

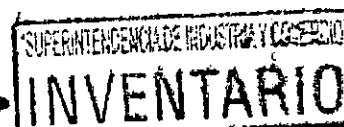


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-18905

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**



21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____

DABIGATRAN PARA LA CATETERIZACION CARDIACA

INTERVENCIONISTA PERCUTANEA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO _____

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. **APODERADO** _____

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

P.D

19-03-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-018905- -00000-0000

Fecha: 2011-02-17 11:29:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACIÓN Folios: 47

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM**
INTERNATIONAL GMBHsociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)1. **Paul A. REILLY**Boehringer Ingelheim GmbH,
CD Patents,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/060592Fecha: 17 de agosto de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/020602 A1Fecha: 25 de febrero de 2010

6

Título (54)**DABIGATRÁN PARA LA CATETERIZACIÓN CARDIACA INTERVENCIONISTA**
PERCUTÁNEA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/4439

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

19 de agosto de 2008

(31) Número de Solicitud

61/090,018

9

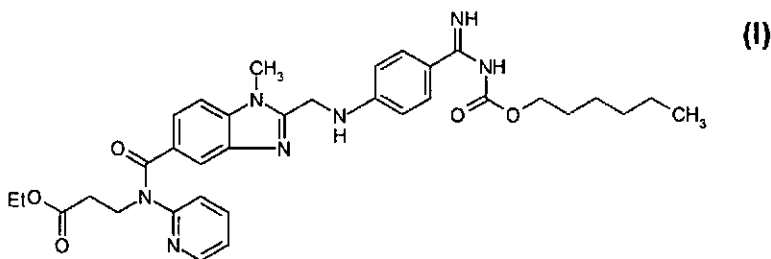
Comprobante de pago No.: 11-13507**Fecha:** 14 de febrero de 2011

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☒ 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 PÁEZ**FIRMA:** LuZ Clemencia De Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/020602 A1

Descripción:

Páginas 8 en el idioma original

Páginas 9 en español

Reivindicaciones: Número (s) 9

Figuras: Número (s)

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. -----

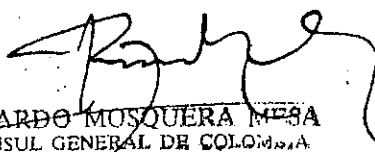
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

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.

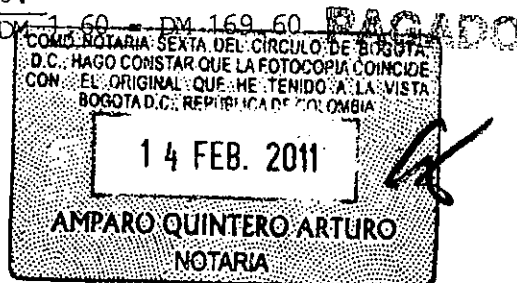
Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

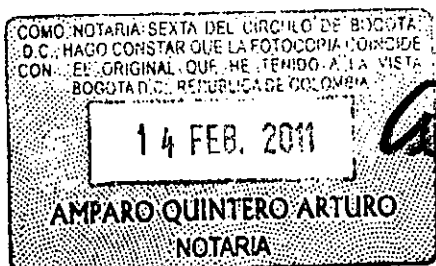
Munich, 18 de Diciembre de 1995


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





642 400 0000
TEL: 400 0000
1-800-5133 + 0057
Banco de la Nación

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ
05/11/2011
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
Hoy ENE - 4 A 11:44
DEFINICIONES
CANTAL DE BOGOTÁ D.C.

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

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

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

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y 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 el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and 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, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renunciate, ratify the acts done by representatives without a power of attorney.

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Given and signed this/Dado y firmado hoy

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM

In/en INTERNATIONAL GMBH

ppq.

ppq.

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

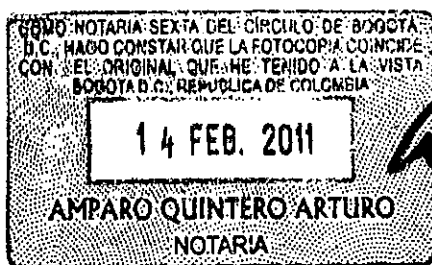
Firma

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



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

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

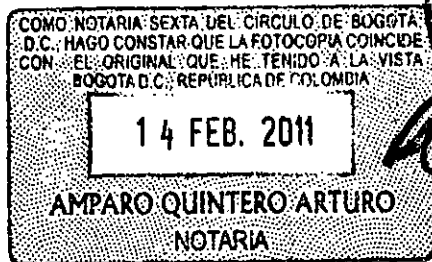
1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz.,
 2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

[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.

Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
 Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
 (Dr. Hanns Paul Tüttenberg)



Kostenberechnung:
 Gebühr für Legalisation
 (Wert: DM. 5,00 -)
 JVKostO. v. 26.7.1967
 BGBl. I S. 881

Amtsinspektor

por el pres
 GONZALO
 31929; y LU:
 en la Carrera
 lo dispuesto
 Comercio, el
 suplentes, en s
 todos los asun
 recibir notifica
 extrajudiciales. E
 principal en cas
 definitivo de aq
 segundo represent
 el tercero al s
 rincipal, o el prime
 clararán su inte
 dinnte declaración
 ombia, o por Nota
 Colombia en el ex
 el certado respec
 tivamente, el sigu
 o o impediment
 ntación, en su o
 dola por el solo
 el ejercicio de
 tercer suplente es

confero (conferim
 para obtener
 ndustrial y contra
 zo (amos) a los t
 enten ante cuales
 jurisdicción, espe
 contencioso-adm.
 de arbitramento, e
 los: a) Obtención
 lidad, y diseños
 mbres colectivos, del
 inaciones comercial
 o domicilio, cau
 de uso de esos de
 protección del co
 lación administrat
 s inacionales, y
 istrativos o conte
 derechos; accio
 promuevan. Y pá
 ados, puedan sus
 tir los hechos de
 ur, y ratificar los

Given and
 in/en
 er Laudien
 Signature

7

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 FAEZ, 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

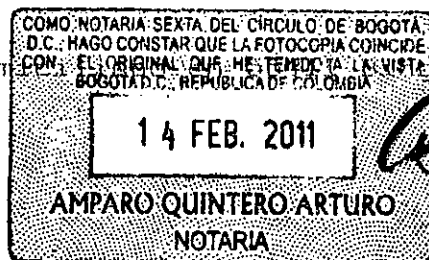
Protocolo notarial No. 2659/95 V

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 Bogotá D.C. República de Colombia

a quienes conozco en persona.



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

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

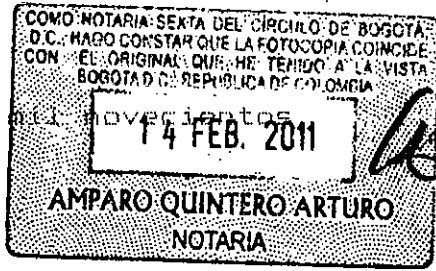
Prof. Dr. Weirich

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

910 E 1

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

Mainz, trece de diciembre de mil noventa y cinco



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COZ 2711
MAFUC ON
Resolución No. 562 Minjusticia

9

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. 189 de 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.

