate plasma concentration-time profile of the
 15 active principle. Such specific release profile characteristic is not known from the prior
 art for this drug substance.

Summary of the invention

20 A first object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active
 substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-
 anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate
 which delivers an immediate release profile in which not less than 70% (Q65%) of the
 active substance is dissolved in 60 minutes *in vitro* under the following *in vitro*
 25 dissolution conditions according to European Pharmacopeia 6.2: Apparatus 2 (paddle),
 dissolution medium with 0.1 M HCl (pH 1) and stirring speed of 50 to 150 rpm, at a
 temperature of 37°C.

24
A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form which, under the above conditions, delivers an immediate release profile in which not less than 75% (Q 70%) of the active substance is dissolved in 60 minutes *in vitro*.

- 5 A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form which, under the above conditions, delivers an immediate release profile in which not less than 85% (Q 80%) of the active substance is dissolved in 60 minutes *in vitro*, preferably not less than 85% (Q 80%) of the active substance is dissolved in 45 minutes *in vitro*, most preferably not less than 85% (Q 80%) of the active substance is dissolved
10 in 30 minutes *in vitro*.

- A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form which, under the above conditions, exhibits comparable *in vitro* dissolution profiles independent from a dosage strength of 5 to 1000 mg of the active substance, preferably
15 between 25 to 300 mg of the active substance.

- A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate
20 which delivers an immediate release profile in which the maximum concentration of the analyte/active substance in plasma at steady state ($C_{\max,ss}$) increases in a dose-proportional manner, preferably when the dose range of the active substance is between 50 and 300 mg.

- 25 A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate which delivers an immediate release profile in which the dose-normalized maximum concentration of the analyte/active substance in plasma at steady state ($C_{\max,ss,norm}$) is
30 similar for different doses, preferably when the dose range of the active substance is between 50 and 300 mg.

A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-

anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate which delivers an immediate release profile in which the area under the plasma concentration-time curve of the analyte/active substance in plasma at steady state over a dosing interval τ ($AUC_{\tau,ss}$) increases in a dose-proportional manner, preferably when the dose range of the active substance is between 50 and 300 mg.

A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate which delivers an immediate release profile in which the dose-normalized area under the plasma concentration-time curve of the analyte/active substance in plasma at steady state over a dosing interval τ ($AUC_{\tau,ss,norm}$) is similar for different doses, preferably when the dose range of the active substance is between 50 and 300 mg.

A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate which delivers an immediate release profile, characterized in that it reaches a maximum plasma concentration in the blood of a human subject within less than between 0.75 and 6 hours, preferably with a median value of 2 hours.

A further object of the present invention is a pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate which delivers an immediate release profile, wherein the maximum plasma concentration in the plasma of human subjects is at least within a range of 4 ng/ml and 32 ng/ml, with a geometric mean value of 14 ng/ml, if a dosage form comprising 150 mg (3 times 50 mg) of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate has been administered.

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form, wherein it is an orally deliverable dosage form.

26

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form which is in the form of a tablet, capsule, oral solution, elixir, emulsion, pellets, powder or granules.

- 5 A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form which comprises a suspension of the active substance.

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form in which the suspension of the active substance is a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-
10 ((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate comprising a carrier and a thickener.

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form in
15 which the carrier is a lipid (lipophilic) carrier.

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form wherein under the following *in vitro* dissolution conditions according to European Pharmacopeia 6.2 the lipid suspension is dispersed in small droplets: Apparatus 2
20 (paddle), dissolution medium with 0.1 M HCl (pH 1) and stirring speed of 50 to 150 rpm, at a temperature of 37° C.

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form in the form of a capsule comprising a capsule shell and a capsule formulation, characterized in
25 that the capsule formulation is the above suspension of the active substance.

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form in the form of a capsule, characterised in that the capsule shell is fast disintegrating *in vitro*, which is a prerequisite for fast liberation of the active *in vivo* as well.

30

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form for use as medicament.

2A

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form for use as pharmaceutical composition with an antiproliferative activity.

5 A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form for the treatment of a disease or condition selected from oncological diseases, immunologic diseases or pathological conditions involving an immunologic component, and fibrotic diseases.

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

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

20 A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form comprising the active substance in an amount of 0.01 to 90 wt.-%, preferably 0.1 to 50 wt.-% of the composition.

25 A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form which comprises dose-range values of between 5 to 1000 mg of the active substance, preferably between 25 to 300 mg of the active substance.

A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form which is used in a body-weight-independent (BWI) dosing.

30 A further object of the present invention is the above pharmaceutical dosage form for use in a dosage range of from 0.1 mg to 20 mg of active substance/kg body weight, preferably 0.5 mg to 5 mg active substance /kg body weight.

Legend to the Figures

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

Figure 2 - Effect of the employed lecithin amount in a 150 mg soft gelatin capsule on the *in vitro* dissolution behaviour. Dissolution tests with Apparatus 2 (paddle), 100 rpm, 900 mL pH 1.0 (0.1 M HCl) dissolution medium, 37°C: (A) 30% lecithin of preferred amount, (B) 75% lecithin of preferred amount, (C) 90% lecithin of preferred amount, (D) preferred amount of lecithin (equals to 100%), (E) 200% lecithin of preferred amount, (F) 0% lecithin.

Figure 3 - Effect of the melting range of the hard fat on the *in-vitro* dissolution behaviour (in % of dissolution) over time (in minutes) of soft gelatin capsules. Dissolution tests with Apparatus 2 (paddle), 100 rpm, 900 mL pH 1.2 dissolution medium, 37°C: (A) melting range of 33°C - 40°C, (B) melting range of 40°C - 44 °C.

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

Figure 5 - Influence of the dosage strength in the range 50 mg -150 mg of active substance (compound 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate) on the *in vitro* dissolution behaviour of soft gelatin capsules. Dissolution tests with Apparatus 2 (paddle), 100 rpm, 900 mL pH 1.0 (0.1 M HCl) dissolution medium, 37°C: (A) 50 mg active substance, (B) 75 mg active substance, (C) 100 mg active substance, (D) 125 mg active substance, (E) 150 mg active substance.

Figure 6 - Influence of the dissolution media pH and the presence of surfactants on the *in vitro* dissolution behaviour of 150 mg soft gelatin capsules. Dissolution profile comparison of 150 mg soft gelatin capsules in the dissolution media pH 1.0 and pH 3.0, with and without surfactants. Dissolution tests with Apparatus 2 (paddle), 100 rpm, 900

mL dissolution media in the pH range 1.0 to 6.8, 37°C: (A) pH 1.0, (B) pH 2.0, (C) pH 3.0, (D) pH 4.0, (E) pH 6.8., (F) pH 1.0 and 0.5% Cremophor, (G) pH 1.0 and 0.5% Tween 80, (H) pH 3.0 and 0.5% Tween 80.

5 **Figure 7** - Dissolution curve of different 50 mg soft gelatin capsule batches used in the study of Figure 8, showing a fast and a slow *in vitro* dissolution profile. Dissolution tests with Apparatus 2 (paddle), 100 rpm, 900 mL pH 1.0 (0.1 M HCl) dissolution medium, 37°C: (A) fast, (B) slow.

10 **Figure 8** - Geometric mean plasma concentration – time profiles of formulations 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-monoethanesulphonate with slower (A, 3 x 50 mg soft gelatin capsules) and with faster *in vitro* release (B, 3 x 50 mg soft gelatin capsules) in a human bioavailability study. The plasma
15 concentration refers to the compound 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone.

Figure 9 - Individual and geometric mean dose-normalized maximum plasma
20 concentrations at steady state 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-monoethanesulphonate from three different Phase I trials in cancer patients, after administration of the active substance in a soft gelatin capsule dosage form.

25 **Figure 10** - Individual and geometric mean dose-normalized area under the curve (AUC) values at steady state 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-monoethanesulphonate from three different Phase I trials in cancer
30 patients, after administration of the active substance in a soft gelatin capsule dosage form.

Detailed description of the invention

The methods for measuring the dissolution rate in accordance with the present invention are according to European Pharmacopeia 6.2 and described in the following.

The dissolution tests use Apparatus 2 (paddle) according to European Pharmacopeia 6.2, with a spindle rotation speed of 100 rpm and a dissolution medium without additives of 0.1 M HCl, pH 1.0, at 37° C. The method is adjustable to a change in the medium volume. Further methods include a stirring speed of between 50 and 150 rpm, using Apparatus 1 or 2 according to European Pharmacopeia 6.2, a dissolution medium with a pH of between 1 and 6.8, a volume of between 500 and 2000 ml, optionally using sinkers, optionally in the presence of surfactants and/or enzymes, and optionally in the presence of organic solvents or using common simulated intestinal or gastric fluids. In other conditions, such as when changing the pH of the dissolution medium, as shown in Figure 6, the dissolution rate may be different. Hence, in accordance with the results of Figure 6, the dissolution rate may decrease with an increase of the pH. This may be due to a change in the pH dependent solubility of the active substance. In addition, in the presence of surfactants the dissolution rate may increase. Further variations of the dissolution test conditions, such as temperature, rotation speed, volume or Apparatus may influence the dissolution rate as well.

In accordance with the present invention, dissolution tests with Apparatus 2 (paddle), 100 rpm, 900 mL pH 1.0 (0.1 M HCl) dissolution medium and 37°C, indicate that the lecithin amounts in the formulation are able to increase the dissolution rate, in contrast to the formulation without lecithin (Fig. 2).

Further, in accordance with the present invention, it can be shown that the dissolution behaviour of the drug product is independent of the dosage strength. Fig. 5 shows this for soft gelatin capsule dosage forms.

Furthermore, the dissolution profile comparison of soft gelatin capsules in the dissolution media pH 1.0 and pH 3.0 with and without surfactants indicates that the dissolution of formulations with this active substance may be improved in the presence of surfactants (Fig. 6).

In some instances, the measured dissolution rates with Apparatus 2 (paddle), 100 rpm, 900 mL pH 1.0 (0.1 M HCl) dissolution medium and 37°C, may show a significant difference in the dissolution behaviour of different batches of soft gelatin capsule pharmaceutical dosage forms. This is shown in Figure 7, for two different batches used in a Phase I human bioavailability study (Figure 8). As can be seen, for the measured values up to 60 minutes release time, batch A shows a faster release than batch B. However, this difference between the dissolution profile of different batches up to 60 minutes drug release observed with 100 rpm have no relevance on the *in vivo* pharmacokinetic behaviour of the active substance based on an immediate release formulation, as can be seen in Figure 8.

In the Phase I study (see Figure 9), the plasma concentrations of the active substance were measurable in a few subjects already 0.5 hours after drug administration and in most subjects one hour after drug administration. The plasma concentrations of the active substance increased up to about 2-4 hours after administration of the capsules to about 9 ng/mL (gMean value = geometric mean value) at a given dose of 150 mg to healthy subjects. Some subjects showed a second increase or a plateau in plasma concentrations of the active substance at about 4-6 hours. Afterwards the plasma concentration decreased in an at least bi-exponential manner. The plasma concentrations of the active substance were about 15% of the maximum plasma concentration 24 hours after administration and about 7-8% 48 hours after administration. About 2/3 of the subjects had measurable plasma concentrations of the active substance 48 h after drug administration. The variability of the plasma concentrations of the active substance at the different time points was high up to 2 hours (gCV: 100-250%) but moderate at later time points (gCV: 30-45%).

So far, the plasma concentrations of the active substance displayed high inter-patient variability in PK parameters in all trials, which prevented a formal statistical testing of dose-proportionality. However, in three Phase I trials in cancer patients with various advanced solid tumors there was no sign for a deviation from a dose proportional increase in AUC and C_{max} of the active substance observed through visual inspection neither after single dose nor at steady state for once and twice daily dosing (Figures 9 and 10). As a consequence, in cancer patients gMean $C_{max,ss}$ and $AUC_{\tau,ss}$ of the active substance increased in a dose-proportional manner after single dose and at steady state,

for qd and bid dosing. There was no deviation from dose-proportionality observed for drug plasma concentrations measured before drug administration at steady state ($C_{pre,ss}$) in cancer patients in various clinical trials, found through visual inspection.

- 5 In addition, in two Phase 2 trials of monotherapy with the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate administered as soft gelatin capsule dosage form in patients with non small-cell lung cancer (NSCLC) or hormone refractory prostate cancer (HRPC), there was no obvious deviation from a
- 10 dose proportional increase in pre-dose plasma concentrations of the active substance of both dose groups tested (150 and 250 mg twice daily of the active substance) at steady state.

- Suitable preparations for the pharmaceutical dosage form in accordance with the present
- 15 invention include for example tablets, capsules, or oral solutions, elixirs, emulsions, pellets, powders or granules. The proportion of the pharmaceutically active compound/active substance, i.e. 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate, should be in the range from 0.01 to 90 wt.-%,
- 20 preferably 0.1 to 50 wt.-% of the composition as a whole, i.e. in amounts which are sufficient to achieve the dosage necessary to achieve a therapeutic effect. If necessary the doses specified may be given several times a day.

- Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance with
- 25 known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as maize starch or alginic acid, binders such as starch or gelatin, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

- 30 Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the

tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

Syrups or elixirs containing the active substance according to the invention, i.e. 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate, may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

Capsules containing the active substance in accordance with the present invention, i.e. 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate, may for example be prepared by mixing the active substance with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatin capsules.

Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils (e.g. groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose) emulsifiers (e.g. lignin, spent sulphite liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

For oral administration the tablets may of course contain, apart from the abovementioned carriers, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate together with various additives such as starch, preferably potato starch, gelatin and the like. Moreover, lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc may be used at the same time for the tableting process. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the excipients mentioned above.

34

The dosage for oral administration for humans is from 5 - 1000 mg per administration, preferably between 25 and 300 mg per administration, with one or more administrations per day.

5

However, it may sometimes be necessary to depart from the amounts specified, depending on the body weight, the route of administration, the individual response to the active substance, the nature of its formulation and the time or interval over which the active substance is administered. Thus, in some cases it may be sufficient to use less than the minimum dose given above, whereas in other cases the upper limit may have to be exceeded. When administering large amounts it may be advisable to divide them up into a number of smaller doses spread over the day.

10

The following further examples of pharmaceutical dosage forms illustrate the present invention without restricting its scope.

15

Active ingredients/substances or active moieties may be conveniently administered in liquid form either in a lipophilic or hydrophilic carrier system, either as a solution or a suspension, mixed with a single carrier excipient or mixed with a complex carrier medium made up of several components. Encapsulation of such liquid formulations in capsules, either soft(gelatin) or hard(gelatin-)capsules potentially offers a very convenient way of administering such pharmacologically active substances.

20

Solutions

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

30

The carrier medium may be designed to spontaneously form an emulsion or microemulsion in the stomach thereby facilitating absorption of the pharmacologically

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

Suspensions

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

Lipophilic Carrier Systems

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

36

Tablette, 2002, 2nd ed., ECV, Aulendorf, p. 267f). Hence, viscosity of liquid systems is a crucial parameter and has to be carefully adjusted to ensure adequate drug release.

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

Assessment of quality

10 The performance of a formulation may be assessed by measuring its relative bioavailability, i.e. comparing its bioavailability with the bioavailability of an aqueous solution of the active substance. Thus, (lipid) suspensions may also show satisfactory exposure of the patient due to the adequate solubility of the active substance within physiological conditions.

15 In other respects, if an increase of the drug release of the drug product in the presence of surfactants is observed, it can be expected that the drug release of the drug product is improved as well under *in vivo* conditions when tensides out of the gastrointestinal tract are present.

20 A soft gelatin capsule including a liquid formulation comprising a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate in medium chain triglycerides, hard fat and lecithin, meets the adequate bioavailability requirements for the desired dosage range tailored to treatment with the drug substance 25 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate. This liquid formulation consists of a lipid suspension of the active substance. This formulation further meets the specific immediate release profile range providing an appropriate plasma concentration-time profile of the active principle which is the aim of 30 the present invention.

An advantage of such soft gelatin capsule containing a lipid suspension is that the water uptake into the formulation is very unlikely. The dosage form is divided into three

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

Furthermore, studies have shown that there is no relevant mass increase or sticking problem for the capsules in accordance with the present invention when stored in tight packaging materials below 30°C. Thus, recommended packaging for such capsules are, for example, glass containers or flexible/hard plastic containers (e.g. HDPE bottles), aluminium blisters (e.g. alu/alu blisters), plastic blisters (e.g. PVC, PVDC or Aclar®) optionally with an over-packaging of an aluminium pouch, or an aluminium pouch or double poly bag.

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

The above-mentioned lipid suspension formulation of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate comprises a

viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate in a lipid carrier, a thickener and a glidant/solubilizing agent.

- 5 The amount of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate is preferably comprised within the range of 1 to 90 weight% of the lipid suspension formulation, most preferably within 10 and 50 %.
- 10 To avoid the above-mentioned physical stability issues, such as re-crystallization or particle-growth, the active substance must be either completely insoluble or dissolved in the carrier. A solubility screening of lipophilic hydrophilic and amphiphilic excipients and mixtures revealed various potential carriers for formulating the above-mentioned lipid suspension.
- 15 Thus, suitable carriers or carrier components for the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate are acetylated monoglycerides, corn oil glycerides, ethyl oleate, glycerol mono/dioleate, glycerol
- 20 monolinolate, macrogolglycerol caprylocaprate, macrogolglycerol linoleate, medium chain partial glycerides, medium chain triglycerides, caprylic-capric triglycerides, caprylic/capric/linoleic triglycerides, caprylic/capric/succinic triglycerides, propylene glycol dicaprylate/dicaprate, oleic acid polyoxyl castor oil, polyoxyl hydrogenated castor oil, propylene glycol monocaprylate, propylene glycol monolaurate, refined
- 25 animal derived oil, refined soybean oil, refined vegetable oil, sorbitan monostearate, triacetin, triethyl citrate, or mixtures thereof.