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Bogotá, 6 de enero de 1996
[Firma]
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
14 FEB. 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

[Handwritten signature]

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

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

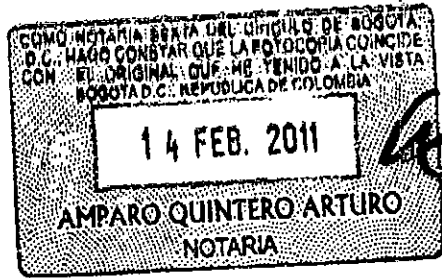
1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REDACCIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]

CUYA FIRMA SE LEYÓ EN
PRESENCIA DE LA COMISION
DE VERIFICACION DE LA
FIRMA Y DEL NOTARIO



10

TELEFAX: (57) (1) 27 9850
TELEX: 45475 CAVE CO
(23)7407375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 1170100
CABLES: CAVELIERES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

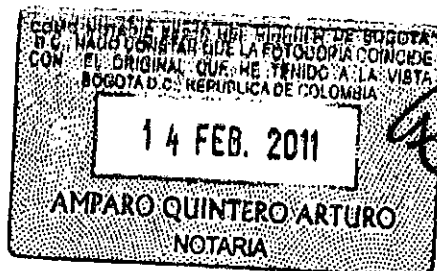
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante MM, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s)

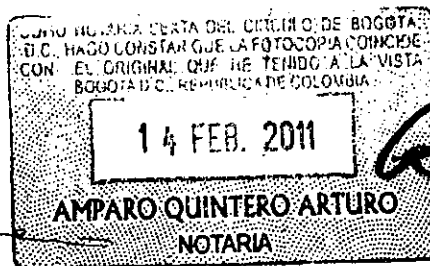
2877924
438014

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(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.

San Carlo

Emilia F...



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.

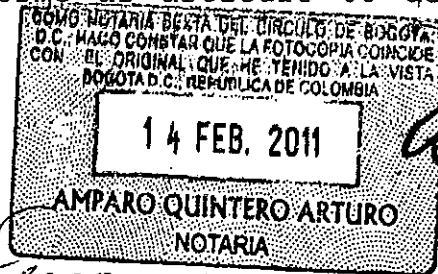
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

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:

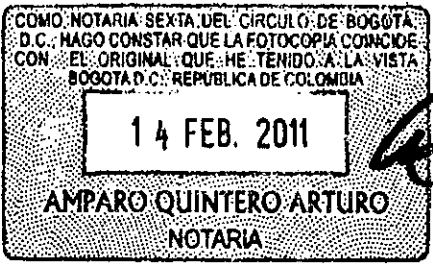
Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

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
BOGOTA D.C.
Compareció (eron) *Amirio Fierro*
Luz Clemencia Soler
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
CC 74386019
CC 35456019
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Varg
Luz Clemencia Soler



3/2

Assignment of Inventors and Priority Rights

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

Paul REILLY, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877, USA, a citizen of Canada

applicant of an invention related to:

"NEW USE OF DABIGATRAN"

for which a first application was filed in Europe

Serial No.: **US 61/090018**

Filing Date: **August 19, 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

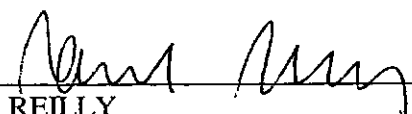
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

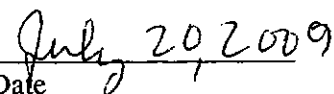
to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

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


Paul REILLY


Date

REILLY 
Personally appeared Paul REILLY, signer and sealer of the foregoing instrument and acknowledged the same to be his free act and deed before me this 20 day of July, 2009.

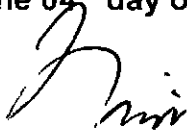

Maureen A. Davis

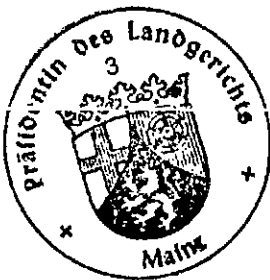
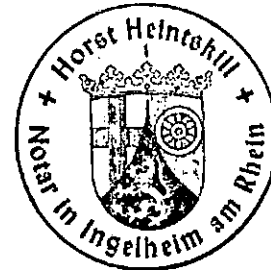
Notary Public: My commission expires:

11/30/2013

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

Ingelheim am Rhein, the 04th day of October 2010 /Ge


Notary public



APOSTILLE

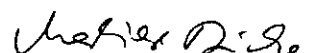
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 06.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1828/2010 /

10. Unterschrift


Marliese Dicke

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 3.000,00 €

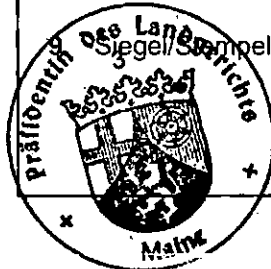
JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 06.10.10


Beyer
Justizbeschäftigte



COLO 09255 841 163 0

La presente traducción oficial No. 0145/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán que aparece en un documento en inglés *Assignment of Inventors and Priority Rights*.



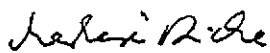
Cuenta de gastos:

Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del 26.07.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 06.10.2010

Beyer

Funcionaria de la administración
de justicia

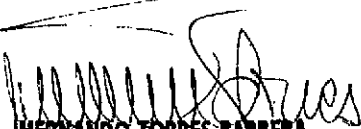
APOSTILLA (Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. Pais:	República Federal de Alemania
Este documento público	
2. está firmado por	Horst Heintskill
3. en su calidad de	Notario
4. lleva el sello/timbre de	Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein
Certificado	
5. en	Maguncia
6. el	6 de octubre de 2010
7. por la	Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No.	1828/2010
9. Sello/timbre	10. Firma
	
 Marliese Dicke	

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 27 de diciembre de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales


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

Traducción N° 271210 del inglés al español realizada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Copia Certificada

Proceso: POI-2423

Cesión de Derechos de Inventores y de Prioridad

Por una contraprestación válida y suficiente cuyo recibo y suficiencia se acusa por medio del presente, los suscritos ("el Cedente")

Paul REILLY, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877, USA, un ciudadano de Canadá

Solicitante de una invención relacionada con:

"NUEVO USO DE DABIGATRAN"

Para la cual se presentó una primera solicitud en Europa
Serie No. US 61/090018
Fecha de Presentación: Agosto 19, 2008


JAIMÉ A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

Por medio del presente cedo y transfiero y transfiero la totalidad de mis derechos, título e interés sobre la misma a

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Residente en
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

A quien se ha efectuado la cesión de todos los derechos y títulos sobre la mencionada invención para los siguientes territorios:

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

Lo anterior sin restricción de clase alguna.

Hecho y firmado en

15

Traducción N° 271210 del inglés al español realizada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor e
Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la
República de Colombia

(Aparece firma)
Paul REILLY

Julio 20, 2009
Fecha

Compareció personalmente Paul REILLY, quien firma y sella el anterior instrumento y
reconoció haberlo firmado y sellado como un acto libre y espontáneo hoy 20 de julio de
2009.

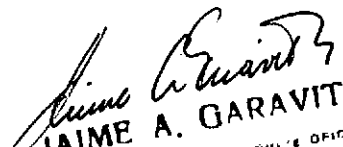
Se certifica la conformidad de la anterior copia con el original.

Ingelheim am Rhein el 04 de octubre de 2010

(Aparece firma) Notario Público (Aparece sello redondo)

(Aparece firma) Notario Público. Mi comisión vence el 30 de noviembre de 2013

(Aparece APOSTILLA No. 1828/2010 en el idioma alemán)


JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
042211
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2010 DIC 28 A 10:01
JEFE DE LEGALIZACIÓN
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

16

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 February 2010 (25.02.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/020602 A1

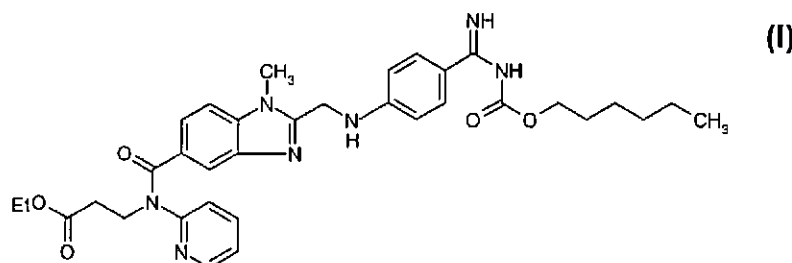
- (51) International Patent Classification:
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/060592
- (22) International Filing Date:
17 August 2009 (17.08.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/090,018 19 August 2008 (19.08.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **REILLY, Paul, A.** [US/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
- (74) Agent: **HAMMANN, Heinz**; 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, PE, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: DABIGATRAN FOR PERCUTANEOUS INTERVENTIONAL CARDIAC CATHETERISATION

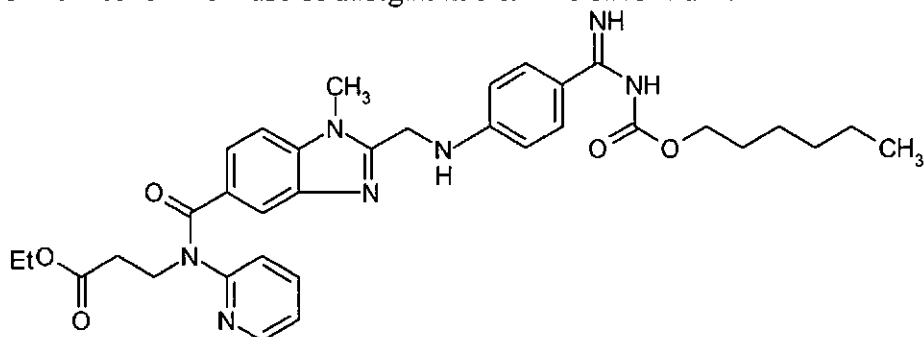


(57) Abstract: The invention relates to a new use of dabigatran etexilate of formula (I) optionally in the form of the pharmaceutically acceptable salts thereof, and new medicament formulations which may be used for this purpose.

WO 2010/020602 A1

DABIGATRAN FOR PERCUTANEOUS INTERVENTIONAL CARDIAC CATHETERISATION

The invention relates to a new use of dabigatran etexilate of formula I



optionally in the form of the pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as new medicament formulations which may be used for this purpose.

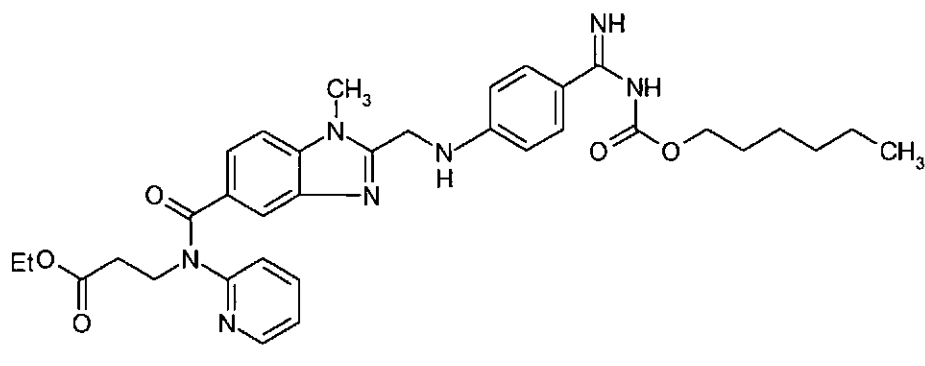
Background to the invention

- 10 The compound of formula 1 is known from the prior art and was first disclosed in WO98/37075. It is a potent thrombin inhibitor which can be used for example for the post-operative prevention of deep vein thromboses and in stroke prevention, particularly for preventing strokes in patients with atrial fibrillation.
- 15 The present invention relates to the use of the compound of formula I as a secondary medication in percutaneous interventional cardiac catheterisation.

Detailed description of the invention

- 20 Percutaneous interventional cardiac catheterisation (PCI = percutaneous coronary intervention) is a test carried out on patients at potential risk of coronary disease. Frequently a symptom such as, for example, a feeling of tightness or pain in the chest or a pathological change in the heart current patterns (electrocardiogram) is the basis for cardiac catheterisation. In this investigation, it is determined whether the coronary blood vessels have flow problems. If any such flow problems are found, percutaneous balloon dilatation or the implanting of a stent in the lesion
- 25 responsible may be carried out during the cardiac catheterisation.

The present invention relates to the use of the compound of formula I

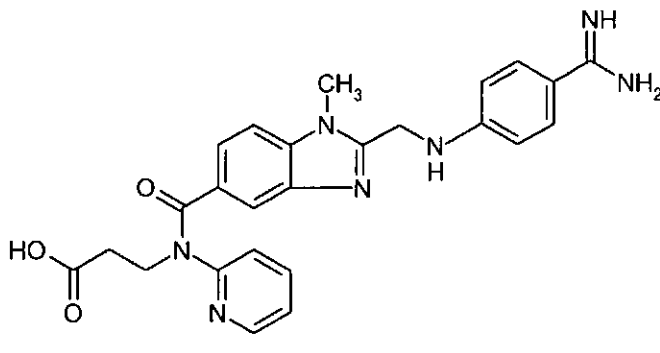


optionally in the form of the tautomers and the pharmaceutically acceptable salts thereof, as a secondary medication in percutaneous, interventional cardiac catheterisation.

Pharmaceutically acceptable salts of dabigatran etexilate include acid addition salts which are selected from among the hydrochloride, hydrobromide, hydriodide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromethanesulphonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrobenzoate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydrolactate, hydroxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-p-toluenesulphonate, preferably hydrochloride, hydrobromide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromaleate, hydrofumarate and hydromethanesulphonate. The salts of hydrochloric acid, methanesulphonic acid, maleic acid, benzoic acid and acetic acid are particularly preferred. Of exceptional importance according to the invention are the salts of methanesulphonic acid, which are optionally also referred to as mesylates within the scope of the present invention.

The acid addition salts of dabigatran etexilate, particularly the methanesulphonic acid salt, are disclosed for example in WO 03/074056. The specific polymorphs I and II of the methanesulphonic acid salt or the hemihydrate thereof are also known from the prior art (WO 2005/028468). The present invention includes the use of the solvates and hydrates of the salts of the compound of formula I.

The active ingredient of the compound of formula I is called dabigatran and is represented by the following formula II



19

The use according to the invention also includes the use of the compound of formula II as secondary medication in percutaneous, interventional cardiac catheterisation.

Preferably, between 50 and 400 mg, particularly preferably 75 to 350 mg of the compound of formula I are administered per day in order to implement the medication according to the invention. Particularly preferably, 110 - 300 mg, more preferably 150 - 220 mg of compound I are administered per day.

The compound of formula I is preferably administered with or before the percutaneous interventional cardiac catheterisation. Particularly preferably the compound of formula I is administered before the cardiac catheterisation. It is advisable for example to start the administration of the compound of formula I in the above-mentioned doses 12-48 h, preferably 16-36 h, particularly preferably 18 to 24 h before the percutaneous interventional cardiac catheterisation.