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

In the above-mentioned lipid suspension formulation, the most preferred lipid carrier is medium chain triglycerides. It is comprised within the range of 1 to 90 weight% of the

lipid suspension formulation, preferably within 10 and 70 %. Suitable medium chain triglycerides may be the commercial product Miglyol 812[®], Miglyol 810[®], Miglyol 818[®], Miglyol 829[®] or Miglyol 840[®].

- 5 A thickener adjusts the viscosity of the suspension. It stabilizes the suspension system, ensures optimal processing and guarantees an adequate capsule quality, especially as far as content uniformity or dissolution behaviour are concerned. Suitable thickeners to be used for the above-mentioned suspension formulation are oleogel forming excipients, such as Colloidal Silica or Bentonit, or lipophilic or amphiphilic excipients of high
- 10 viscosity, such as bees wax, glycerol monostearate, hydrogenated vegetable oil, partially hydrogenated vegetable oil or hard fats.

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

- Lecithin is a common excipient for carrier-systems in soft gelatin capsules. It is used as a glidant of the highly concentrated suspension during encapsulation, prevents blocking of ducts and pumps and ensures high mass uniformity of the encapsulated formulation.
- 25 Furthermore Lecithin acts as a surfactant, which may improve distribution of the formulation-droplets during *in-vitro* dissolution testing (compare Fig. 2) as well as *in-vivo* for drug resorption. Furthermore it may also improve wetting of the active substance crystals. Suitable lecithin may be the commercial product Topcithin[®].
- 30 Lecithin, up to a certain content, is useful to improve the dissolution behaviour of the finished capsules. Exceeding amounts do not show an additional benefit during *in-vitro* dissolution testing, as shown in Figure 2.

In the above-mentioned lipid suspension formulation,, the amount of lecithin is comprised within the range of 0.1 to 10 weight% of the lipid suspension formulation, most preferably within 0.25 and 2.5 %.

5 Alternatively, the lipid suspension formulation of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate comprises a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-
10 monoethanesulphonate in medium chain triglycerides, hard fat, lecithin and one or more macrogolglycerols, such as for example macrogolglycerol-hydroxystearate (traded for example under the name Eumulgin[®] HRE 40 PH) or macrogolglycerol-ricinoleate (also known as polyoxyl castor oil and traded for example under the name Cremophor[®] EL, Cremophor[®] RH40 or Eumulgin[®] RO 35 PH).

15

In the above-mentioned lipid suspension formulation, the amount of macrogolglycerol(s) is comprised within the range of 0.1 to 50 weight% of the lipid suspension formulation, most preferably within 0.3 and 10 %.

20 Three carrier systems (the hydrophilic P3, lipophilic P1 and lipophilic with surfactants P2 semi-solid suspension formulations described in the foregoing) were tested for bioavailability in non-clinical studies and all of them were identified to be suitable options for an oral dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-
25 methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate.

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

Hence, Figure 4 shows the results of a comparison of the absolute bioavailability (BA in %) tested in the rat over 24 hours for the aqueous solution (S) versus different carrier systems (P1, P2 and P3) of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-

5 methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate. The experiment is described in the following.

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

10

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

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

The semi-solid suspensions are filled in hard gelatin capsules (Capsugel, no. Y0303490). Each capsule contains approximately 15 to 20 mg of the formulation.

15 The capsules are applied to the rats with a special device similar to gavage. For comparison an aqueous solution containing 0.5 % Natrosol 250 HX is applied via gavage. For calculation of the absolute bioavailability an additional group of rats is dosed intravenously with the compound dissolved in 5% glucose solution (aqueous solution (S)). 5 male Han Wistar rats (strain: CrI:GLX(Br)Han:WI) are used per group.

20 Blood sampling times were 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h post dose and plasma was analysed by a validated HPLC/MS/MS method. From the plasma level time curves

areas under the curve (AUC) were calculated by linear trapezoidal rule. Dose normalised AUCs of the oral formulation are divided by dose normalised AUCs of the intravenous formulation for the calculation of the absolute bioavailability. As can be seen from the results of the experiment shown in Figure 4, the bioavailability is similar for the aqueous solution (S: 11%) and the different carrier systems of active substance (P1: 14%, P2: 10% and P3: 10%), however the inter-individual variation (standard deviation of bioavailability) is smaller for the aqueous solution (S) and the carrier system (P1) when compared to the carrier systems (P2) and (P3) (2.8 and 4.1 versus 7.4 and 7.1), indicating a practically complete relative bioavailability for the tested formulations (P1, P2 and P3) versus the solution (S) but a higher variation in the carrier systems (P2) and (P3).

The lipid suspension formulation as hereinbefore described may be part of a capsule pharmaceutical dosage form consisting of a capsule shell and a capsule formulation (or capsule filling), in which the capsule formulation (or capsule filling) comprises the lipid suspension formulation as hereinbefore described. The capsule pharmaceutical dosage form may be a soft gelatin capsule, a hard gelatin capsule, or an hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) capsule, a polyvinyl alcohol polymer capsule or a pullulan capsule.

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

Preferably, the capsule is a soft gelatin capsule consisting of a capsule shell comprising gelatin, one or more plasticizing agents and optionally further auxiliary materials, and a capsule formulation (or capsule filling), characterized in that the capsule formulation (or capsule filling) comprises the lipid suspension formulation as hereinbefore described.

The capsule pharmaceutical dosage form, and especially the soft gelatin capsules, may be stored in suitable glass containers or in flexible/hard plastic containers, preferably non-PVC materials based, or in plastic (e.g. PVC, PVDC or Aclar®) blisters optionally with an over-packaging of aluminium (aluminium pouch), or in aluminium blisters consisting of e.g a bottom foil of PA/Al/PVC and an aluminium lidding foil, the later

providing the highest water protection. Hence, the containers may be designed so as to provide particular protection for the capsule pharmaceutical dosage form, and especially the soft gelatin capsules, e.g. to protect them from light, oxygen or water. Flexible plastic containers may contain additional protection, e.g. in the form of an additional aluminium packaging.

The capsule pharmaceutical 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 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.

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.

Alternatively, the lipid suspension formulation may be prepared in accordance with the procedure described in Example 10.

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

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

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

5 **Example 1**

Lipid based carrier system

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

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

10 **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

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

15 **Example 3**

Hydrophilic carrier system

Ingredients	[%]*
Active Substance	31.75

45

Glycerol 85%	3.17
Purified Water	4.76
Macrogol 600	58.10
Macrogol 4000	2.22

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

Example 4

Soft gelatin capsule containing 50 mg of active substance

5

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

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

46

Example 4a

Soft gelatin capsule containing 75 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	90.3	90.3	90.3
Triglycerides, Medium-chain	Carrier	61.425	80.55	80.1
Hard fat	Thickener	57.375	38.25	38.25
Lecithin	Wetting agent / Glidant	0.9	0.9	1.35
Gelatin	Film- former	107.11	107.11	107.11
Glycerol 85%	Plasticizer	46.84	46.84	46.84
Titanium dioxide	Colorant	0.35	0.35	0.35
Iron oxide A	Colorant	0.058	0.058	0.058
Iron oxide B	Colorant	0.16	0.16	0.16
Total Capsule Weight		364.518	364.518	364.518

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

47

Example 5

Soft gelatin capsule containing 100 mg of active substance

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

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

48

Example 6

Soft gelatin capsule containing 125 mg of active substance

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

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

49

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

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

50

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

Example 9

Packaging materials for the packaging of the soft gelatin capsules of above examples 4

10 to 8 may be glass containers, flexible/hard plastic containers or PVC/PVDC blisters, optionally within an aluminium pouch, or alu/alu blisters.

Example 10

51

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.

- 5 a: Hard fat and parts of Medium-chain triglycerides are pre-mixed in the processing unit. Subsequently lecithin, the rest of medium-chain triglycerides and the active substance are added. The suspension is mixed, homogenized, de-aerated and finally sieved to produce the formulation (Fillmix).
- b. The gelatin basic mass components (glycerol, water and gelatin) are mixed and dissolved at elevated temperature. Then, the corresponding colours are added
10 and mixed, producing the Coloured Gelatin Mass.
- c. After adjustment of the encapsulation machine, Fillmix and Coloured Gelatin 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.
- 15 d. The initial drying is carried out using a rotary dryer. For the final drying step, capsules are placed on trays. Drying is performed at 15 – 26°C and low relative humidity.
- e. After 100% visual inspection of the capsules for separation of deformed or leaking capsules, the capsules are size sorted.
- 20 f. Finally, the capsules are imprinted, using an Offset printing technology or an Ink-jet printing technology. Alternatively, the capsule imprint can be made using the Ribbon printing technology, a technology in which the gelatin bands are imprinted prior to the encapsulation step c.

25 **Example 11**

The table below shows alternative pharmaceutical compositions according to the invention. D, E and F are tablets, G can be compressed to form tablets after hot melt-granulation of the active substance in a heated/ cooled high-shear mixer together with
30 Microcrystalline cellulose an Macrogol 6000. After further mixing steps of the obtained granules with the other excipients, tablets are produced on a conventional tablet press. Alternatively it can be directly dispensed as oral granules into sachets.

82

Tablet D and F may be produced by direct blending of the components and subsequent compression on a conventional tablet press. Alternatively it can be extruded to pellets and filled into a hard capsule.

Tablet E may be produced by wet granulation of the drug substance together with Lactose monohydrate and Microcrystalline cellulose by an aqueous solution of Copovidone. After further blending steps with Crospovidone, Colloidal silica and Magnesium stearate, the tablets are compressed on a conventional tablet press.

Exemplary composition of further solid oral formulations

Formulation	D	E	F	G	H	I
Active Substance	180.6 mg	150.5 mg	120.4 mg	150.5 mg	60.2 mg	60.2 mg
Sorbitol	-	-	-	-	-	125.0 mg
Lactose monohydrate	50.0 mg	125.0 mg	-	-	-	-
Microcrystalline cellulose	-	20.0 mg	150.0 mg	80.0 mg	-	20.0 mg
Calcium phopspate	30.0 mg	-	150.0 mg	-	-	-
Soybean Oil	-	-	-	-	145.0 mg	-
Macrogol 6000	-	-	-	80.0 mg	-	-
Copovidone	2.0 mg	10.0 mg	-	-	-	-
Sodium starch glycolate	5.0 mg	-	-	-	-	-
Crospovidone	-	5.0 mg	5.0 mg	-	-	5.0 mg
Cremophor RH 40	-	-	-	-	20.0 mg	-
Colloidal silica	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	-	10.0 mg	1.0 mg
Solid flavour	-	-	-	5.0 mg	-	4.0 mg
Magnesium stearate	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg	-	-	-
Total	272.6 mg	315.5 mg	430.4 mg	315.5 mg	235.2 mg	215.2 mg

Formulation H is prepared as a liquid fillmix of suspended active. After homogenization it is filled either in hard or soft gelatin capsules. Formulation I is an oral powder.

53

Claims

1. Pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-
5 methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate, which delivers an immediate
release profile in which not less than 70% (Q65%) of the active substance is dissolved
in 60 minutes *in vitro* under the following *in vitro* dissolution conditions according to
European Pharmacopeia 6.2: Apparatus 2 (paddle), dissolution medium with 0.1 M HCl
(pH 1) and stirring speed of 50 to 150 rpm, at a temperature of 37°C.
- 10 2. Pharmaceutical dosage form according to claim 1, which delivers an immediate
release profile in which not less than 75% (Q 70%) of the active substance is dissolved
in 60 minutes *in vitro*
- 15 3. Pharmaceutical dosage form according to claim 1, which delivers an immediate
release profile in which not less than 85% (Q 80%) of the active substance is dissolved
in 60 minutes *in vitro*.
4. Pharmaceutical dosage form according to claim 1, which delivers an immediate
20 release profile in which not less than 85% (Q 80%) of the active substance is dissolved
in 45 minutes *in vitro*.
5. Pharmaceutical dosage form according to claim 1, which delivers an immediate
release profile in which not less than 85% (Q 80%) of the active substance is dissolved
25 in 30 minutes *in vitro*.
6. Pharmaceutical dosage form according to any one of claims 1, to 5, which
exhibits comparable *in vitro* dissolution profiles independent from a dosage strength of
5 to 1000 mg of the active substance.
- 30 7. Pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-
piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-
methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate, which delivers an immediate

54

release profile in which the maximum concentration of the analyte/active substance in plasma at steady state ($C_{\max,ss}$) increases in a dose-proportional manner.

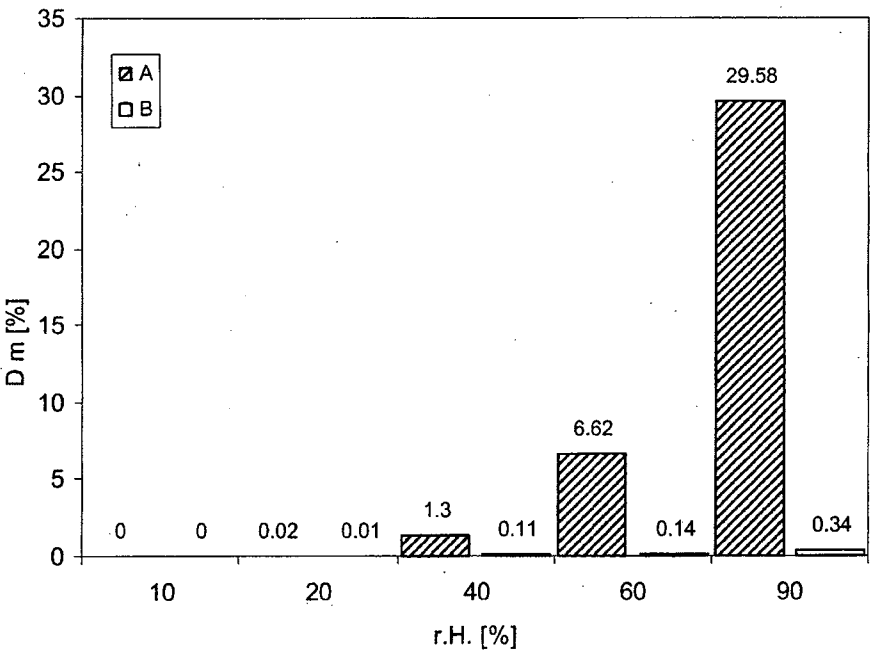
8. Pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-
5 piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate, which delivers an immediate release profile in which the area under the plasma concentration-time curve of the analyte/active substance in plasma at steady state over a dosing interval τ ($AUC_{\tau,ss}$) increases in a dose-proportional manner.
10
9. Pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-
piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate, which delivers an immediate release profile characterized in that it reaches a maximum plasma concentration in the
15 blood of a human subject within less than between 0.75 and 6 hours.
10. Pharmaceutical dosage form of the active substance 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-
piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate, which delivers an immediate
20 release profile wherein the maximum plasma concentration in the plasma of human subjects is at least within a range of 4 ng/ml and 32 ng/ml, with a geometric mean value of 14 ng/ml, if a dosage form comprising 150 mg (3 times 50 mg) of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate has been
25 administered.
11. Pharmaceutical dosage form according to any one of claims 1 to 10, wherein it is an orally deliverable dosage form.
- 30 12. Pharmaceutical dosage form according to any one of claims 1 to 10, wherein it is in the form of a tablet, capsule, oral solution, elixir, emulsion, pellets, powder or granules.

SS

13. Pharmaceutical dosage form according to any one of claims 1 to 10, which comprises a suspension of the active substance.
14. Pharmaceutical dosage form according to claim 13, in which the suspension of
5 the active substance is a viscous suspension of 3-Z-[1-(4-(N-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate comprising a carrier and a thickener.
15. Pharmaceutical dosage form according to any one of claims 1 to 14 for use as
10 medicament.
16. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 14, comprising the active substance in an amount of 0.01 to 90 wt.-% of the composition.
- 15 17. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 14, comprising dose-range values of between 5 to 1000 mg of the active substance.
18. Pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 14 which is used in a body-weight-independent (BWI) dosing.
20
19. Process for the treatment and/or prevention of a disease or condition selected from oncological diseases, immunologic diseases or pathological conditions involving an immunologic component, and fibrotic diseases, characterised in that an effective amount of a pharmaceutical dosage form according to any of claims 1 to 17 is
25 administered orally to a patient once or several times daily.