The compound of formula I is preferably administered using multiparticulate medicament formulations as described for example in WO 03/074056. Figure 1 of WO 03/74056 shows the schematic structure of preferred pharmaceutical compositions by means of a section through a suitable pellet. The approximately ball-shaped/spherical core region of this pellet contains or consists of a pharmaceutically acceptable organic acid, preferably tartaric acid. Then comes a layer that separates the acid core from the layer containing the active substance, the so-called isolating layer. The isolating layer is in turn surrounded by the active substance layer, which is also in the shape of a spherical shell, which in turn may be surrounded by a coating that improves the abrasion resistance and storage stability of the pellets.

The preparation of pellet formulations of this kind that are preferably used according to the invention is characterised by a series of partial steps. First, the core 1 is prepared from pharmaceutically acceptable organic acid. Within the scope of the present invention tartaric acid is used to prepare the core 1. The core material 1 thus obtained is then converted into so-called isolated tartaric acid cores 3 by spraying on an isolating suspension 2. A dabigatran suspension 4 prepared subsequently is sprayed onto these coated cores 3 by means of a coating process in one or more process steps. The active substance pellets 5 thus obtained are then packed into suitable capsules.

The experimental section that follows summarises the preparation of the medicament formulations that are particularly preferably used according to the invention.

20

Example 1 - Preparation of the Starter Pellets

480kg water are heated to 50°C and 120 kg of acacia (gum arabic) are added with stirring in a conventional mixing container having a dished end and stirrer. Stirring is continued at constant temperature until a clear solution is obtained. Once there is a clear solution (usually after 1 to 2 hours) 600 kg tartaric acid are added with stirring. The tartaric acid is added at constant temperature and while stirring is continued. After the addition has ended the mixture is stirred for about another 5 to 6 hours.

1000 kg tartaric acid are added to a slowly rotating (3 revolutions per minute) unperforated horizontal pan with a spraying and powder applying unit (e.g. Driamat 2000/2.5). Before spraying starts, a sample of the acid is taken for screening analysis. The acid in question is tartaric acid particles with a particle size in the range from 0.4-0.6 mm.

The acid rubber solution obtained by the above method is sprayed onto the tartaric acid particles thus provided. During the spraying, the quantity of air supplied is adjusted to 1000m³/h and 35°-75°C. The differential pressure is 2 mbar and the speed of rotation of the pan is 9 revolutions per minute. The nozzles should be arranged at a distance of 350 – 450mm from the filling.

The acid rubber solution is sprayed on by alternating with the following steps. After about 4.8 kg of the acid rubber solution has been sprayed onto the tartaric acid particles of particle size 0.4-0.6 mm and the solution has been distributed, about 3.2 kg tartaric acid powder are sprinkled onto the damp tartaric acid particles. The tartaric acid powder in question consists of fine tartaric acid particles with a particle size of < 50 microns. In all, 800 kg tartaric acid powder are required. After the said tartaric acid powder has been sprinkled on and distributed the spray material is dried until a product temperature of about 40°C is reached. This is in turn followed by the spraying on of the acid rubber solution.

These cycles are repeated until the acid rubber solution is used up. Once the process has ended the acid pellets are dried in the pan at 3 rpm for 240 minutes. To prevent caking after the drying has finished, an intermittent program is run at 3 rpm for 3 minutes every hour. In the present instance this means that the pan is rotated at 3 rpm for 3 minutes at intervals of one hour and then left to stand. The acid pellets are then transferred into a drying apparatus. They are then dried at 60°C over a period of 48 hours. Finally, the particle size distribution is determined by screen analysis. The particle size with a diameter of 0.6 – 0.8mm corresponds to the product. This fraction should make up >85%.

21

Example 2 - Isolation of the Starter Pellets

To prepare the isolating suspension, 666.1 (347.5) kg of ethanol are placed in the mixing container and the hydroxypropylmethylcellulose (33.1 (17.3) kg) is added with stirring at approx. 600 rpm and dissolved. Then under the same conditions 0.6 (0.3) kg dimeticone are added.

5 Shortly before use, talc (33.1 (17.3) kg) is added, again with stirring, and suspended.

The acid pellets 1200 (600) kg are poured into the coating apparatus (e.g. GS- Coater Mod. 600/Mod. 1200) and sprayed therein in the rotating pan with the isolating suspension described above in a continuous spraying process lasting several hours at a spraying rate of 32 kg/h for the
10 1200 kg mixture or 21 kg/h for the 600 kg mixture. The pellets are also dried continuously with an air supply at up to 70°C.

After the GS Coater has been emptied, the isolated starter pellets are fractionated by screening. The product fraction with a diameter ≤ 1.0 mm is stored and used further.

15

Example 3 - Preparation of the dabigatran etexilate suspension

26.5 kg hydroxypropylcellulose are added to 720 kg isopropanol in a 1200 litre mixing container fitted with a propeller stirrer and the mixture is stirred until fully dissolved (about 12 - 60 hours; roughly 500 rpm). Once the solution is clear, 132.3 kg of dabigatran etexilate
20 methanesulphonate (polymorph I) are added with stirring (400 rpm) and the mixture is stirred for about another 20-30 minutes. Then 21.15 kg of talc is added at a constant stirring rate and stirring is continued at the same speed for about another 10-15 minutes. The steps described above are preferably carried out under a nitrogen atmosphere.

25 Any clumps formed are broken up by homogenising using an UltraTurrax stirrer (about 60-200 minutes). The suspension temperature should not exceed 30°C throughout the entire manufacturing process.

The suspension is stirred until ready for further processing to ensure that no sedimentation
30 occurs (at roughly 400 rpm).

If the suspension is stored at below 30°C, it should be further processed within at most 48 h. If for example the suspension is manufactured and stored at 22°C, it should be further processed within 60 hours.

35

22

Example 4 - Preparation of the dabigatran etexilate active substance pellets

A horizontal pan with an unperforated container is used (GS Coater Mod. 600). In contrast to the fluidised bed method, the suspension is sprayed onto the fluidised bed of pellets in the rotating pan by the "top spray" method. It is sprayed on through nozzles 1.4 mm in diameter.

- 5 The dry air is passed into the bed of pellets through so-called immersion blades and transported away through an opening in the back wall of the coater.

- 10 The horizontal pan is charged with 320 kg of the tartaric acid pellets obtained according to Example 2 and the bed of pellets is heated up. Once a product temperature of 43 °C has been reached, spraying begins. 900 kg of the suspension prepared previously according to Example 3 are sprayed on, first of all for 2 h at a spraying rate of 20 kg/h, then 24 kg/h. The suspension is stirred constantly. The temperature of the air supplied is at most 75°C. The amount of air supplied is about 1900 m³/h.

- 15 Then the pellets are dried in the horizontal pan (5 revolutions per minute) at an air inflow temperature of at least 30°C, at most 50°C and an air inflow amount of 500 m³/h over a period of about 1-2 hours.

- 20 325 kg of the pellets thus obtained are then loaded once more into a horizontal pan and heated to 43°C. 900 kg of the suspension prepared previously according to Example 3 are sprayed on, first of all for 2 h at a spraying rate of 20 kg/h, then 24 kg/h. The suspension is stirred constantly. The temperature of the air supplied is at most 75°C. The amount of air supplied is about 1900 m³/h.

- 25 Then the pellets are dried in the horizontal pan (5 revolutions per minute) at an air inflow temperature of at least 30°C, at most 50°C and an air inflow amount of 500 m³/h over a period of about 1-2 hours.

- 30 The dried pellets are then passed through a vibrating screen with a mesh size of 1.6 mm and stored in containers with desiccants until needed for further processing.