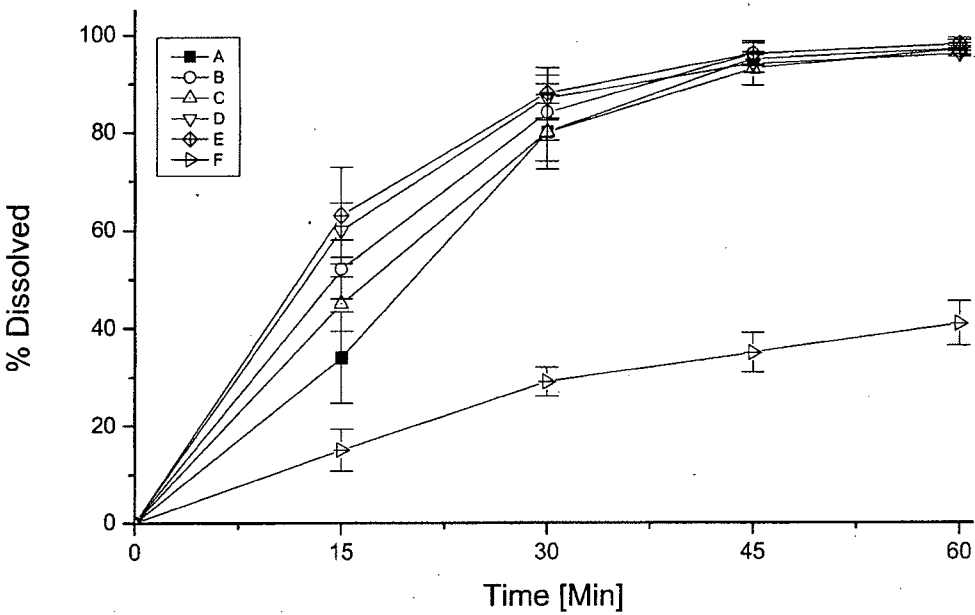
56

Figure 1



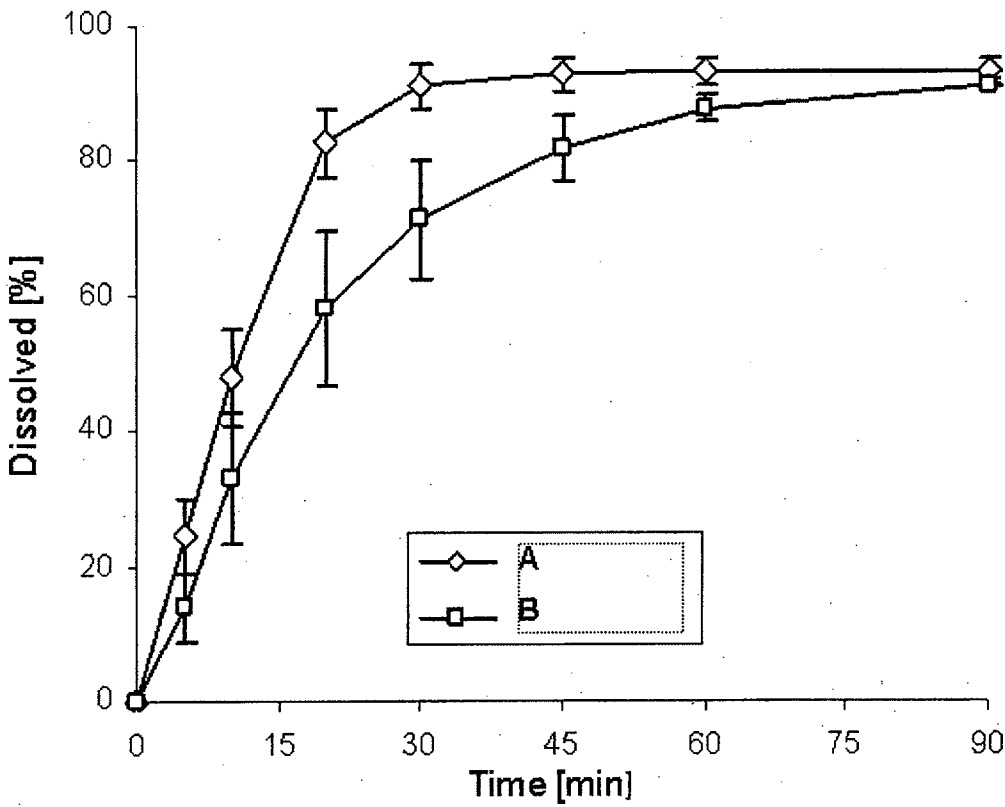
57

Figure 2



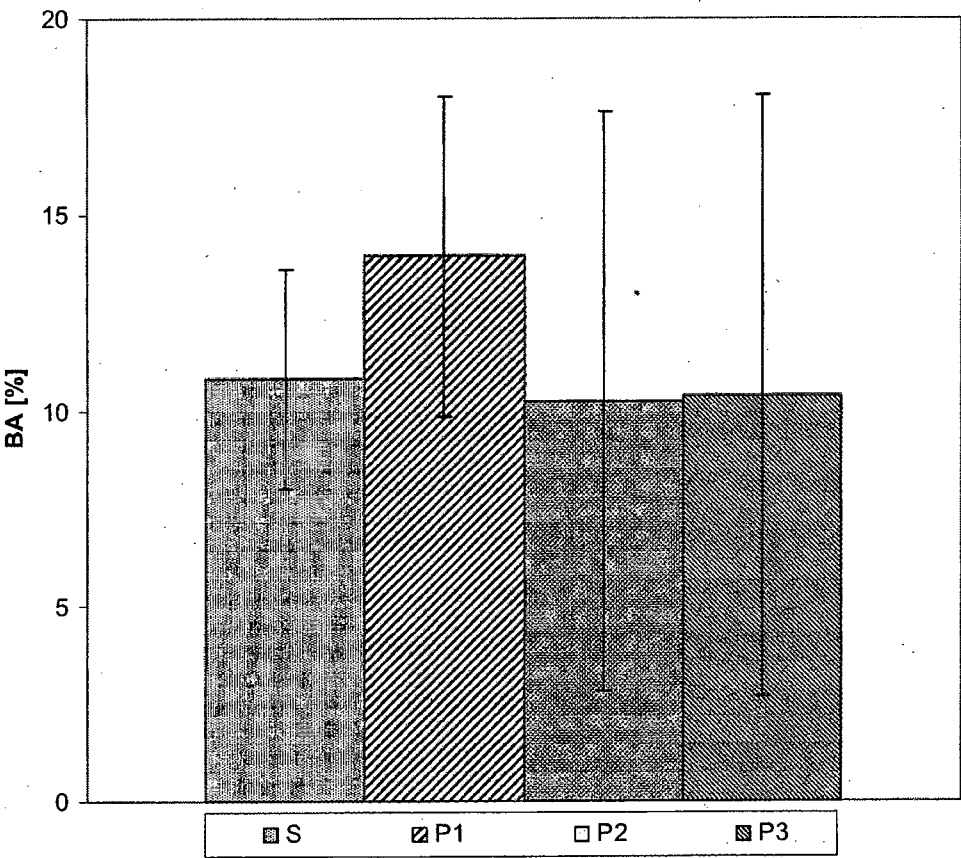
58

Figure 3



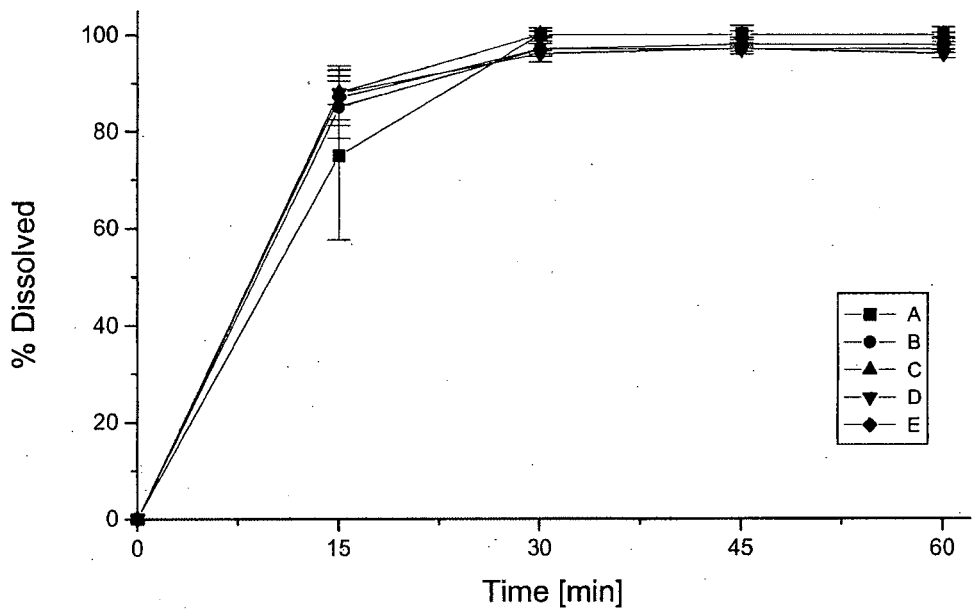
59

Figure 4



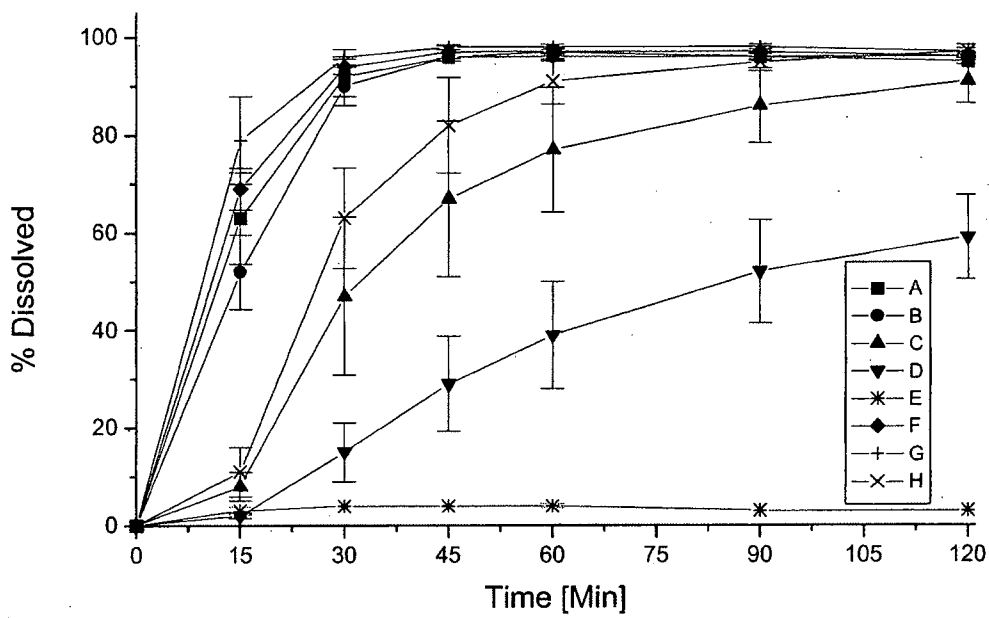
60

Figure 5



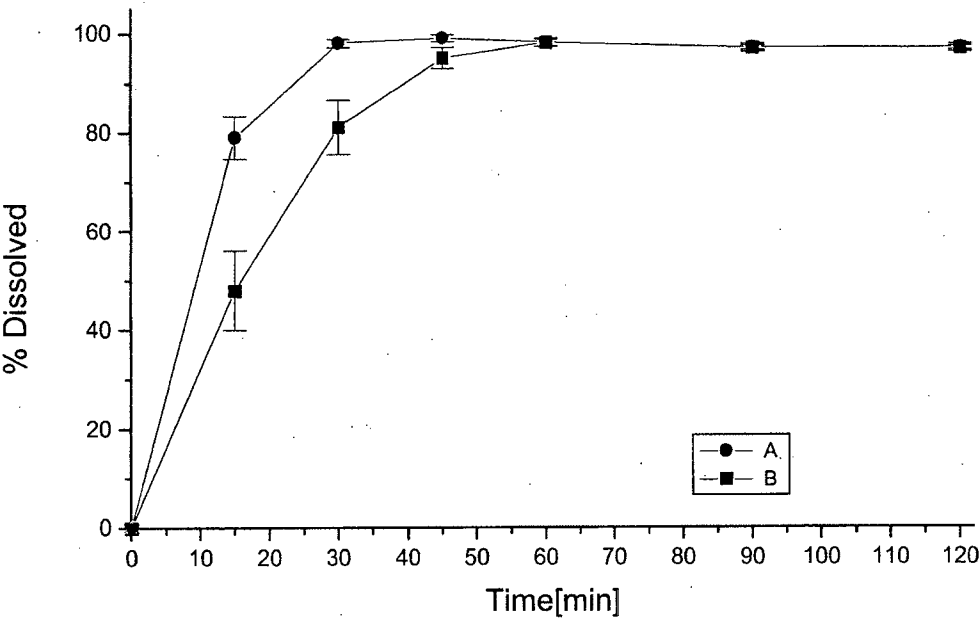
61

Figure 6



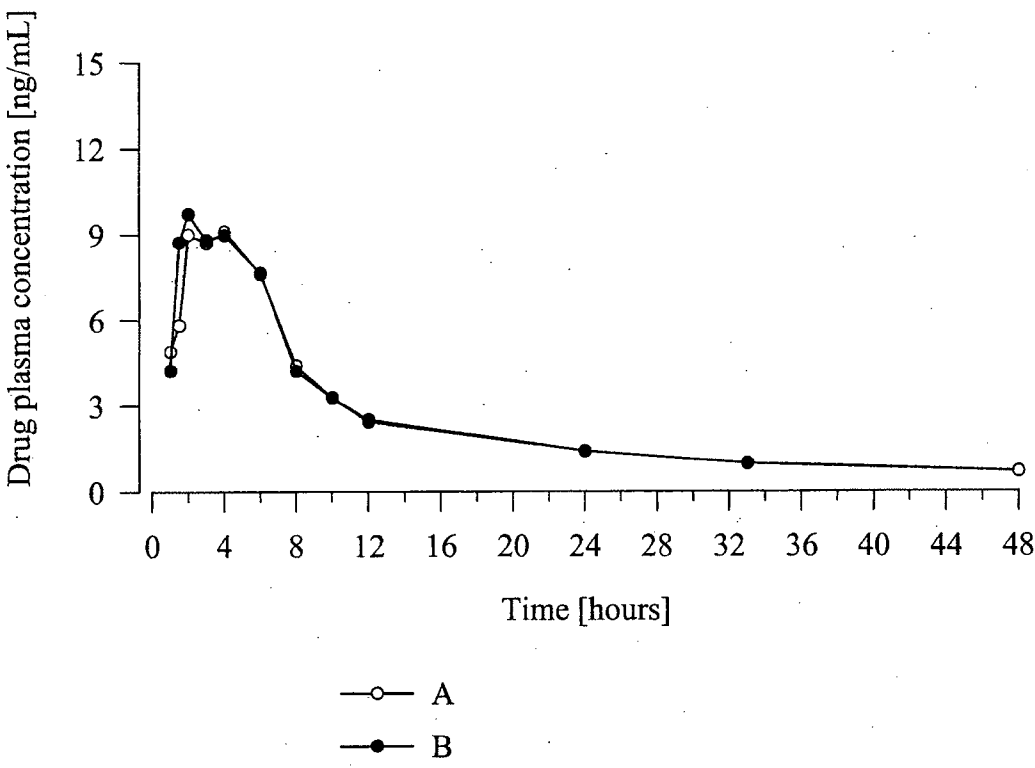
62

Figure 7



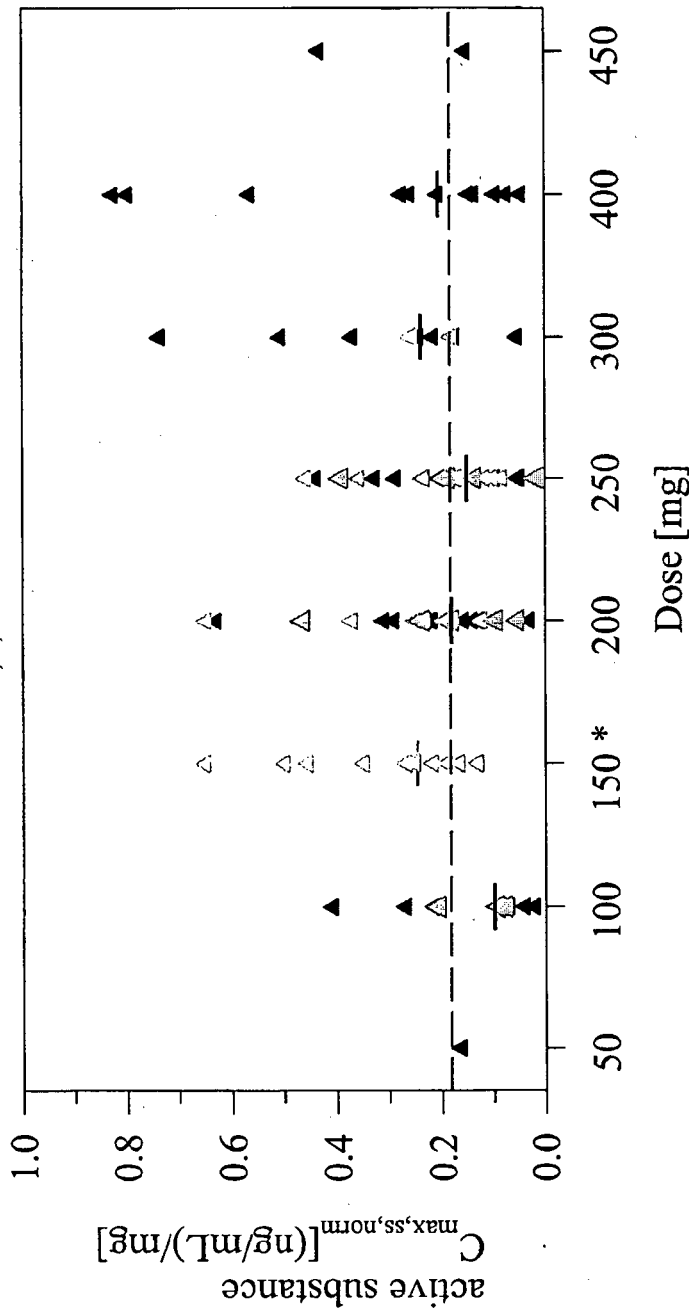
63

Figure 8



64

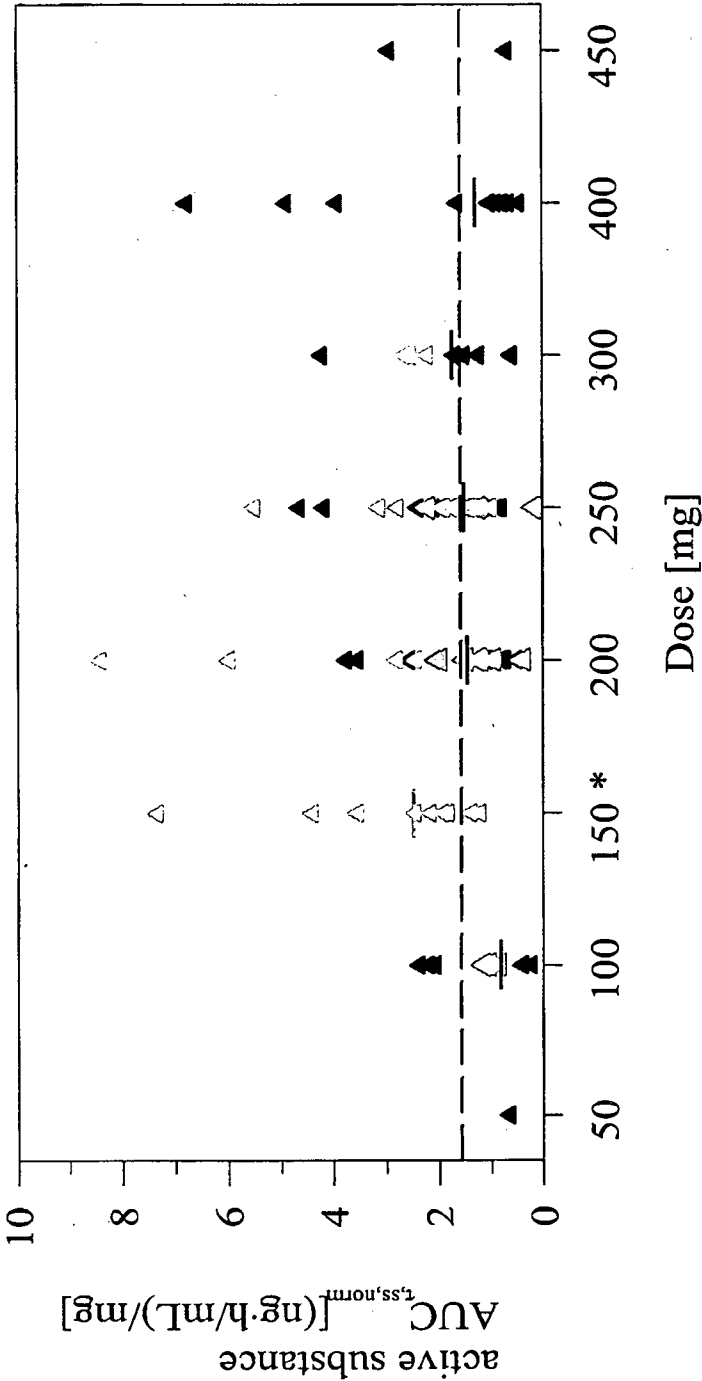
Figure 9
 $C_{\max,ss, \text{norm}}$ at steady state



- ▲ Individual data $C_{\max,ss}$ at steady state study 1, once daily (N=1/1/8/3/6)
 - △ Individual data $C_{\max,ss}$ at steady state study 1, twice daily (N=12(6+6)/6/11/3)
 - ▲ Individual data $C_{\max,ss}$ at steady state study 2 (N=3/6/4)
 - ▲ Individual data $C_{\max,ss}$ at steady state study 3 (N=6/6/8/5/11/2)
- * : from the dose groups 2* 150 mg and 150 + 200 mg
- gMean (N=12)
- gMean (N=11)
- gMean all (N=10/26/29/11)
- Overall gMean (N=101)

65

Figure 10
 $AUC_{\tau_{ss},norm}$ at steady state



- ▲ Individual data $AUC_{\tau_{ss}}$ at steady state study 1, once daily (N=1/1/8/3/5) gMean (N=10)
 - △ Individual data $AUC_{\tau_{ss}}$ at steady state study 1, twice daily (N=10(4+6)/6/10/3)
 - Individual data $AUC_{\tau_{ss}}$ at steady state study 2 (N=3/6/4)
 - Individual data $AUC_{\tau_{ss}}$ at steady state study 3 (N=4/5/8/2/11/2) gMean (N=11)
- * : from the dose groups 2* 150 mg and 150 + 200 mg
- gMean all (N=7/24/27/8)
- Overall gMean (N=91)

Forma de dosificación farmacéutica para la liberación inmediata de un derivado de indolinona

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que
5 suministra un perfil de liberación inmediata que contiene la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.

Antecedentes de la invención

10

La velocidad y extensión a la que el ingrediente activo o resto activo es absorbido desde una forma de dosificación farmacéutica y queda disponible en el sitio de acción se define como biodisponibilidad (Chen, M. L. et al. , Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview, Pharm. Res. 2001, 18, 1645–1648).

15

No obstante, raras veces es posible medir el fármaco en el sitio de acción. Por tanto, la biodisponibilidad se valora en base a las concentraciones de fármaco en la circulación general. La exposición sistémica se determina midiendo las concentraciones en sangre o plasma del fármaco activo a numerosos puntos de tiempo después de la administración del fármaco y calculando el área bajo la curva de concentración - tiempo (AUC). Los perfiles de concentración - tiempo de fármaco en sangre/plasma se ven
20 afectados por la dinámica de la disolución, solubilidad, absorción, metabolismo, distribución y eliminación.

20

La absorción de fármaco desde una forma de dosificación sólida después de la administración depende de la liberación del principio activo desde el medicamento, la
25 disolución o solubilización del fármaco en condiciones fisiológicas, además de su permeabilidad a través de la pared del intestino del tracto gastrointestinal. Una velocidad de disolución mayor de una formulación incrementa por lo general la liberación de la forma de dosificación hasta un grado máximo, que es un requisito previo para una adecuada biodisponibilidad de un ingrediente o resto activo. Debido a la
30 naturaleza crítica de esta etapa, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción de concentraciones plasmáticas *in vivo* y por tanto de la biodisponibilidad. (Guía para la Industria, Pruebas de Disolución de Formas de Dosificación Oral Sólidas de Liberación Inmediata, Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Agencia Americana de Alimentación y Medicamentos, Centro de Evaluación e
35 Investigación de Fármacos (CDER), Agosto 1997). Una diferencia *in vivo* observada en la velocidad y grado de absorción de un fármaco depende de la velocidad de disolución del fármaco *in vivo*. (Amidon, G. L. et al., A Theoretical Basis For a Biopharmaceutics

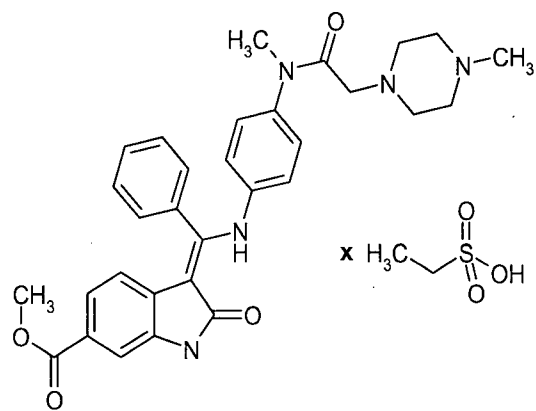
Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, Pharmaceutical Research, 12: 413-420 (1995)).

En base a esta consideración general, para valorar la calidad de un medicamento se usan ensayos de disolución *in vitro* para formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata, tales como comprimidos y cápsulas. Un producto de liberación inmediata permite que el ingrediente activo se disuelva en el tracto gastrointestinal, sin provocar ningún retraso o prolongación indeseada de la disolución o absorción del fármaco. Los requisitos para el ensayo de disolución de productos de liberación inmediata se centran en la Guía para la Industria (CDER 1997) Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata (CDER 1997); Formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata - Aumento de escala y cambios posteriores a la aprobación, Guía ICH Q6A, Especificaciones: Procedimientos de ensayo y criterios de aceptación para nuevos principios activos y nuevos medicamentos. Los procedimientos de ensayo de disolución empleados de forma más común que se describen en la Farmacopea Europea 6.2 (6ª edición) son el procedimiento de cesta (Aparato 1) y el procedimiento de paletas (Aparato 2). Los procedimientos descritos son sencillos, robustos, bien normalizados y se usan en todo el mundo. Estos son suficientemente flexibles para permitir el ensayo de disolución para una diversidad de medicamentos. Consistente con las normas reguladoras establecidas (por ejemplo, Farmacopea Europea 6.2, 6ª edición), los siguientes parámetros que influyen en el comportamiento de disolución pueden ser, por ejemplo, relevantes para seleccionar las condiciones de ensayo de disolución *in vitro* apropiadas para un producto oral sólido de liberación inmediata: Aparato, velocidad de agitación, medio de disolución y temperatura.

3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato es una sustancia innovadora que tiene propiedades farmacológicas valiosas, en especial para el tratamiento de enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos asociados con un componente inmunológico o enfermedades fibróticas.

La estructura química de esta sustancia se representa a continuación como la Fórmula (I).

fórmula (I)



5 Esta sustancia se describe como base en el documento WO 01/27081, como la
 forma de sal monoetanosulfonato en el documento WO 2004/013099, para su uso en el
 tratamiento de enfermedades inmunológicas o estados patológicos asociados con un
 componente inmunológico en el documento WO 2004/017948, para su uso en el
 tratamiento de enfermedades oncológicas en el documento WO 2004/096224, para su
 10 uso en el tratamiento de enfermedades fibróticas en el documento WO 2006/067165 y
 como otras formas salinas en el documento WO 2007/141283.

El objetivo de la presente invención es obtener para el principio activo anterior
 una forma de dosificación farmacéutica que cumpla los requerimientos de
 biodisponibilidad adecuados para el intervalo de dosificación objetivo deseado y que
 15 además esté caracterizada por un intervalo de perfil de liberación inmediata específico
 que proporcione un perfil de concentración-tiempo en plasma apropiado del principio
 activo. Tales características del perfil de liberación específico no se conocen de la
 técnica anterior para este principio activo.

20 Sumario de la invención

Un primer objeto de la presente invención es una forma de dosificación
 farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-
 metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolino-
 25 na-monoetanosulfonato que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no
 menos del 70% (Q65%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos *in vitro* en las
 siguientes condiciones de disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea
 6.2: Aparato 2 (paletas), medio de disolución con HCl 0,1 M (pH 1) y velocidad de
 agitación de 50 a 150 rpm, a una temperatura de 37°C.

30 Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación

farmacéutica que, en las condiciones anteriores, suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 75% (Q 70%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos *in vitro*.

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica que, en las condiciones anteriores, suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos *in vitro*, preferentemente no menos de 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en 45 minutos *in vitro*, lo más preferentemente no menos de 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en 30 minutos *in vitro*.

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma farmacéutica que en las condiciones anteriores, presenta perfiles de disolución *in vitro* comparables independientes de la potencia farmacológica a partir de una dosificación de 5 a 1000 mg de la sustancia activa, preferentemente de 25 a 300 mg de la sustancia activa.

Otro objeto de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que suministra un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima del analito/principio activo en plasma en estado estacionario ($C_{\max,ee}$) aumenta de una forma proporcional a la dosis, preferentemente cuando el intervalo de dosis del principio activo varía de 50 a 300 mg.

Otro objeto de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que suministra un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima normalizada para la dosis del analito/principio activo en plasma en estado estacionario ($C_{\max,ee, norm}$) es similar para diferentes dosis, preferentemente cuando el intervalo de dosis del principio activo varía de 50 a 300 mg.

Otro objeto de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que suministra un perfil de liberación inmediata en el que el área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo del analito/principio activo en plasma en estado estacionario a lo largo de un intervalo de dosificación τ ($AUC_{\tau,ee}$) aumenta de una forma proporcional a la dosis, preferentemente cuando el intervalo de dosis del principio activo varía de 50 a 300 mg.

Otro objeto de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-

70

amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que suministra un perfil de liberación inmediata en el que el área normalizada para la dosis bajo la curva de concentración en plasma - tiempo del analito/principio activo en plasma en estado estacionario sobre un intervalo de dosificación τ ($AUC_{\tau,ee, nomr}$) es similar para diferentes dosis, preferentemente cuando el intervalo de dosis del principio activo varía de 50 a 300 mg.

Otro objeto de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que suministra un perfil de liberación inmediata, caracterizado porque la sustancia activa alcanza una concentración plasmática máxima en la sangre de un sujeto humano en menos de entre 0,75 y 6 horas, preferentemente con un valor de la mediana de 2 horas.

Otro objeto de la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que suministra un perfil de liberación inmediata, en el que la concentración plasmática máxima en el plasma de sujetos humanos está al menos dentro de un intervalo de 4 ng/ml a 32 ng/ml, con un valor medio geométrico de 14 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 150 mg (3 veces 50 mg) de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica, en la que ésta es una forma de dosificación administrable por vía oral.

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica que está en forma de un comprimido, cápsula, solución oral, elixir, emulsión, microgránulos, polvo o gránulos.

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica que comprende una suspensión de la sustancia activa.

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica en la que la suspensión de la sustancia activa es una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que comprende un vehículo y un espesante.

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica en la que el vehículo es un vehículo lipídico (lipófilo).

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación

farmacéutica en la que en las siguientes condiciones de disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2, la suspensión lipídica está dispersada en pequeñas gotitas: Aparato 2 (paletas), medio de disolución con HCl 0,1 M (pH 1) y velocidad de agitación de 50 a 150 rpm, a una temperatura de 37°C.

5 Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica en la forma de una cápsula que comprende una cubierta de cápsula y una formulación de cápsula, caracterizada porque la formulación de cápsula es la suspensión anterior de la sustancia activa.

10 Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica en la forma de una cápsula, caracterizada porque la cubierta de cápsula se disgrega rápidamente *in vitro*, que es además un requisito previo para la liberación rápida del ingrediente activo *in vivo*.

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica para uso como medicamento.

15 Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica para uso como composición farmacéutica con una actividad antiproliferativa.

20 Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico seleccionado de enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos asociados con un componente inmunológico y enfermedades fibróticas.

Otro objeto de la presente invención es el uso de la anterior forma de dosificación farmacéutica para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico seleccionado de enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos asociados con un componente inmunológico y enfermedades fibróticas.

25

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado patológico seleccionado de enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o trastornos patológicos asociados con un componente inmunológico, y enfermedades fibróticas, caracterizado porque se administra una cantidad eficaz de la forma de dosificación farmacéutica definida antes por vía oral a un paciente una vez al día o varias veces al día.

30

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica que comprende la sustancia activa en una cantidad de 0,01 a 90% en peso, preferentemente 0,1 a 50% en peso de la composición.

35

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma farmacéutica que comprende valores de intervalos de dosis de 5 a 1000 mg de la sustancia activa,

preferentemente de 25 a 300 mg de la sustancia activa.

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma farmacéutica que se usa en una dosificación independiente del peso corporal (IPC).

Otro objeto de la presente invención es la anterior forma de dosificación farmacéutica para uso en un intervalo de dosificación que varía de 0,1 mg a 20 mg de sustancia activa/kg de peso corporal, preferentemente de 0,5 mg a 5 mg de sustancia activa /kg de peso corporal.

Leyenda de las figuras

10

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

15

Figura 2 - Efecto de la cantidad de lecitina empleada en una cápsula de gelatina blanda de 150 mg sobre el comportamiento de disolución *in vitro*. Ensayos de disolución con Aparato 2 (paletas), 100 rpm, medio de disolución 900 ml pH 1,0 (HCl 0,1 M), 37°C: (A) 30% de lecitina de cantidad preferida, (B) 75% de lecitina de cantidad preferida, (C) 90% de lecitina de cantidad preferida, (D) cantidad preferida de lecitina (igual a 100%), (E) 200% de lecitina de cantidad preferida, (F) 0% de lecitina.

20

Figura 3 - Efecto del intervalo de fusión de la grasa dura sobre el comportamiento de disolución *in vitro* (en % de disolución) en el tiempo (en minutos) de cápsulas de gelatina blanda. Ensayos de disolución con Aparato 2 (paletas), 100 rpm, 900 ml pH 1,2 medio de disolución, 37°C: (A) intervalo de fusión de 33°C - 40°C, (B) intervalo de fusión de 40°C - 44 °C.

25

Figura 4 - Comparación de la biodisponibilidad absoluta (BA en %) ensayada en la rata durante 24 horas para la solución acuosa (S) frente a diferentes sistemas vehículo (P1, P2 y P3) de la sustancia activa - Las barras de error indican desviaciones típicas.

30

Figura 5 - Influencia de la potencia de dosificación en el intervalo de 50 mg -150 mg de sustancia activa (compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato) sobre el comportamiento de disolución *in vitro* de cápsulas de gelatina blanda. Ensayos de disolución con Aparato 2 (paletas), 100 rpm, medio de disolución 900 ml pH 1,0 (HCl 0,1 M), 37°C: (A) 50 mg de sustancia activa, (B) 75 mg

35

de sustancia activa, (C) 100 mg de sustancia activa, (D) 125 mg de sustancia activa, (E) 150 mg de sustancia activa.

Figura 6 - Influencia del pH del medio de disolución y la presencia de tensioactivos sobre el comportamiento de disolución *in vitro* de cápsulas de gelatina de 150 mg. Comparación del perfil de disolución de cápsulas de gelatina de 150 mg en los medios de disolución a pH 1,0 y pH 3,0, con y sin tensioactivos. Ensayos de disolución con Aparato (2) (paletas), 100 rpm, 900 ml de medio de disolución en el intervalo de pH de 1,0 a 6,8, 37°C: (A) pH 1,0, (B) pH 2,0, (C) pH 3,0, (D) pH 4,0, (E) pH 6,8., (F) pH 1,0 y 0,5% de Cremophor, (G) pH 1,0 y 0,5% de Tween 80, (H) pH 3,0 y 0,5% de Tween 80.

Figura 7 - Curva de disolución de diferentes lotes de cápsulas de gelatina blanda de 50 mg usadas en el estudio de la Figura 8 que muestra un perfil de disolución rápido y lento *in vitro*. Ensayos de disolución con Aparato 2 (paletas), 100 rpm, medio de disolución 900 ml pH 1,0 (HCl 0,1 M), 37°C: (A) rápido, (B) lento.

Figura 8 - Perfiles de concentración en plasma media geométrica - tiempo de formulaciones del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato con liberación *in vitro* más lenta (A, cápsulas de gelatina blanda 3 x 50 mg) y con liberación más rápida (B, cápsulas de gelatina blanda 3 x 50 mg) en un estudio de biodisponibilidad en seres humanos. La concentración en plasma se refiere al compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona.

Figura 9 - Concentraciones en plasma máximas normalizadas para dosis individuales y media geométrica en estado estacionario del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato de tres ensayos en Fase I diferentes en pacientes con cáncer, después de la administración de la sustancia activa en una forma de dosificación de cápsula de gelatina blanda.