23

Example 5 - Examples of formulations

The following examples of formulations are then obtained from the active substance pellets obtained according to Example 4 by packing into hydroxypropylmethylcellulose capsules:

5

Ingredient	amount [mg] per capsule	amount [mg] per capsule
active substance I	86.48 ⁽¹⁾	126.83 ⁽²⁾
Acacia (gum arabic)	4.43	6.50
tartaric acid	88.56	129.9
hydroxymethyl- propylcellulose 2910	2.23	3.27
dimethylpolysiloxane 350	0.04	0.06
talc	17.16	25.16
hydroxypropylcellulose	17.30	25.37
HPMC capsule	60 ⁽³⁾	70 ⁽⁴⁾
Total	276.2	387.1

⁽¹⁾ corresponds to 75 mg of free active substance base

⁽²⁾ corresponds to 110 mg of free active substance base

⁽³⁾ weight of capsule size is about 60 mg

⁽⁴⁾ weight of capsule size is about 70 mg

10

In another aspect the present invention relates to one of the above-mentioned medicament formulations as a secondary medication in percutaneous interventional cardiac catheterisation.

15

In another aspect the present invention relates to a medicament formulation which contains 60 - 90 mg, preferably 70 - 80mg, particularly preferably about 75 mg dabigatran etexilate of formula I, as a secondary medication for percutaneous interventional cardiac catheterisation. In another aspect the present invention relates to a medicament formulation which contains 90 - 130 mg, preferably 100 - 120 mg, preferably 105 - 115 mg, particularly preferably about 110 mg of dabigatran etexilate of formula I as a secondary medication for percutaneous interventional cardiac catheterisation.

20

In another aspect the present invention relates to a medicament formulation which contains 60 - 90 mg, preferably 70 - 80mg, particularly preferably about 75 mg dabigatran etexilate of formula I in the form of the polymorph I of its methanesulphonate as a secondary medication for percutaneous interventional cardiac catheterisation. In another aspect the present invention

25

relates to a medicament formulation which contains 90 - 130 mg, preferably 100 - 120 mg, preferably 105 - 115 mg, particularly preferably about 110 mg dabigatran etexilate of formula I

in the form of the polymorph I of its methanesulphonate as a secondary medication for percutaneous interventional cardiac catheterisation.

5 In another aspect the present invention relates to a medicament formulation which also contains hydroxymethylpropylcellulose in addition to dabigatran etexilate of formula I in the form of polymorph I of its methanesulphonate as a secondary medication for percutaneous interventional cardiac catheterisation.

10 In another aspect the present invention relates to a medicament formulation which also contains dimethylpolysiloxane in addition to the dabigatran etexilate of formula I in the form of polymorph I of its methanesulphonate as a secondary medication for percutaneous interventional cardiac catheterisation.

15 In another aspect the present invention relates to a medicament formulation which also contains the ingredients gum arabic, tartaric acid, hydroxymethylpropylcellulose, dimethylpolysiloxane, talc and hydropropylcellulose in addition to the dabigatran etexilate of formula I in the form of polymorph I of its methanesulphonate as a secondary medication for percutaneous interventional cardiac catheterisation.

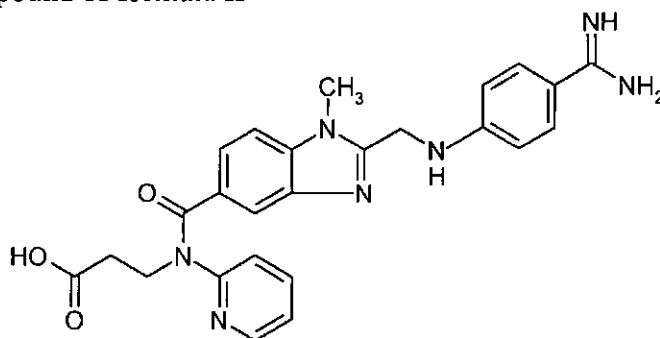
20 In another aspect the present invention relates to a medicament formulation which exclusively contains the ingredients gum arabic, tartaric acid, hydroxymethylpropylcellulose, dimethylpolysiloxan, talc and hydropropylcellulose in addition to dabigatran etexilate of formula I in the form of polymorph I of its methanesulphonate as a secondary medication for percutaneous interventional cardiac catheterisation.

25 In another aspect the present invention relates to a method of carrying out percutaneous interventional cardiac catheterisation, characterised in that dabigatran etexilate of formula I is used, optionally in the form of the tautomers, pharmaceutically acceptable salts, polymorphs, solvates or hydrates thereof.

30 In another aspect the present invention relates to a method of carrying out percutaneous interventional cardiac catheterisation, characterised in that dabigatran etexilate of formula I is used in the form of one of the above-mentioned medicament formulations.

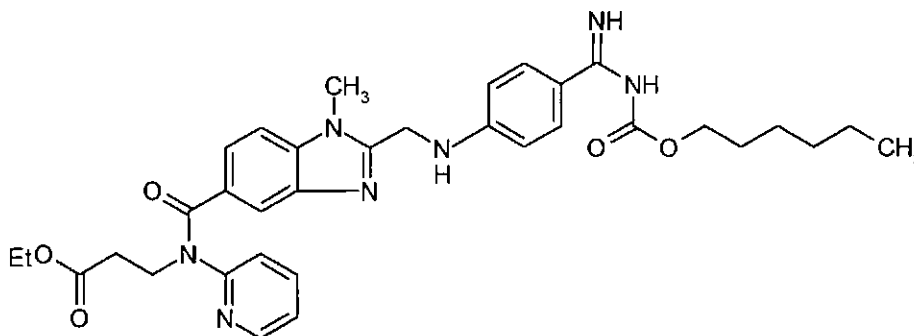
Claims

- 1) Use of a compound of formula II

**II**

optionally in the form of the tautomers, the pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof for the manufacture of a medicament for secondary medication in percutaneous, interventional cardiac catheterisation.

- 2) Use according to claim 1, wherein the prodrug of the compound of formula II is the compound of formula I

**I**

optionally in the form of the tautomers and the pharmaceutically acceptable salts thereof, as a medicament for secondary medication in percutaneous, interventional cardiac catheterisation.

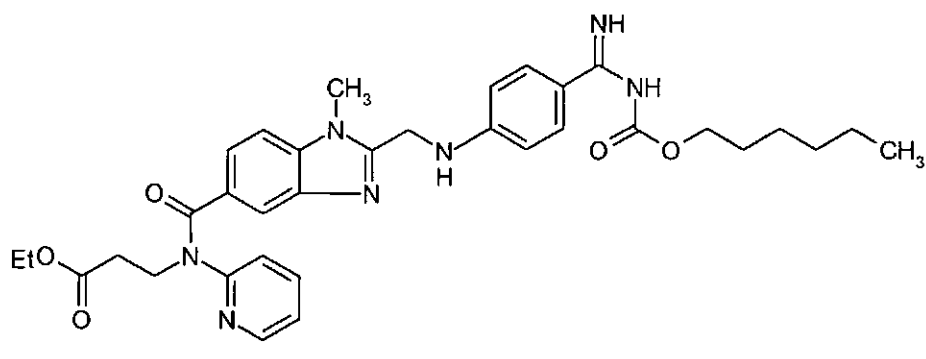
- 3) Use according to claim 2, wherein between 50 and 400 mg, particularly preferably 75 to 350 mg of the compound of formula I are administered per day.

- 4) Use according to one of claims 2-3, wherein the pharmaceutically acceptable salts include acid addition salts which are selected from among the hydrochloride, hydrobromide, hydriodide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromethanesulphonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrobenzoate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydroxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-p-toluenesulphonate, preferably hydrochloride, hydrobromide, hydrosulphate,

hydrophosphate, hydromaleate, hydrofumarate and hydromethanesulphonate. The salts of hydrochloric acid, methanesulphonic acid, maleic acid, benzoic acid and acetic acid are particularly preferred. Of exceptional importance according to the invention are the salts of methanesulphonic acid, which are optionally also referred to as mesylates within the scope of the present invention.