Figura 10 - Valores del área bajo la curva (AUC) normalizadas para dosis individuales y media geométrica en estado estacionario del compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato de tres ensayos en Fase I diferentes

en pacientes con cáncer, después de la administración de la sustancia activa en una forma de dosificación de cápsula de gelatina blanda.

Descripción detallada de la invención

5

Los métodos de medida de la velocidad de disolución de acuerdo con la presente invención son conformes a la Farmacopea Europea 6.2 y se describen a continuación.

Los ensayos de disolución usan el Aparato 2 (paletas) de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2, con una velocidad de rotación del eje de 100 rpm y un medio de disolución si aditivos de HCl 0,1 M, pH 1,0, a 37° C. El procedimiento puede ajustarse a un cambio en el volumen del medio. Otros procedimientos incluyen una velocidad de agitación de 50 a 150 rpm, usando el Aparato 1 ó 2 de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2, un medio de disolución con un pH que varía de 1 a 6,8, un volumen de 500 a 2000 ml, usando opcionalmente pesas, opcionalmente en presencia de tensioactivos y/o enzimas y, opcionalmente en presencia de disolventes orgánicos o usando fluidos intestinales o gástricos simulados habituales. En otras condiciones, tales como cuando se cambia el pH del medio de disolución, como se muestra en la Figura 6, la velocidad de disolución puede ser diferente. Por ello, de acuerdo con los resultados de la Figura 6, la velocidad de disolución puede disminuir al aumentar el valor del pH. Esto puede ser debido a un cambio dependiente del pH en la solubilidad de la sustancia activa. Además, en presencia de tensioactivos puede incrementarse la velocidad de disolución. También pueden influir en la velocidad de disolución otras variaciones de las condiciones del ensayo de disolución tales como temperatura, velocidad de rotación, volumen o el Aparato.

De acuerdo con la presente invención, los ensayos de disolución con el Aparato 2 (paletas), 100 rpm, medio de disolución 900 ml pH 1,0 (HCl 0,1 M (HCl 0,1 M) y 37°C, indican que las cantidades de lecitina en la formulación pueden aumentar la velocidad de disolución, al contrario de lo que ocurre en la formulación sin lecitina (Fig. 2).

Además, de acuerdo con la presente invención, se puede demostrar que el comportamiento de disolución del medicamento es independiente de la potencia farmacológica de la dosis. La Fig. 5 muestra esto para formas de dosificación de cápsula de gelatina blanda.

Además, la comparación del perfil de disolución de cápsulas de gelatina blanda en los medios de disolución a pH 1,0 y pH 3,0 con y sin tensioactivos indica que la disolución de formulaciones con esta sustancia activa se puede mejorar en presencia de tensioactivos (Fig. 6).

25

En algunos casos, las velocidades de disolución medidas con el Aparato 2 (paletas), 100 rpm, medio de disolución, 900 ml pH 1,0 (HCl 0,1 M) y 37°C, puede mostrar una diferencia significativa en el comportamiento de disolución de diferentes lotes de formas de dosificación farmacéuticas de cápsulas de gelatina blandas. Esto se muestra en la Figura 7, para dos lotes diferentes usados en un estudio en Fase I de biodisponibilidad en seres humanos (Figura 8). Como puede apreciarse, para los valores medidos hasta 60 minutos de tiempo de liberación, el lote A muestra una liberación más rápida que el lote B. No obstante, esta diferencia entre el perfil de disolución de diferentes lotes hasta los 60 minutos de liberación del fármaco observado con 100 rpm no tiene relevancia sobre el comportamiento farmacocinético *in vivo* de la sustancia activa basada en la formulación de liberación inmediata, como se puede apreciar en la Figura 8.

En el estudio en Fase I (véase la Figura 9), las concentraciones plasmáticas de la sustancia activa ya se pudieron medir en unos pocos sujetos 0,5 horas después de la administración del fármaco y en la mayoría de sujetos una hora después de la administración del fármaco. Las concentraciones plasmáticas de la sustancia activa aumentaron hasta aproximadamente 2-4 horas después de la administración de las cápsulas hasta aproximadamente 9 ng/ml (valor de la media geométrica = Valor medio g) a una dosis administrada de 150 mg a sujetos sanos. Algunos sujetos mostraron un segundo incremento o una meseta en las concentraciones plasmáticas de la sustancia activa a aproximadamente 4-6 horas. A continuación, la concentración plasmática disminuyó de una forma al menos biexponencial. Las concentraciones plasmáticas de la sustancia activa fueron aproximadamente 15% de la concentración plasmática máxima 24 horas después de la administración y aproximadamente 7-8% 48 horas después de la administración. Aproximadamente 2/3 de los sujetos tuvieron concentraciones plasmáticas medibles de la sustancia activa 48 horas después de la administración del fármaco. La variabilidad de las concentraciones plasmáticas de la sustancia activa en los diferentes puntos de tiempo fue alta hasta las 2 horas (VCg: 100-250%) pero fue moderada a puntos de tiempo posteriores (VCg: 30-45%).

Hasta ahora, las concentraciones plasmáticas de la sustancia activa mostraban una elevada variabilidad entre pacientes en parámetros farmacocinéticos en todos los ensayos, lo cual evitaba un análisis estadístico formal en la proporcionalidad de la dosis. Sin embargo, en tres ensayos en Fase I en pacientes con cáncer con diversos tumores sólidos avanzados no se produjeron signos de una desviación a partir de un aumento proporcional de la dosis en el AUC y C_{max} de la sustancia activa observados por inspección visual ni después de una única dosis ni en estado estacionario para una dosificación de una y dos veces al día (Figuras 9 y 10). Como consecuencia, en

76

pacientes con cáncer $C_{max,ee}$ Media g y $AUC_{\tau,ee}$ de la sustancia activa aumentaron de una forma proporcional a la dosis después de una única dosis y en estado estacionario para dosificación de una y dos veces al día. No se produjo desviación de la proporcionalidad a la dosis observada para concentraciones plasmáticas de fármaco medidas antes de la administración de fármaco en estado estacionario ($C_{pre,ee}$) en pacientes con cáncer en diversos ensayos clínicos, encontrado por inspección visual.

Además, en dos ensayos en Fase 2 de monoterapia con la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato administrado como una forma de dosificación de cápsula de gelatina blanda en pacientes con carcinoma de pulmón amicrocítico (NSCLC) o cáncer de próstata resistente a tratamiento hormonal (HRPC), no se produjo una desviación obvia de un aumento proporcional a la dosis en las concentraciones plasmáticas previas a la dosis de la sustancia activa de ambos grupos de dosis ensayados (150 y 250 mg dos veces al día de la sustancia activa) en estado estacionario.

Preparaciones adecuadas para la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o soluciones orales, elixires, emulsiones, microgránulos, polvos o gránulos. La proporción de compuesto farmacéuticamente activo/sustancia activa, es decir, 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, variará en el intervalo de 0,01 a 90% en peso, de preferencia 0,1 a 50% en peso de la composición en conjunto, es decir, en cantidades que son suficientes para conseguir la dosificación necesaria para alcanzar un efecto terapéutico. Si es necesario, las dosis especificadas pueden administrarse varias veces al día.

Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como el carbonato cálcico, el fosfato cálcico o la lactosa, con disgregantes tales como el almidón de maíz o el ácido algínico, con aglutinantes tales como el almidón o la gelatina, con lubricantes tales como el estearato magnésico o el talco y/o con agentes para retardar la liberación, tales como la carboximetilcelulosa, el ftalato-acetato de celulosa o el poliacetato de vinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos revestidos, revistiendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos, con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retrasada o para

77

evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en un cierto número de capas. De forma similar, el recubrimiento de los comprimidos puede consistir en un cierto número de capas para lograr una liberación retardada, usando posiblemente los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

5 Jarabes o elixires que contienen la sustancia activa de acuerdo con la invención, es decir, 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, pueden contener además un edulcorante como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo, un aromatizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos.

15 Se pueden preparar cápsulas que contienen la sustancia activa de acuerdo con la presente invención, es decir, 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetano-sulfonato, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con vehículos inertes o sorbitol y envasándolo en cápsulas de gelatina.

20 Excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (p. ej. fracciones del petróleo), aceites vegetales (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales (p. ej. etanol o glicerol), soportes, tales como, p. ej. polvos minerales naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (p. ej. ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p. ej. lignina, líquidos al sulfito agotados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

30 Para administración oral los comprimidos pueden contener, por supuesto, aparte de los vehículos antes mencionados, aditivos tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diferentes aditivos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, se pueden usar lubricantes tales como estearato magnésico, lauril-sulfato sódico y talco al mismo tiempo para el procedimiento de formación de comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados antes.

35 La dosificación para administración oral a seres humanos varía de 5 - 1000 mg por administración, de preferencia de 25 a 300 mg por administración, con una o más

administraciones por día.

No obstante, algunas veces puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, la ruta de administración, la respuesta individual a la sustancia activa, la naturaleza de su formulación y el tiempo o intervalo durante el cual se administra la sustancia activa. Por lo tanto, en algunos casos, puede ser suficiente usar menos de la dosis mínima expuesta anteriormente, mientras que en otros casos puede ser necesario exceder el límite superior. Cuando se administren grandes cantidades, puede ser aconsejable dividir las en una serie de dosis más pequeñas esparcidas a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos adicionales de formas de dosificación farmacéutica ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

Los ingredientes/sustancias activas o restos activos pueden administrarse de forma conveniente en forma líquida bien en un sistema vehículo lipófilo o hidrófilo, ya sea como una solución o una suspensión, mezclados con un único excipiente vehículo o mezclado con un medio vehículo complejo constituido por varios componentes. La encapsulación de tales formulaciones líquidas en cápsulas, ya sean cápsulas blandas (gelatina) o duras (gelatina) ofrece la posibilidad de una forma muy conveniente de administrar dichas sustancias farmacológicamente activas.

Soluciones

Para formular un sistema basado en solución el vehículo debe disolver la sustancia activa. Se puede conseguir una absorción gastrointestinal (GI) mejorada de fármacos poco absorbibles aumentando la velocidad de disolución del fármaco en presencia de ácidos biliares. En el tracto gastrointestinal, las sales biliares se comportan como detergentes biológicos que, cuando se mezclan con fosfolípidos, forman micelas mixtas termodinámicamente estables. En muchos casos, la elección de la formulación estará limitada por la capacidad del disolvente y en otras el fármaco no será suficientemente soluble en algunas formulaciones lipídicas.

El medio vehículo se puede diseñar para que forme espontáneamente una emulsión o microemulsión en el estómago facilitando de este modo la absorción de la sustancia farmacológicamente activa. Estos sistemas se conocen habitualmente como sistemas de liberación de fármaco auto(microemulsionantes) (SEDDS o SMEDDS). Estos se tienen que preparar con exactitud e incluso no pueden tolerarse pequeñas variaciones en la composición sin afectar de forma irreversible el sistema y destruyendo sus propiedades beneficiosas. Por ejemplo, la sustancia activa puede precipitar como consecuencia de un cambio en las propiedades solubilizantes de la formulación de cápsula. Este proceso de precipitación puede ser irreversible y conducir a una

79

subdosificación del paciente. Las propiedades emulsionantes de la formulación de cápsula también pueden verse afectadas y, tras la administración, puede no formarse una emulsión en el estómago. Como consecuencia, la sustancia farmacológicamente activa no puede ser absorbida de forma correcta o reproducible.

5

Suspensiones

Puesto que las suspensiones representan sistemas multifase termodinámicamente inestables, tienen que tenerse en cuenta diversas características durante el desarrollo de estos sistemas. La estabilidad física de la formulación en suspensión tiene que
10 garantizarse desde la perspectiva del crecimiento de partículas así como desde la perspectiva de recristalización en una posible forma polimórfica que puede tener una solubilidad diferente o desde la perspectiva de la sedimentación asociada por la incrustación del sedimento. Estos factores pueden influir en la liberación de la sustancia activa desde la forma de dosificación y por ello alterar el grado de exposición al
15 paciente durante la semivida del producto. Por ello, la ausencia de solubilidad de la sustancia activa en un excipiente vehículo único o en el sistema vehículo complejo será un requisito previo para un sistema físicamente estable.

Sistemas vehículo lipófilos

Los excipientes lipófilos se emplean corrientemente como sistemas barrera a la
20 humedad para proteger sustancias químicamente inestables. A estos efectos, se pueden aplicar diferentes tipos de grasas o ceras sobre formas de dosificación sólidas o sobre intermedios de fabricación con el fin de prevenir la migración del vapor de agua ambiental o de oxígeno y mejorar la estabilidad química de la sustancia activa.
25 Inclusiones que funden en caliente del fármaco en aglutinantes lipófilos pueden prevenir también el contacto con la humedad. Puesto que los sistemas hidrófobos sólidos se disgregan muy poco, la liberación del fármaco en estos sistemas es retrasada, al contrario que la liberación de fármaco en formulaciones líquidas de lípidos poco viscosos. Esta liberación de fármaco retrasada se ve reflejada por los perfiles
30 plasmáticos específicos de la sustancia activa de un sistema de liberación de fármaco modificada (Ritschel W. et al., Die Tablette, 2002, 2nd ed., ECV, Aulendorf, páginas 267f). Por ello, la viscosidad de sistemas líquidos es un parámetro clave y se tiene que ajustar cuidadosamente para garantizar una adecuada liberación del fármaco.

En la práctica las formulaciones lipófilas o "lipídicas" son un grupo variado de
35 formulaciones que tienen una amplia gama de propiedades. Esto se origina de la mezcla de hasta cinco clases de excipientes, que varían de aceites triglicéridos puros, pasando por glicéridos mixtos, tensioactivos lipófilos, tensioactivos hidrófilos y disolventes

comunes solubles en agua.

Determinación de la calidad

El comportamiento de una formulación se puede determinar midiendo su
5 biodisponibilidad relativa, es decir, comparando su biodisponibilidad con la
biodisponibilidad de una solución acuosa de la sustancia activa. Así, suspensiones
(lipídicas) también pueden mostrar una exposición satisfactoria del paciente debido a la
adecuada solubilidad de la sustancia activa en las condiciones fisiológicas.

En otras palabras, si se observa un aumento de la liberación de fármaco del
10 medicamento en presencia de tensioactivos, puede esperarse que la liberación del
fármaco se vea mejorada también en condiciones *in vivo* cuando estén presentes
tensioactivos fuera del tracto gastrointestinal.

Una cápsula de gelatina blanda que incluye una formulación líquida que
comprende una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-
15 metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolino-
na-monoetanosulfonato en triglicéridos de cadena media, grasa dura y lecitina, cumple
los requerimientos de biodisponibilidad adecuada para el intervalo de dosificación
deseado adaptado al tratamiento con el principio activo 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-
piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicar-
20 bonil-2-indolinona-monoetanosulfonato. Esta formulación líquida consiste en una
suspensión lipídica de la sustancia activa. Esta formulación cumple además el intervalo
de perfil de liberación inmediata específico que proporciona un apropiado perfil de
concentración plasmática - tiempo del principio activo que es el objeto de la presente
invención.

25 Una ventaja de dicha cápsula de gelatina blanda que contiene una suspensión
lipídica es que la absorción de agua en la formulación es muy improbable. La forma de
dosificación se divide en tres compartimentos diferentes, a saber (a) la cubierta de
cápsula hidrófila y (b) el sistema vehículo hidrófilo en el que (c) está suspendido el
polvo ligeramente higroscópico de sustancia activa. Debido a la humedad ambiental el
30 contenido de agua puede variar dentro estos tres compartimentos diferentes. Ésta
migrará por difusión hasta que se alcance un estado de equilibrio. El contenido de agua
puede afectar a las diferentes propiedades del medicamento, tales como la estabilidad
química de la sustancia activa (fundamentalmente por hidrólisis), la disolución de la
sustancia activa o la elasticidad de la cubierta de la cápsula. La absorción de agua en el
35 presente sistema se da fundamentalmente en la cubierta de la cápsula. Esto puede
mostrarse por experimentos de absorción de vapor de agua así como por la correlación
del aumento de masa con el reblandecimiento de la cápsula (mostrado en la Figura 1).

La absorción de agua afecta también a la estabilidad química del principio activo. Esto se confirma por estudios de estabilidad a estresores de, por ejemplo, 1 mes a 70°C, y por los resultados de un estudio de estabilidad a largo plazo (3 años) y acelerado (6 meses) para los sistemas de acuerdo con la presente invención.

5 Además, los estudios han demostrado que no se produce un aumento de masa relevante o un problema de pegajosidad para las cápsulas de acuerdo con la presente invención cuando se almacenan en materiales de envasado ajustados por debajo de 30°C. Así, el envasado recomendado para tales cápsulas es, por ejemplo, envases de vidrio o envases de plástico flexible/duro (por ejemplo frascos de HDPE), envases
10 blíster de aluminio (por ejemplo, envases blíster alu/alu), envases blíster de plástico (por ejemplo PVC, PVDC o Aclar[®]) opcionalmente con un envase secundario de una bolsa de aluminio, o una bolsa de aluminio o bolsa de polímero doble.

En general, las cápsulas de gelatina blanda tienen una cubierta de cápsula realizada en gelatina, uno o más agentes plastificantes, en particular glicerol,
15 opcionalmente otros materiales auxiliares, tales como colorantes, pigmentos colorantes, agentes aromatizantes, azúcar, oligosacáridos o polisacáridos y una formulación de cápsula (o relleno de cápsula) que contiene un disolvente, coadyuvantes y una o más sustancias farmacológicamente activas. El término gelatina, tal como se usa en la presente memoria, incluye no solo gelatina sin modificar como en la Farmacopea
20 Europea, sino también gelatina modificada, tal como por ejemplo gelatina succinato.

La formulación en suspensión lipídica anteriormente citada de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-
metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato comprende una
suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-
25 amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en un vehículo lipídico, un espesante y un agente deslizante/solubilizante.

La cantidad de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato
está comprendida preferentemente en el intervalo de 1 a 90% en peso de la formulación
30 en suspensión lipídica, lo más preferentemente de 10 a 50 %.