- 5) Use according to one of claims 2-4, wherein the pharmaceutically acceptable salts include hydrochloride, hydrobromide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromaleate, hydrofumarate and hydromethanesulphonate.

- 6) Compound of formula I



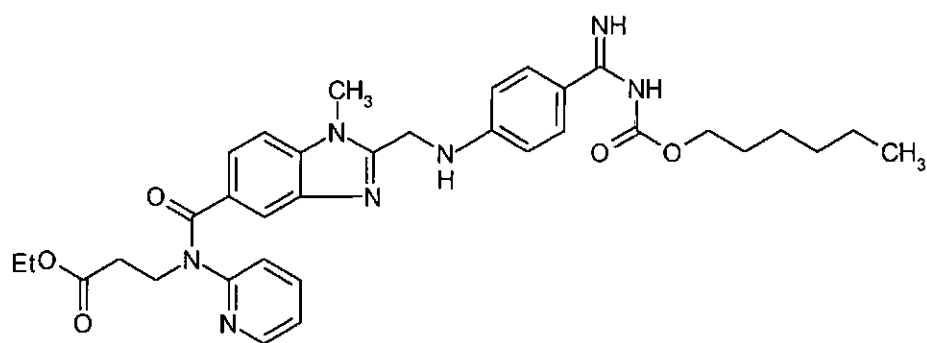
optionally in the form of the tautomers and the pharmaceutically acceptable salts thereof, as a medicament for secondary medication in percutaneous, interventional cardiac catheterisation.

- 7) Compound of formula I for the use according to claim 6, wherein the pharmaceutically acceptable salts include acid addition salts which are selected from among the hydrochloride, hydrobromide, hydriodide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromethanesulphonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrobenzoate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydrolactate, hydroxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-p-toluenesulphonate, preferably hydrochloride, hydrobromide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromaleate, hydrofumarate and hydromethanesulphonate. The salts of hydrochloric acid, methanesulphonic acid, maleic acid, benzoic acid and acetic acid are particularly preferred. Of exceptional importance according to the invention are the salts of methanesulphonic acid, which are optionally also referred to as mesylates within the scope of the present invention.

- 8) Compound of formula I for the use according to claim 6 or 7, wherein the pharmaceutically acceptable salts include hydrochloride, hydrobromide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromaleate, hydrofumarate and hydromethanesulphonate.

27

- 9) Pharmaceutical composition for secondary medication in percutaneous, interventional cardiac catheterisation comprising a compound of formula I



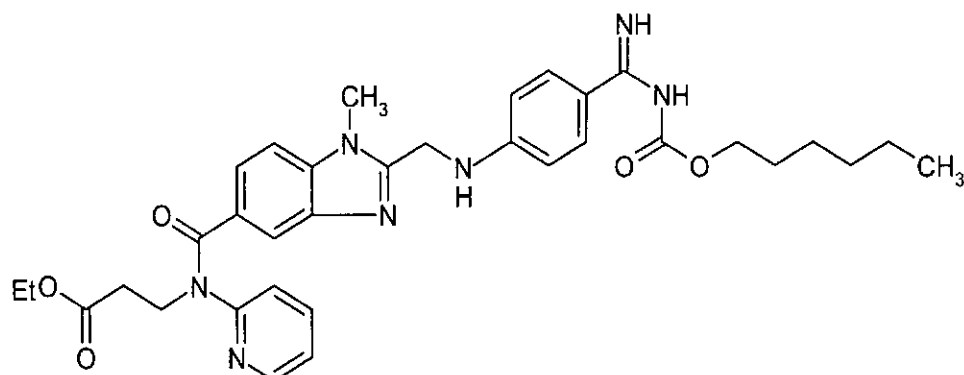
I

5

optionally in the form of the tautomers and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

DABIGATRÁN PARA LA CATETERIZACIÓN CARDIACA INTERVENCIONISTA PERCUTÁNEA

La invención se refiere a un nuevo uso de etexilato de dabigatrán de fórmula I



opcionalmente en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, como también a nuevas formulaciones de medicamentos que se pueden utilizar para este propósito.

Antecedentes de la invención

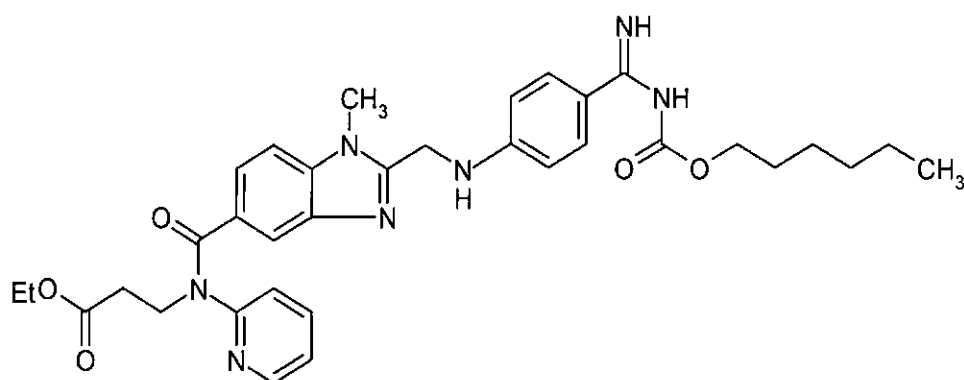
El compuesto de fórmula **1** se conoce de la técnica precedente y se describió por primera vez en el documento WO98/37075. Dicho compuesto es un potente inhibidor de la trombina que se puede usar, por ejemplo, en la prevención post-operatoria de trombosis venosa profunda y en la prevención de derrames, particularmente para evitar derrames en pacientes con fibrilación atrial.

La presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I como medicación secundaria en la cateterización cardiaca intervencionista percutánea.

Descripción detallada de la invención

La cateterización cardiaca intervencionista percutánea (PCI por sus siglas en inglés) es una prueba que se realiza a pacientes con riesgo potencial de enfermedad coronaria. Con frecuencia, un síntoma tal como, por ejemplo, sensación de opresión o dolor en el pecho o un cambio patológico en los patrones de corriente del corazón (electrocardiograma) es el fundamento de la cateterización cardiaca. En esta investigación, se determina si los vasos sanguíneos coronarios tienen problemas de flujo. Si se observa alguno de dichos problemas de flujo, puede que se lleve a cabo una dilatación percutánea con globo o el implante de un stent en la lesión responsable durante la cateterización cardiaca.

La presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I



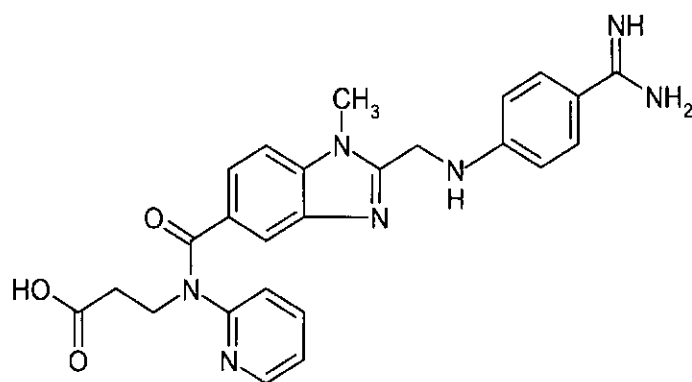
!

opcionalmente en la forma de sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, como medicación secundaria en la cateterización cardiaca intervencionista percutánea.