Para evitar los problemas de estabilidad física anteriormente citados, tales como la recristalización o el crecimiento de partículas, la sustancia activa deberá ser totalmente insoluble o estar disuelta en el vehículo. Una selección por solubilidad de excipientes lipófilos, hidrófilos y anfífilos y mezclas reveló diversos vehículos posibles
35 para la formulación de la suspensión lipídica anteriormente citada.

Así, vehículos o componentes de vehículo adecuados para la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-

metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato son monoglicéridos acetilados, glicéridos de aceite de maíz, oleato de etilo, mono/dioleato de glicerol, monolinolato de glicerol, caprilocaprato de macrogolglicerol, linoleato de macrogolglicerol, glicéridos parciales de cadena media, triglicéridos de cadena media, 5 triglicéridos de ácido caprílico-cáprico, triglicéridos de ácido caprílico/cáprico/linoleico, triglicéridos de ácido caprílico/cáprico/succínico, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilado ácido oleico, aceite de ricino hidrogenado polioxilado, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, aceite derivados de animales refinados, aceite de soja refinado, aceite vegetal refinado, 10 monoestearato de sorbitán, triacetina, citrato de trietilo o mezclas de los mismos.

Problemas de estabilidad tales como degradación hidrolítica de la sustancia activa también pueden estar causados por componentes del vehículo hidrófilo. Por tanto, sistemas vehículo basados en polietilenglicoles hidrófilos presentarán por lo general una estabilidad inferior que vehículos más hidrófobos tales como vehículos lipídicos.

15 En la formulación en suspensión lipídica anteriormente citada, el vehículo lipídico más preferido es triglicéridos de cadena media. Éstos están comprendidos en el intervalo de 1 a 90% en peso de la formulación en suspensión lipídica, con preferencia de 10 a 70%. Los triglicéridos de cadena media adecuados pueden ser los productos comerciales Miglyol 812[®], Miglyol 810[®], Miglyol 818[®], Miglyol 829[®] o Miglyol 840[®].

20 Un espesante ajusta la viscosidad de la suspensión. Este estabiliza el sistema de suspensión, asegura un procesamiento óptimo y garantiza una adecuada calidad de la cápsula, en especial en lo que se refiere a la uniformidad del contenido o comportamiento de disolución. Espesantes adecuados que se pueden usar para la formulación en suspensión anteriormente citada son excipientes formadores de 25 oleogeles, tales como Sílice Coloidal o Bentonita, o excipientes lipófilos o anfífilos de alta viscosidad, tales como cera de abejas, monoestearato de glicerol, aceite vegetal hidrogenado, aceite vegetal parcialmente hidrogenado o grasas duras.

En la formulación en suspensión anteriormente citada, el espesante más preferido es grasa dura. Éste está comprendido preferentemente en el intervalo de 1 a 30 30% en peso de la formulación en suspensión, lo más preferentemente de 10 a 30% en peso. Las grasas endurecidas más adecuadas tienen un intervalo de fusión de 30°C a 44°C, lo más preferiblemente un intervalo de fusión de 33°C a 40°C. Productos disponibles de forma comercial son Gelucire[®] 33/01, Witepsol[®] W35 o Softisan[®] 378. La determinación del intervalo de fusión más adecuado se puede llevar a cabo como se 35 muestra en la Figura 3, midiendo el efecto del intervalo de fusión de la grasa dura sobre el comportamiento de disolución *in-vitro* en el tiempo.

La lecitina es un excipiente común para sistemas vehículo en cápsulas de

gelatina blanda. Ésta se usa como deslizante de la suspensión altamente concentrada durante la encapsulación, previene el bloqueo de los conductos y bombas y asegura una alta uniformidad de masa de la formulación encapsulada. Además, la lecitina actúa como tensioactivo, lo cual puede mejorar la distribución de las gotitas de formulación durante el ensayo de disolución *in-vitro* (compárese la Fig. 2) además de *in-vivo* para la reabsorción del fármaco. Además, puede mejorar la humectación de los cristales de sustancia activa. Lecitina adecuada puede ser el producto comercial Topcithin®.

Lecitina, hasta un cierto contenido, es útil para mejorar el comportamiento de las cápsulas terminadas. Mayores cantidades no muestran un beneficio adicional durante el ensayo de disolución *in-vitro*, como se muestra en la Figura 2.

En la formulación en suspensión lipídica anteriormente citada, la cantidad de lecitina está comprendida en el intervalo de 0,1 a 10% en peso de la formulación en suspensión lipídica, lo más preferentemente de 0,25 a 2,5%.

De forma alternativa, la formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato comprende una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina y uno o más macrogolglicerol, tales como por ejemplo macrogolglicerol-hidroxiestearato (comercializado por ejemplo con el nombre Eumulgin® HRE 40 PH) o macrogolglicerol-ricinoleato (también conocido como aceite de ricino polioxilado y comercializado por ejemplo con el nombre Cremophor® EL, Cremophor® RH40 o Eumulgin® RO 35 PH).

En la formulación en suspensión lipídica anteriormente citada, la cantidad de macrogolglicerol(es) está comprendida en el intervalo de 0,1 a 50% en peso de la formulación en suspensión lipídica, lo más preferentemente de 0,3 a 10%.

Se ensayaron tres sistemas vehículo (las formulaciones en suspensión semisólidas con vehículo hidrófilo P3, lipófilo P1 y lipófilo con tensioactivos P2 descritas antes) para determinar la biodisponibilidad en estudios no clínicos y todas ellas se identificaron por ser opciones adecuadas para una forma de dosificación oral para la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.

No obstante, por razones de biodisponibilidad, como es evidente a partir de los resultados mostrados en la Figura 4, se prefieren las formulaciones en suspensión lipídica (lipófila) que comprenden una suspensión de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en triglicéridos de cadena media, grasa dura y lecitina.

84

Por ello, la Figura 4 muestra los resultados de una comparación de la biodisponibilidad absoluta (BA en %) ensayada en la rata durante 24 horas para la solución acuosa (S) frente a diferentes sistemas vehículo (P1, P2 y P3) de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-
5 fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato. El experimento se describe a continuación.

La tabla siguiente muestra la composición de los sistemas vehículo ensayados (formulaciones en suspensión semisólidas).

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

10 * los errores de redondeo pueden provocar ligeras desviaciones de las cantidades hacia 100%

Las suspensiones semisólidas se llenan en cápsulas de gelatina dura (Capsugel, nº Y0303490). Cada cápsula contiene aproximadamente 15 a 20 mg de la formulación. Las cápsulas se administran a ratas con un dispositivo especial similar a una sonda
15 gástrica. Para comparar se administra una solución acuosa que contiene Natrosol 250 HX al 0,5% mediante sonda gástrica. Para el cálculo de la biodisponibilidad absoluta se dosifica un grupo adicional por vía intravenosa con el compuesto disuelto en solución glucosada al 5% (solución acuosa (S)). 5 ratas macho Han Wistar (cepa: CrI Glx BrI Han: WI) se usan por grupo. Las muestras de sangre se tomaron a 0,5 h, 1 h, 2
20 h, 4 h, 8 h, 24 h después de la dosificación y se analizó el plasma por un procedimiento de HPLC/MS/MS validado. A partir del nivel de plasma - tiempo se calcularon las áreas bajo la curva (AUC) por la regla trapezoidal lineal. Las AUC normalizadas para la dosis

de la formulación oral se dividen por las AUC normalizadas para la dosis de la formulación intravenosa para calcular la biodisponibilidad absoluta. Como puede apreciarse de los resultados del experimento mostrado en la Figura 4, la biodisponibilidad es similar para la solución acuosa (S: 11%) y los diferentes sistemas vehículo de la sustancia activa (P1: 14%, P2: 10% y P3: 10%), sin embargo, la variación interindividual (desviación típica de la biodisponibilidad) es menor para la solución acuosa (S) y el sistema vehículo (P1) al compararla con los sistemas vehículo (P2) y (P3) (2,8 y 4,1 frente a 7,4 y 7,1), indicando una biodisponibilidad relativa prácticamente completa para las formulaciones ensayadas (P1, P2 y P3) frente a la solución (S) pero una mayor variación en los sistemas vehículo (P2) y (P3).

La formulación en suspensión lipídica que se ha descrito antes en la presente memoria puede ser parte de una forma de dosificación farmacéutica en cápsula consistente en una cubierta de cápsula y una formulación de cápsula (o relleno de cápsula), comprendiendo la formulación de cápsula (o relleno de cápsula) la formulación en suspensión lipídica que se ha descrito antes en la presente memoria. La forma de dosificación farmacéutica en cápsula puede ser una cápsula de gelatina blanda, una cápsula de gelatina dura o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una cápsula de polímero de poli(alcohol vinílico) o una cápsula de pululano.

En el caso de una cápsula de gelatina dura o una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), una cápsula de polímero de poli(alcohol vinílico) o una cápsula de pululano, el relleno en la cápsula puede estar sellado o precintado.

De preferencia, la cápsula es una cápsula de gelatina blanda consistente en una cubierta de cápsula que comprende gelatina, uno o más agentes plastificantes y opcionalmente materiales auxiliares y una formulación de cápsula (o relleno de cápsula) caracterizado porque la formulación de cápsula (o relleno de cápsula) comprende la formulación en suspensión lipídica que se ha descrito anteriormente en la presente.

La forma de dosificación farmacéutica en cápsula y, en especial las cápsulas de gelatina blanda, pueden almacenarse en recipientes de vidrio adecuados o en recipientes de plástico duro/flexible adecuados, de preferencia a base de materiales que no son PVC o en blíster de plástico (por ejemplo, PVC, PVDC o Aclar[®]) opcionalmente con un envase secundario de aluminio (bolsa de aluminio) o en blíster de aluminio consistentes en, por ejemplo, una lámina inferior de PV/Al/PVC y una lámina de cobertura de aluminio, proporcionando la última la mayor protección al agua. Por ello, los recipientes se pueden diseñar de modo que proporcionen una protección particular para la forma de dosificación farmacéutica en cápsulas y, en especial las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, para protegerlas de la luz, oxígeno o agua. Los recipientes de plástico flexible pueden contener una protección adicional, por ejemplo en la forma de un envase de

aluminio adicional.

La forma de dosificación farmacéutica en cápsula se puede preparar por procedimientos convencionales para la producción de cápsulas conocidos de la bibliografía. La cápsula de gelatina blanda se puede preparar por procedimientos convencionales de producción de cápsulas de gelatina blanda conocidos de la bibliografía, tales como por ejemplo el "procedimiento de matrices rotatorias" descrito por ejemplo en Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, página 269 y siguientes o en Lachmann et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2ª Edición, páginas 404-419, 1976, u otros procedimientos, tales como los descritos por ejemplo en Jimerson R. F. et al., "Soft gelatin capsule update", Drug Dev. Ind. Pharm., Vol. 12, Nº 8-9, páginas 1133-44, 1986.

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

De forma alternativa, la formulación en suspensión lipídica se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

La formulación en suspensión lipídica de la sustancia activa, cápsulas de gelatina blanda terminadas que la contienen y materiales de envasado para el envasado de las cápsulas de gelatina blandas terminadas se ilustran por los Ejemplos y Figuras siguientes. Los Ejemplos sirven meramente a título ilustrativo y no se interpretará que tienen sentido limitante.

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

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

87

Ejemplo 1

Sistema vehículo a base de lípidos

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

* los errores de redondeo pueden provocar ligeras desviaciones de las cantidades hacia 100%

5

Ejemplo 2

Sistema vehículo a base de lípidos con tensioactivo adicional

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

* los errores de redondeo pueden provocar ligeras desviaciones de las cantidades hacia 100%

10

Ejemplo 3

Sistema vehículo hidrófilo

15

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

* los errores de redondeo pueden provocar ligeras desviaciones de las cantidades hacia 100%

Ejemplo 4

Cápsula de gelatina blanda que contiene 50 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	60,20	60,20	60,20
Triglicéridos, cadena media	Vehículo	40,95	53,70	54,00
Grasa dura	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

5 * Los valores se refieren a la cantidad de sal etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad marcada de la base libre.

Ejemplo 4a

Cápsula de gelatina blanda que contiene 75 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	90,3	90,3	90,3
Triglicéridos, cadena media	Vehículo	61,425	80,55	80,1
Grasa dura	Espesante	57,375	38,25	38,25
Lecitina	Humectante / Deslizante	0,9	0,9	1,35
Gelatina	Pelculante	107,11	107,11	107,11
Glicerol 85%	Plastificante	46,84	46,84	46,84
Dióxido de titanio	Colorante	0,35	0,35	0,35
Óxido de hierro A	Colorante	0,058	0,058	0,058
Óxido de hierro B	Colorante	0,16	0,16	0,16
Peso total de la cápsula		364,518	364,518	364,518

* Los valores se refieren a la cantidad de sal etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad marcada de la base libre.

90

Ejemplo 5

Cápsula de gelatina blanda que contiene 100 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	120,40	120,40	120,40
Triglicéridos, cadena media	Vehículo	81,90	107,40	106,8
Grasa dura	Espesante	76,50	51,00	51,00
Lecitina	Humectante / Deslizante	1,20	1,20	1,80
Gelatina	Pelculante	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

* Los valores se refieren a la cantidad de sal etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad marcada de la base libre.

91

Ejemplo 6

Cápsula de gelatina blanda que contiene 125 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	150,50	150,50	150,50
Triglicéridos, cadena media	Vehículo	102,375	134,25	133,5
Grasa dura	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

5 * Los valores se refieren a la cantidad de sal etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad marcada de la base libre.

Ejemplo 7

Cápsula de gelatina blanda que contiene 150 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	180,60	180,60	180,60
Triglicéridos, cadena media	Vehículo	122,85	161,10	160,20
Grasa dura	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 * Los valores se refieren a la cantidad de sal etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad marcada de la base libre.

Ejemplo 8

Cápsula de gelatina blanda que contiene 200 mg de sustancia activa

		Formulación A	Formulación B	Formulación C
Ingredientes	Función	mg por cápsula	mg por cápsula	mg por cápsula
Sustancia activa*	Ingrediente activo	240,80	240,80	240,80
Triglicéridos, cadena media	Vehículo	163,30	214,80	216,00
Grasa dura	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

5 * Los valores se refieren a la cantidad de sal etanosulfonato (base seca) equivalente a la cantidad marcada de la base libre.

Ejemplo 9

10 Materiales de envase para el envasado de cápsulas de gelatina blanda de los ejemplos 4 a 8 anteriores pueden ser recipientes de vidrio, recipientes de plástico flexible/duro o blíster de PVC/PVDC, opcionalmente con una bolsa de aluminio o blíster de alu/alu.

Ejemplo 10

15 A continuación se describe un procedimiento de fabricación para la preparación de una formulación en suspensión de la sustancia activa y un procedimiento para la

94

encapsulación.

- 5 a: Se mezclan con antelación grasa dura 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).
- 10 b: Los componentes de la masa básica de gelatina (glicerol, agua y gelatina) se mezclan y disuelven a temperatura elevada. A continuación, se añaden y mezclan los colores correspondientes, produciendo la Masa de gelatina coloreada.
- 15 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, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, página 629 y siguientes.
- d: 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.
- 20 e: Después de una inspección visual del 100% de las cápsulas para separar cápsulas con pérdidas de material o deformadas, se clasifican por tamaño las cápsulas.
- 25 f: Finalmente, se imprimen las cápsulas usando una tecnología de impresión Offset o una tecnología de impresión de chorro 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.

Ejemplo 11

30 La tabla siguiente muestra composiciones farmacéuticas alternativas de acuerdo con la invención. D, E y F son comprimidos, G se puede comprimir para formar comprimidos después de granulación en estado fundido de la sustancia activa en un mezclador de alto cizallamiento calentado / enfriado junto con celulosa microcristalina y Macrogol 6000. Después de otras etapas de mezcla de los gránulos
 35 obtenidos con el resto de excipientes, se producen los comprimidos en una prensa de comprimidos convencional. De forma alternativa, se puede dispensar directamente como gránulos orales en sobrecitos.

95

Los comprimidos D y F se pueden producir por mezcla directa de los componentes y posterior compresión en una prensa de comprimidos convencional. De forma alternativa, se puede extrudir en microgránulos y llenarse en una cápsula dura.

El comprimido E se puede producir por granulación por vía húmeda del principio activo junto con lactosa monohidrato y celulosa microcristalina por una solución acuosa de Crospovidona. Después de posteriores etapas de mezcla con Crospovidona, sílice coloidal y estearato de magnesio, se comprimen los comprimidos en una prensa de comprimidos convencional.

10

Composición ejemplo de otras formulaciones orales sólidas

Formulación	D	E	F	G	H	I
Sustancia activa	180,6 mg	150,5 mg	120,4 mg	150,5 mg	60,2 mg	60,2 mg
Sorbitol	-	-	-	-	-	125,0 mg
Lactosa monohidratada	50,0 mg	125,0 mg	-	-	-	-
Celulosa microcristalina	-	20,0 mg	150,0 mg	80,0 mg	-	20,0 mg
Fosfato de calcio	30,0 mg	-	150,0 mg	-	-	-
Aceite de soja	-	-	-	-	145,0 mg	-
Macrogol 6000	-	-	-	80,0 mg	-	-
Copovidona	2,0 mg	10,0 mg	-	-	-	-
Almidón-glicolato de sodio	5,0 mg	-	-	-	-	-
Crospovidona	-	5,0 mg	5,0 mg	-	-	5,0 mg
Cremophor RH 40	-	-	-	-	20,0 mg	-
Sílice coloidal	1,0 mg	1,0 mg	1,0 mg	-	10,0 mg	1,0 mg
Aroma sólido	-	-	-	5,0 mg	-	4,0 mg
Estearato de magnesio	4,0 mg	4,0 mg	4,0 mg	-	-	-
Total	272,6 mg	315,5 mg	430,4 mg	315,5 mg	235,2 mg	215,2 mg

La Formulación H se prepara en forma de una mezcla de relleno líquida de sustancia activa suspendida. Después de homogeneizar, ésta se llena bien en cápsulas de gelatina dura o de gelatina blanda. La Formulación I es un polvo oral.

15

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 70% (Q65%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos *in vitro* en las siguientes condiciones de disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2: Aparato 2 (paletas), medio de disolución con HCl 0,1 M (pH 1) y velocidad de agitación de 50 a 150 rpm, a una temperatura de 37°C.
2. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 75% (Q 70%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos *in vitro*
3. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos *in vitro*.
4. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en 45 minutos *in vitro*.
5. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en 30 minutos *in vitro*.
6. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que presenta perfiles de disolución *in vitro* comparables independientes a partir de una potencia de dosificación de 5 a 1000 mg de la sustancia activa.
7. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima de analito/sustancia activa en plasma en estado estacionario ($C_{max,ee}$) aumenta de una forma proporcional a la dosis.

8. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo del analito/sustancia activa en estado estacionario en un intervalo de dosificación τ ($AUC_{\tau,ee}$) aumenta de una forma proporcional a la dosis.
9. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que suministra un perfil de liberación inmediata caracterizado porque la sustancia activa alcanza una concentración máxima en plasma en la sangre de un ser humano en menos de entre 0,75 y 6 horas.
10. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima en el plasma de seres humanos está al menos en el intervalo de 4 ng/ml a 32 ng/ml, con un valor medio geométrico de 14 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 150 mg (3 veces 50 mg) de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.
11. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que ésta es una forma de dosificación que se puede administrar por vía oral.
12. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que ésta se presenta en forma de un comprimido, cápsula, solución oral, elixir, emulsión, microgránulos, polvo o gránulos.
13. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende una suspensión de la sustancia activa.
14. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la suspensión de la sustancia activa es una suspensión viscosa de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que comprende un vehículo y un

espesante.

15. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso como medicamento.

5

16. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende la sustancia activa en una cantidad de 0,01 a 90% en peso de la composición.

10 17. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende valores de intervalo de dosis de 5 a 1000 mg de la sustancia activa.

15 18. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que se usa en una dosificación independiente del peso corporal (IPC).

20 19. Procedimiento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o estado patológico seleccionado de enfermedades oncológicas, enfermedades inmunológicas o estados patológicos asociados con un componente inmunológico y enfermedades fibróticas, caracterizado porque se administra por vía oral a un paciente una o varias veces al día una cantidad eficaz de una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

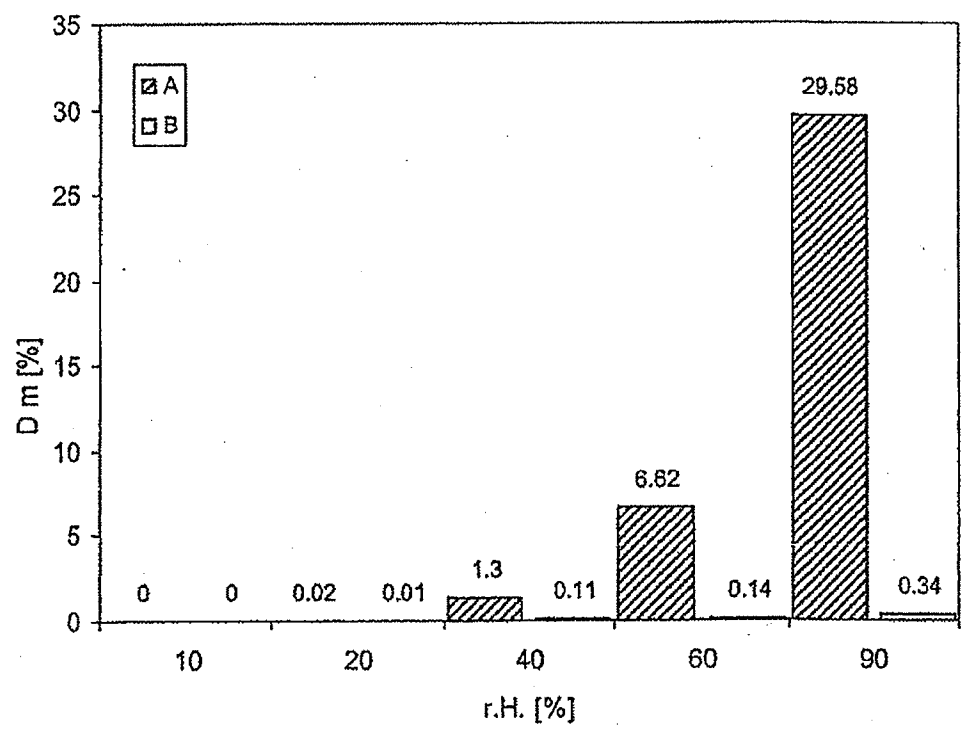
99

RESUMEN**FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA LA LIBERACIÓN INMEDIATA DE UN DERIVADO DE INDOLINONA**

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que suministra un perfil de liberación inmediata que contiene la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.

100

Figura 1



01

Figura 2

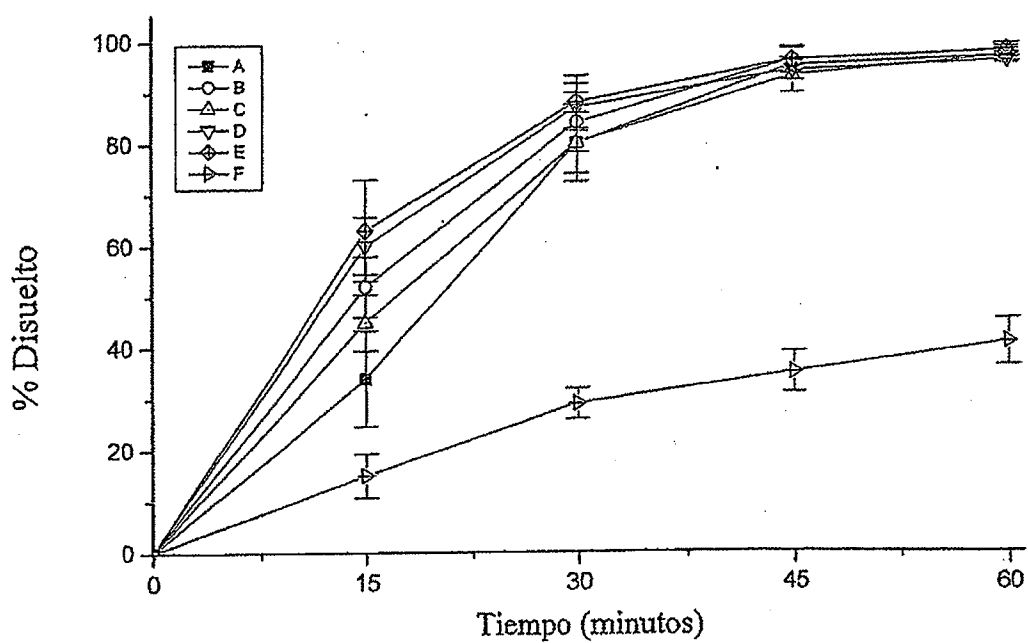


Figura 3

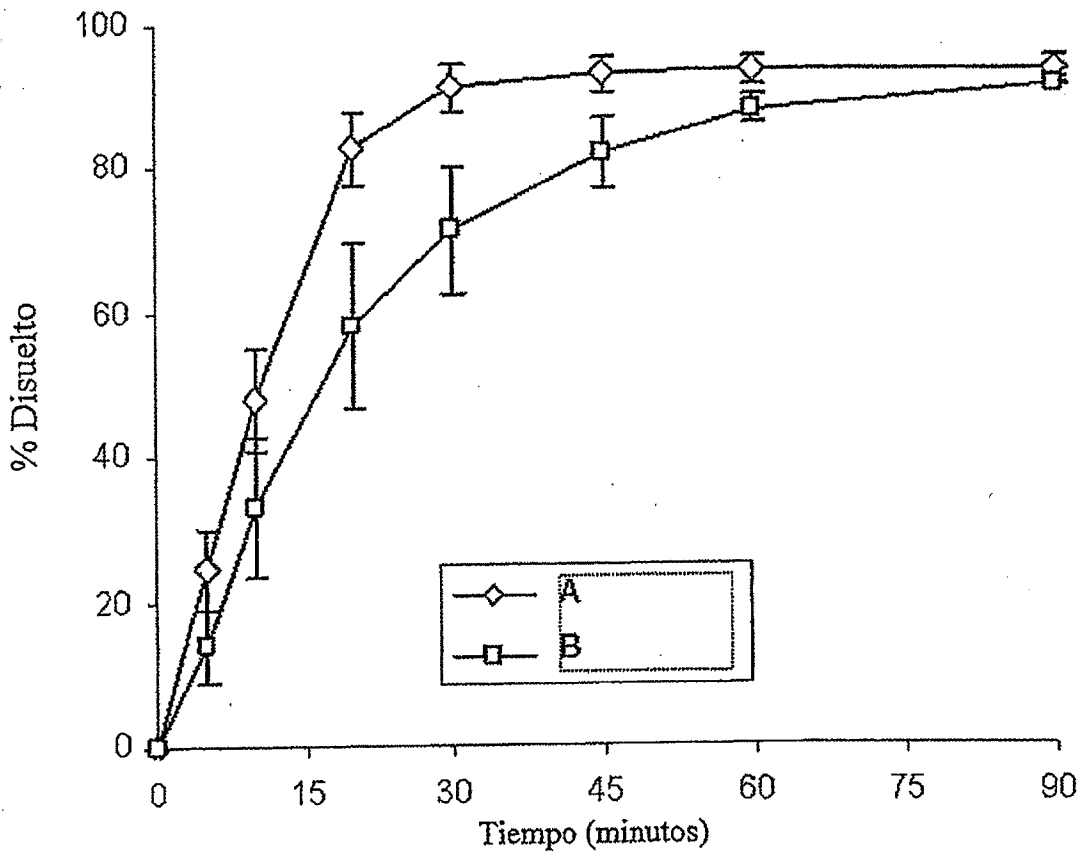
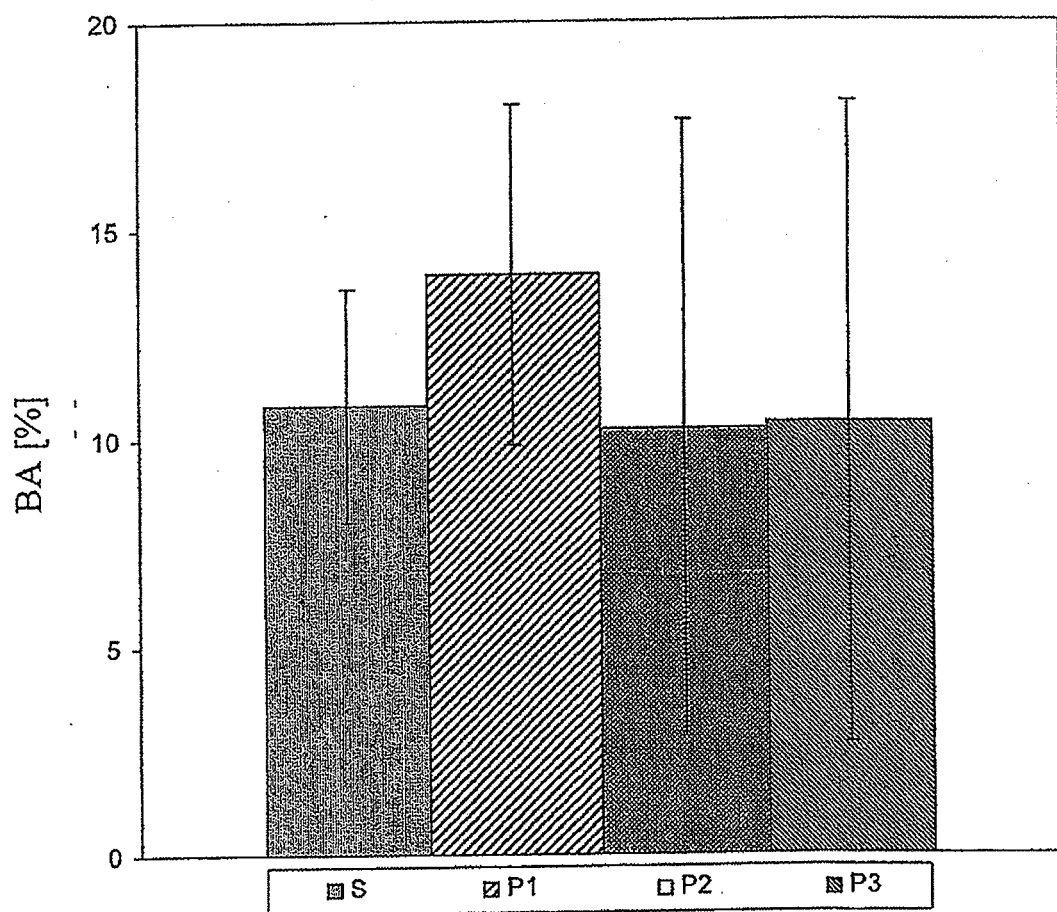
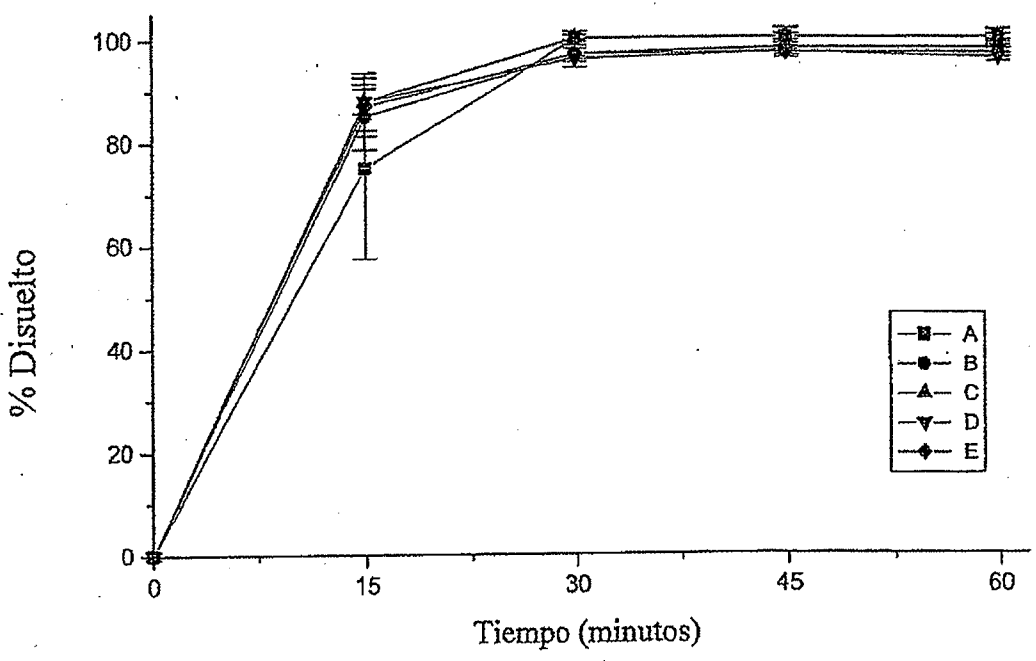