Las sales farmacéuticamente aceptables del etexilato de dabigatrán incluyen sales de adición de ácido que se seleccionan entre hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrolactato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidromaleato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. Se prefieren particularmente las sales de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido benzoico y ácido acético. Son de excepcional importancia de acuerdo con la invención las sales de ácido metanosulfónico, que también se las denomina, opcionalmente, mesilatos dentro del alcance de la presente invención.

Las sales de adición de ácido de etexilato de dabigatrán, particularmente la sal de ácido metanosulfónico, se describen, por ejemplo, en el documento WO 03/074056. Los polimorfos I y II específicos de la sal de ácido metanosulfónico o su hemihidrato se conocen también de la técnica anterior (WO 2005/028468). La presente invención incluye el uso de los solvatos e hidratos de las sales del compuesto de fórmula I.

El ingrediente activo del compuesto de fórmula I se denomina dabigatrán y se representa en la siguiente fórmula II

II

El uso de acuerdo con la invención incluye también el uso del compuesto de fórmula II como medicación secundaria en la cateterización cardiaca intervencionista percutánea.

5 Preferiblemente, se administran entre 50 y 400 mg, particular y preferiblemente entre 75 y 350 mg por día del compuesto de fórmula I con el fin de implementar la medicación de acuerdo con la invención. Se prefiere particularmente administrar 110 - 300 mg, más preferiblemente 150 - 220 mg por día del compuesto I.

10 El compuesto de fórmula I se administra preferiblemente durante o antes de la cateterización cardiaca intervencionista percutánea. Se prefiere particularmente la administración del compuesto de fórmula I antes de la cateterización cardiaca. Es aconsejable, por ejemplo, comenzar la administración del compuesto de fórmula I en las dosis anteriormente mencionadas 12-48 h, preferiblemente 16-36 h, particular y preferiblemente 18 a 24 h antes de la cateterización cardiaca intervencionista percutánea.

15 El compuesto de fórmula I preferiblemente se administra usando formulaciones de medicamentos multiparticuladas como se describe, por ejemplo, en el documento WO 03/074056. La Figura 1 del documento WO 03/74056 muestra la estructura esquemática de las composiciones farmacéuticas preferidas mediante un corte de un pellet adecuado. La región del núcleo con forma de balón/esférica de este pellet contiene o consiste en un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, preferiblemente ácido tartárico. Luego viene una capa que separa el núcleo ácido de la capa que contiene la sustancia activa: la llamada capa aislante. La capa aislante está a su vez rodeada por la capa de sustancia activa, que también tiene la forma de una cubierta esférica, que a su vez puede estar rodeada de un revestimiento que mejora la resistencia a la abrasión y la estabilidad en el almacenamiento de los pellets.

20 La preparación de formulaciones en pellets de este tipo, que preferiblemente se utilizan de acuerdo con la invención, se caracteriza por una serie de etapas parciales. Primero, se prepara el núcleo 1 a partir de ácido orgánico farmacéuticamente aceptable. Dentro del ámbito de la presente invención, se usa ácido tartárico para
25 30 preparar el núcleo 1. El material del núcleo 1 así obtenido se convierte a continuación

en los llamados núcleos aislados 3 de ácido tartárico mediante pulverización de una suspensión de aislamiento 2. Sobre estos núcleos revestidos 3 se pulveriza una suspensión de dabigatrán 4, preparada subsiguientemente, por medio de un proceso de revestimiento, en una o más etapas de proceso. Los pellets de sustancia activa 5 así obtenidos se empaquetan entonces en cápsulas adecuadas.

La siguiente sección experimental resume la preparación de formulaciones de medicamento que se utilizan particular y preferiblemente de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1 - Preparación de los pellets iniciales

10 Se calientan 480 kg de agua a una temperatura de 50°C y se añaden con agitación 120 kg de acacia (goma arábiga) en un envase de mezcla convencional equipado con un plato y un agitador. Se continúa la agitación a temperatura constante hasta obtener una disolución transparente. Una vez que se tiene una disolución transparente (normalmente después de 1 ó 2 horas) se añaden con agitación 600 kg
15 de ácido tartárico. El ácido tartárico se añade a temperatura constante al mismo tiempo que se continúa la agitación. Después de finalizar la adición, se agita la mezcla durante aproximadamente otras 5 a 6 horas.

Se añaden 1000 kg de ácido tartárico a una cuba horizontal no perforada en rotación lenta (3 revoluciones por minuto) equipada con una unidad de pulverización y aplicación de polvo (por ejemplo, Driamat 2000/2.5). Antes de comenzar la
20 pulverización, se toma una muestra de ácido para su análisis por cribado. El ácido en cuestión está formado por partículas de ácido tartárico con un tamaño de partícula en el intervalo de 0,4 - 0,6 mm.

La disolución ácida de goma obtenida mediante el método anterior se pulveriza sobre
25 las partículas de ácido tartárico así proporcionadas. Durante la pulverización, se ajusta la cantidad de aire suministrado a 1000 m³/h y a una temperatura de 35°-75°C. La presión diferencial es 2 mbar y la velocidad de rotación de la cuba es 9 revoluciones por minuto. Las boquillas deben estar dispuestas a una distancia de 350 – 450 mm del relleno.

30 La disolución ácida de goma se pulveriza en alternancia con las etapas siguientes. Una vez que se han pulverizado aproximadamente 4,8 kg de la disolución ácida de goma sobre las partículas de ácido tartárico de tamaño de partícula 0,4 - 0,6 mm y que la disolución se ha distribuido, se espolvorean aproximadamente 3,2 kg de ácido tartárico en polvo sobre las partículas húmedas de ácido tartárico. El polvo de
35 ácido tartárico en cuestión consiste en partículas finas de ácido tartárico con un tamaño de partícula < 50 micrómetros. En total, se requieren 800 kg de polvo de ácido tartárico. Una vez que dicho polvo de ácido tartárico se ha espolvoreado y distribuido,

se seca el material de pulverización hasta que se alcanza una temperatura del producto de aproximadamente 40°C. Esta etapa es seguida a su vez por la pulverización de la disolución ácida de goma.

Estos ciclos se repiten hasta que se acaba la disolución ácida de goma. Una vez que el proceso ha terminado, los pellets ácidos se secan en la cuba a 3 rpm durante 240 minutos. Con objeto de impedir la formación de una torta una vez finalizado el secado, se pone en funcionamiento un programa intermitente a 3 rpm durante 3 minutos cada hora. En el presente ejemplo, esto significa que la cuba gira a 3 rpm durante 3 minutos a intervalos de una hora y a continuación permanece en reposo. Seguidamente, los pellets ácidos se transfieren a una secadora. Dichos pellets se secan entonces a una temperatura de 60°C durante un periodo de 48 horas. Finalmente, se determina la distribución de tamaño de partícula mediante análisis por cribado. El tamaño de partícula con un diámetro de 0,6 – 0,8 mm corresponde al producto. Esta fracción debe constituir >85%.

Ejemplo 2 - Aislamiento de los pellets iniciales

Para preparar la disolución de aislamiento, se colocan 666,1 (347,5) kg de etanol en el envase de mezcla y se añade la hidroxipropilmetilcelulosa (33,1 (17,3) kg) con agitación a aproximadamente 600 rpm y se disuelve. Seguidamente se añaden, bajo las mismas condiciones, 0,6 (0,3) kg de dimeticona. Un poco antes del uso, se añade talco (33,1 (17,3) kg), de nuevo con agitación, y se forma una suspensión.