Figura 4



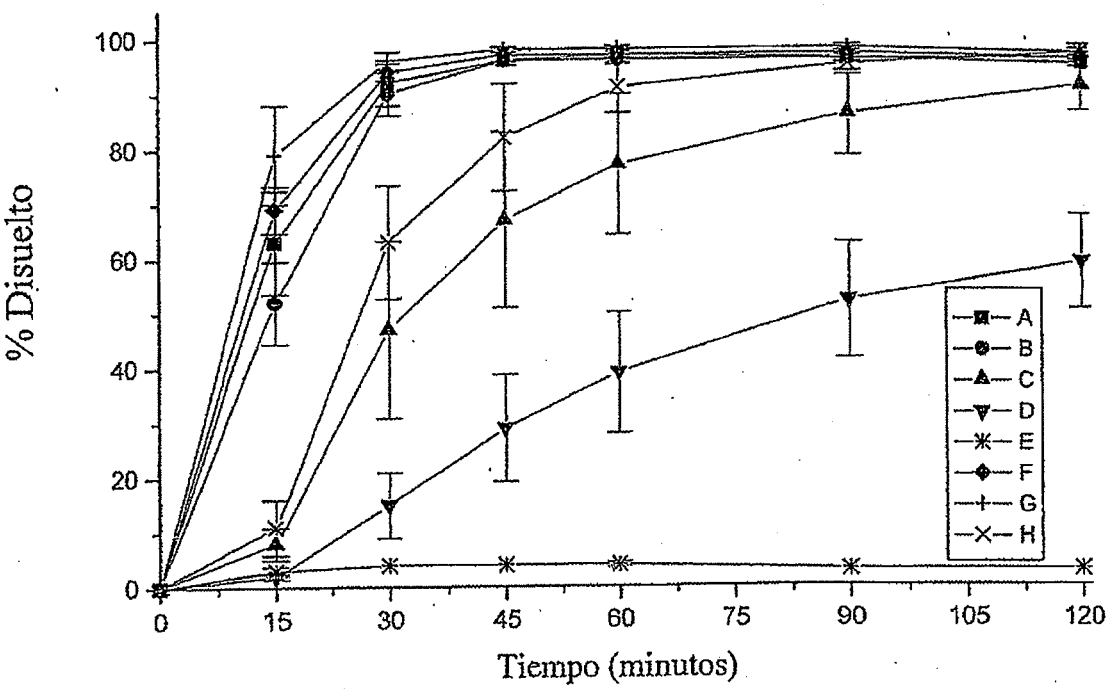
104

Figura 5



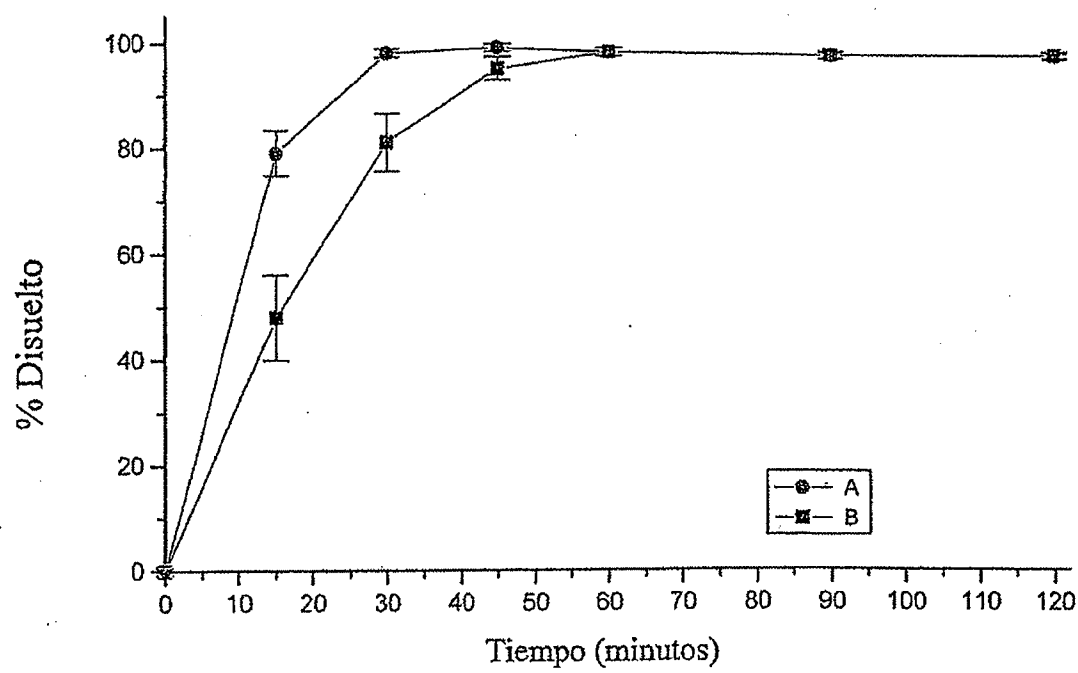
LOS

Figura 6



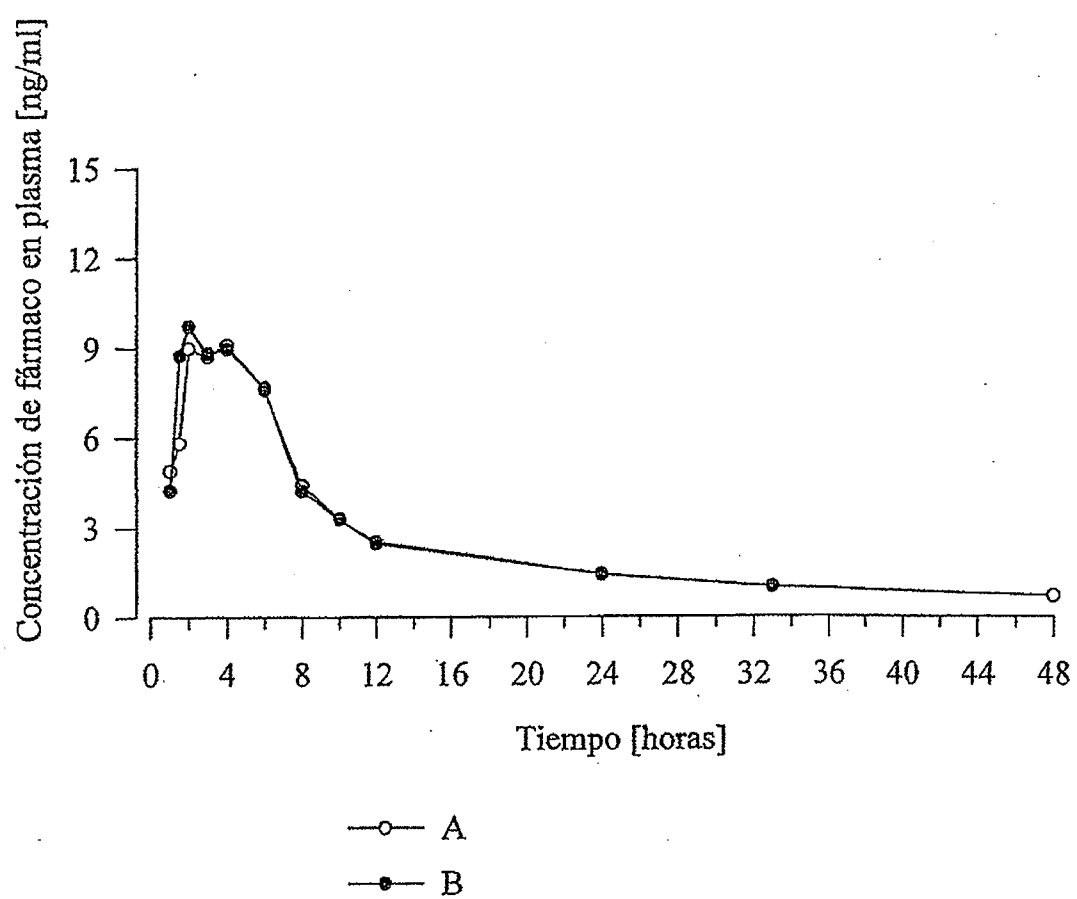
106

Figura 7



107

Figura 8



108

Figura 9

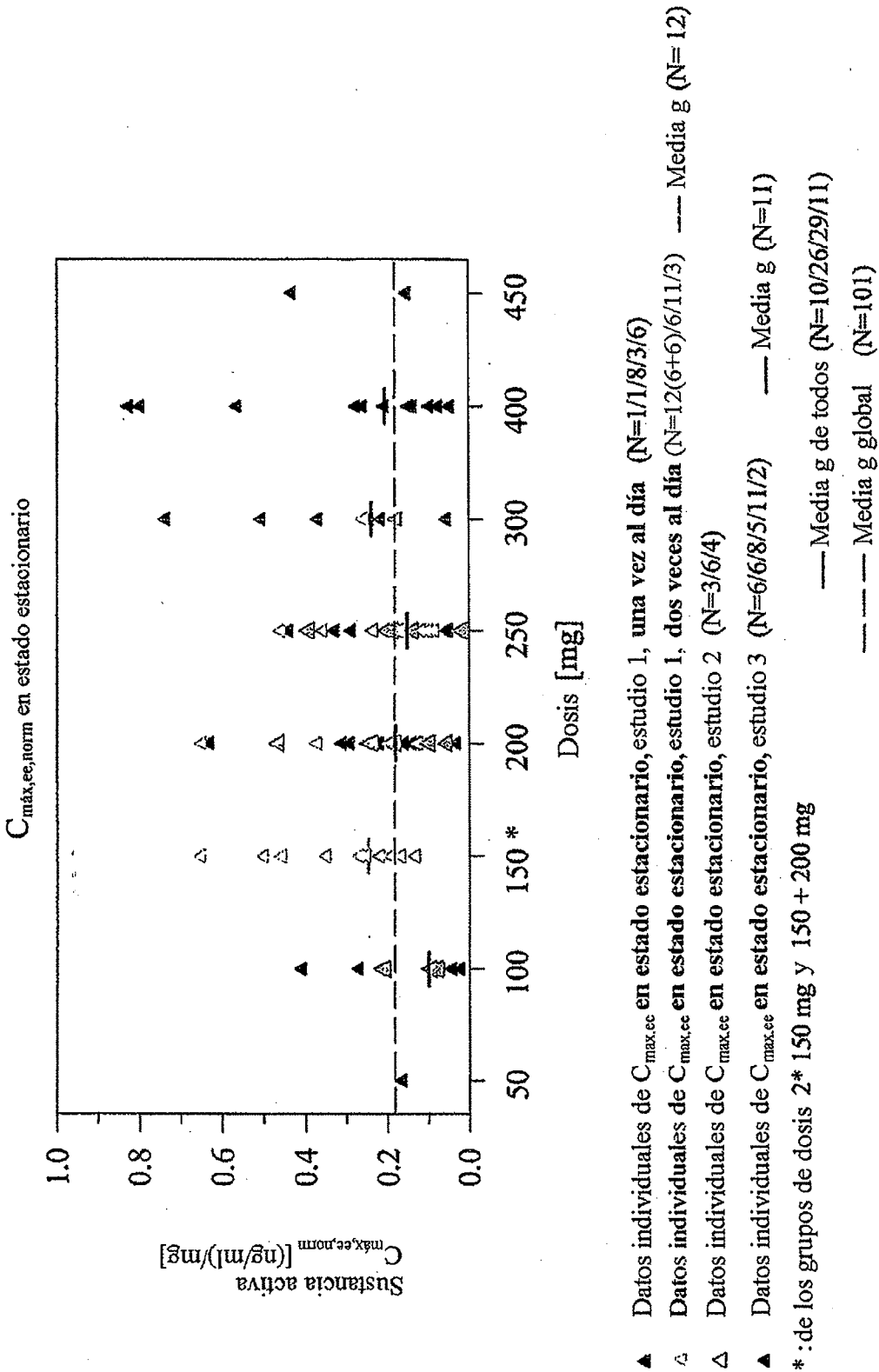
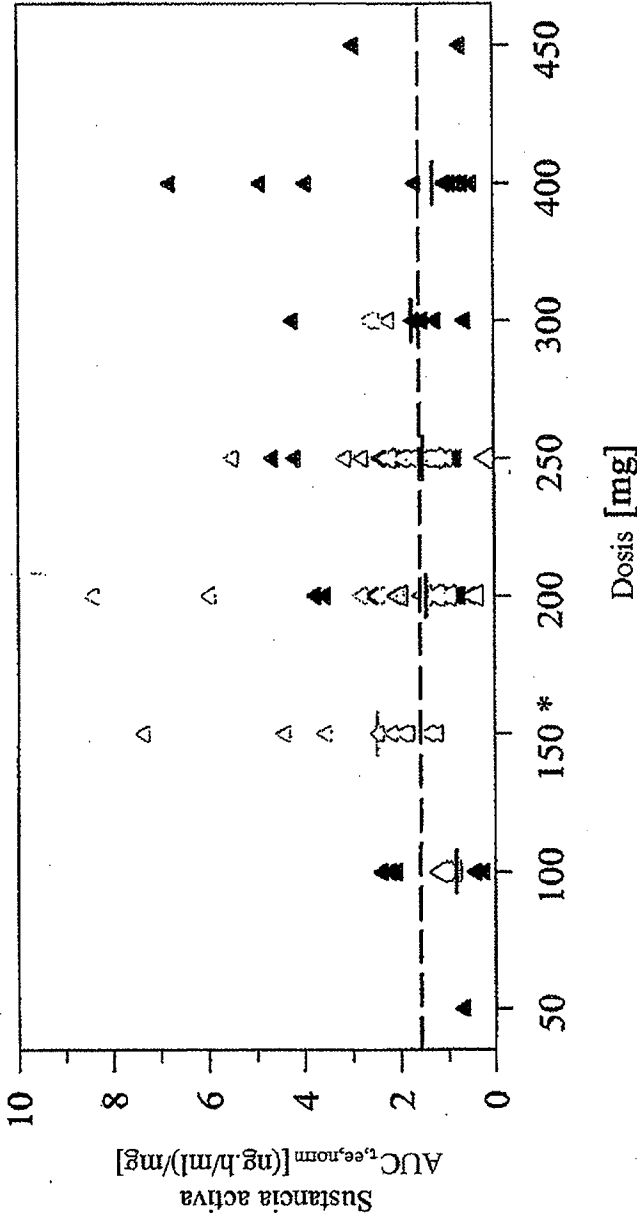


Figura 10.
 $AUC_{\tau_{ee},norm}$ en estado estacionario



- ▲ Datos individuales de $AUC_{\tau_{ee}}$ en estado estacionario, estudio 1, una vez al día ($N=1/1/8/3/5$) ... Media g ($N=10$)
- △ Datos individuales de $AUC_{\tau_{ee}}$ en estado estacionario, estudio 1, dos veces al día ($N=10(4+6)/6/10/3$)
- △ Datos individuales de $AUC_{\tau_{ee}}$ en estado estacionario, estudio 2 ($N=3/6/4$)
- ▲ Datos individuales de $AUC_{\tau_{ee}}$ en estado estacionario, estudio 3 ($N=4/5/8/2/11/2$) — Media g ($N=11$)
- * : de los grupos de dosis 2* 150 mg y 150 + 200 mg
- Media g de todos ($N=7/24/27/8$)
- Media g global ($N=91$)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/056895

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/48 A61K9/10 A61K47/14 A61K47/24 A61K47/44
A61K31/404

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/054551 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 18 May 2007 (2007-05-18) page 1, lines 4-14 page 21, lines 17-20 page 52, line 1 - page 55, line 9 page 59, lines 14,15 page 59 - page 60; example 8 page 61 - page 62; examples 11,12 page 63; example 14	1-19
X	WO 2006/018182 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 23 February 2006 (2006-02-23) page 1, line 4 - page 2, line 1 page 19, lines 14-18 page 29, line 21 - page 32, line 16 claims 1,10 ----- -/--	1-19

☒ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 2009

Date of mailing of the international search report

14/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gómez Gallardo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/056895

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/067165 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application page 91, line 14 - page 92, line 2 page 206, line 20 - page 207, line 10 page 208 - page 210; examples F2-F4 page 211 - page 212; example F6	1-19
X	WO 2004/013099 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 12 February 2004 (2004-02-12) cited in the application page 1, lines 7-10 page 11, lines 24-29 claims 1,6,10,12	1-19
X	WO 2004/096224 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 11 November 2004 (2004-11-11) cited in the application page 1, lines 17-28 page 21, lines 5-18 page 22, line 20 - page 24, line 32 page 25, line 17 - page 33, line 15 page 59, line 18 - page 61, line 5 page 63, line 21 - page 68, line 22 claims 1,12,19-21,26,29,30	1-19

112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/056895

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007054551 A	18-05-2007	CA 2629249 A1 JP 2009515852 T	18-05-2007 16-04-2009
WO 2006018182 A	23-02-2006	AR 050521 A1 AU 2005274384 A1 BR PI0514357 A CA 2576269 A1 JP 2008509948 T KR 20070050478 A US 2006058311 A1	01-11-2006 23-02-2006 10-06-2008 23-02-2006 03-04-2008 15-05-2007 16-03-2006
WO 2006067165 A	29-06-2006	AR 052177 A1 AU 2005318126 A1 BR PI0519370 A2 CA 2591083 A1 CN 101087605 A EA 200701175 A1 JP 2008525370 T KR 20070090038 A US 2006142373 A1 ZA 200703601 A	07-03-2007 29-06-2006 20-01-2009 29-06-2006 12-12-2007 28-02-2008 17-07-2008 04-09-2007 29-06-2006 25-09-2008
WO 2004013099 A	12-02-2004	AU 2003254376 A1 BR 0312811 A CA 2493310 A1 CN 1671660 A DE 10233500 A1 EC SP055571 A EP 1527047 A1 HK 1078851 A1 HR 20050070 A2 JP 2005535684 T KR 20050042139 A MX PA04012785 A TW 285635 B UA 78352 C2 UY 27904 A1 ZA 200409814 A	23-02-2004 19-04-2005 12-02-2004 21-09-2005 19-02-2004 18-04-2005 04-05-2005 07-03-2008 31-12-2005 24-11-2005 04-05-2005 08-06-2005 21-08-2007 15-03-2007 27-02-2004 22-02-2006
WO 2004096224 A	11-11-2004	AU 2004233576 A1 BR PI0409919 A CA 2523868 A1 CL 9002004 A1 EC SP056132 A JP 2006524634 T KR 20060008945 A MX PA05011656 A UY 28287 A1	11-11-2004 25-04-2006 11-11-2004 04-03-2005 01-03-2006 02-11-2006 27-01-2006 15-12-2005 30-11-2004

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: A61K 009/048	
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) ROMAN MESSERSCHMID Y OTROS	
	08157750.4	06/06/2008	EP	(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 2009/147220 A1	
	No. de solicitud PCT/EP2009/056895				
(54) Titulo: FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA LA LIBERACIÓN INMEDIATA DE UN DERIVADO DE INDOLINONA					

Reivindicación(es):

1. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 70% (Q65%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos *in vitro* en las siguientes condiciones de disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2: Aparato 2 (paletas), medio de disolución con HCl 0,1 M (pH 1) y velocidad de agitación de 50 a 150 rpm, a una temperatura de 37°C.
2. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 75% (Q 70%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos *in vitro*
3. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos *in vitro*.
4. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en 45 minutos *in vitro*.
5. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 85% (Q 80%) de la sustancia activa se disuelve en 30 minutos *in vitro*.
6. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que presenta perfiles de disolución *in vitro* comparables independientes a partir de una potencia de dosificación de 5 a 1000 mg de la sustancia activa.
7. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima de analito/sustancia activa en plasma en estado estacionario

(C_{max,ee}) aumenta de una forma proporcional a la dosis.

8. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo del analito/sustancia activa en estado estacionario en un intervalo de dosificación t (AUC_{t,ee}) aumenta de una forma proporcional a la dosis.
9. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que suministra un perfil de liberación inmediata caracterizado porque la sustancia activa alcanza una concentración máxima en plasma en la sangre de un ser humano en menos de entre 0,75 y 6 horas.
10. Forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, que suministra un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima en el plasma de seres humanos está al menos en el intervalo de 4 ng/ml a 32 ng/ml, con un valor medio geométrico de 14 ng/ml, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 150 mg (3 veces 50 mg) de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.
11. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que ésta es una forma de dosificación que se puede administrar por vía oral.
12. Forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que ésta se presenta en forma de un comprimido, cápsula, solución oral, elixir, emulsión, microgránulos, polvo o gránulos.

114

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 99,115
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152530-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:52:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** 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.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO	
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL AÑOS 13 a 16 PARA MANT	677,000.00

TOTAL :			\$ 677,000.00	

SON: SEISCIENTOS SETENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 09255-841-158-0

115

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176088-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 99,050
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152530-00000-0000

Fecha: 2010-12-03 11:52:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:09255-841-158-0



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

Art. 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☒
☒

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	10 152530
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/056895
	Fecha inicio fase nacional	06/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12478
	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