Los 1200 (600) kg de pellets ácidos se vierten en el aparato de revestimiento (por ejemplo, un GS-Coater Mod. 600/Mod. 1200) y se pulverizan en la cuba rotatoria con la suspensión de aislamiento anteriormente descrita, mediante un proceso de pulverización en continuo que dura varias horas, a una velocidad de pulverización de 32 kg/h para los 1200 kg de mezcla o de 21 kg/h para los 600 kg de mezcla. Los pellets se secan también continuamente con suministro de aire a una temperatura de hasta 70°C.

Una vez que el revestidor GS-Coater se ha vaciado, las pellets iniciales aislados se fraccionan mediante tamizado. La fracción de producto con un diámetro ≤ 1,0 mm se almacena y se usa posteriormente.

Ejemplo 3 - Preparación de la suspensión de etexilato de dabigatrán

Se añaden 26,5 kg de hidroxipropilcelulosa a 720 kg de isopropanol en un contenedor de mezcla de 1200 litros equipado con un agitador de hélice y se agita la mezcla hasta disolución completa (aproximadamente 12 - 60 horas; aproximadamente 500 rpm). Una vez que la disolución está transparente, se añaden con agitación (400

rpm) 132,3 kg de metanosulfonato de etexilato de dabigatrán (forma polimórfica I) y se agita la mezcla durante aproximadamente otros 20-30 minutos. A continuación, se añaden 21,15 kg de talco a una velocidad de agitación constante y se continúa la agitación a la misma velocidad durante otros 10-15 minutos. Las etapas descritas
5 anteriormente se llevan a cabo preferiblemente en atmósfera de nitrógeno.

Cualquier grumo formado se deshace mediante homogeneización usando un agitador UltraTurrax (aproximadamente 60-200 minutos). La temperatura de la suspensión no debe sobrepasar los 30°C a lo largo del proceso completo de fabricación.

10 Se agita la suspensión hasta que está lista para el procesado posterior, con objeto de garantizar que no ocurre sedimentación (a aproximadamente 400 rpm).

Si la suspensión se almacena a una temperatura justo por debajo de 30°C, se debe procesar posteriormente dentro de como máximo las 48 h siguientes. Si, por ejemplo, se fabrica la suspensión y se almacena a una temperatura de 22°C, se debe
15 procesar posteriormente dentro de las 60 horas.

Ejemplo 4 - Preparación de los pellets de sustancia activa de etexilato de dabigatrán

Se utiliza una cuba horizontal con un contenedor no perforado (GS Coater Mod. 600). En contraste con el método de lecho fluidizado, la suspensión se pulveriza sobre el lecho fluidizado de pellets en la cuba rotatoria, usando el método de pulverización desde arriba ("top spray"). Se pulveriza a través de boquillas de 1,4 mm de diámetro. El aire seco se hace pasar por el lecho de pellets a través de las llamadas paletas de inmersión y se transporta hacia fuera a través de una abertura en la pared posterior
25 del revestidor.

Se carga la cuba horizontal con 320 kg de los pellets de ácido tartárico obtenidas según el Ejemplo 2 y se calienta el lecho de pellets. Una vez que se ha alcanzado una temperatura de producto de 43°C, se comienza la pulverización. Se pulverizan 900 kg de la suspensión previamente preparada según el Ejemplo 3, en
30 primer lugar durante 2 h a una velocidad de pulverización de 20 kg/h, a continuación de 24 kg/h. La suspensión se agita constantemente. La temperatura del aire suministrado es como máximo 75°C. La cantidad de aire suministrado es aproximadamente 1900 m³/h.

Seguidamente, se secan los pellets en la cuba horizontal (5 revoluciones por minuto) a una temperatura de flujo de aire de al menos 30°C, como máximo 50°C, y
35 con una cantidad de flujo de aire de 500 m³/h durante un periodo de aproximadamente 1-2 horas.

Se cargan a continuación 325 kg de los pellets así obtenidos en, una vez más, una cuba horizontal y se calientan a una temperatura de 43°C. Se pulverizan 900 kg de la suspensión previamente preparada según el Ejemplo 3, en primer lugar durante 2 h a una velocidad de pulverización de 20 kg/h, a continuación de 24 kg/h. La suspensión se agita constantemente. La temperatura del aire suministrado es como máximo 75°C. La cantidad de aire suministrado es aproximadamente 1900 m³/h.

Seguidamente, se secan los pellets en la cuba horizontal (5 revoluciones por minuto) a una temperatura de flujo de aire de al menos 30°C, como máximo 50°C, y con una cantidad de flujo de aire de 500 m³/h durante un periodo de aproximadamente 1-2 horas.

A continuación, se pasan los pellets secos a través de un tamiz vibratorio con un tamaño de malla de 1,6 mm y se almacenan en contenedores con desecantes hasta que se necesitan para el procesamiento posterior.

Ejemplo 5 - Ejemplos de formulaciones

Los ejemplos siguientes de formulaciones se obtienen entonces a partir de los pellets de sustancia activa obtenidos según el Ejemplo 4 por envasado en cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa:

Ingrediente	cantidad [mg] por cápsula	cantidad [mg] por cápsula
sustancia activa I	86,48 ⁽¹⁾	126,83 ⁽²⁾
Acacia (goma arábica)	4,43	6,50
ácido tartárico	88,56	129,9
hidroximetilpropilcelulosa 2910	2,23	3,27
dimetilpolisiloxano 350	0,04	0,06
talco	17,16	25,16
hidroxipropilcelulosa	17,30	25,37
cápsula de HPMC	60 ⁽³⁾	70 ⁽⁴⁾
Total	276,2	387,1

⁽¹⁾ corresponde a 75 mg de base libre de sustancia activa
⁽²⁾ corresponde a 110 mg de base libre de sustancia activa
⁽³⁾ el peso de la cápsula de ese tamaño es aproximadamente 60 mg
⁽⁴⁾ el peso de la cápsula de ese tamaño es aproximadamente 70 mg

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una de las formulaciones de medicamentos anteriormente mencionada, como medicación secundaria en la cateterización cardíaca intervencionista secundaria.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación de medicamento que contiene 60 - 90 mg, preferiblemente 70 - 80 mg, particular y preferiblemente aproximadamente 75 mg de etexilato de dabigatrán de fórmula I, como medicación secundaria para la cateterización cardíaca intervencionista percutánea. En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación de medicamento que contiene 90 - 130 mg, preferiblemente 100 - 120 mg, preferiblemente 105 - 115 mg, particular y preferiblemente aproximadamente 110 mg de etexilato de dabigatrán de fórmula I como medicación secundaria para la cateterización cardíaca intervencionista percutánea.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación de medicamento que contiene 60 - 90 mg, preferiblemente 70 - 80 mg, particular y preferiblemente aproximadamente 75 mg de etexilato de dabigatrán de fórmula I en la forma del polimorfo I de su metanosulfonato, como medicación secundaria para la cateterización cardíaca intervencionista percutánea. En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación de medicamento que contiene 90 - 130 mg, preferiblemente 100 - 120 mg, preferiblemente 105 - 115 mg, particular y preferiblemente aproximadamente 110 mg de etexilato de dabigatrán de fórmula I en la forma del polimorfo I de su metanosulfonato como medicación secundaria para la cateterización cardíaca intervencionista percutánea.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación de medicamento que también contiene hidroximetilpropilcelulosa, además del etexilato de dabigatrán de fórmula I en la forma del polimorfo I de su metanosulfonato, como medicación secundaria para la cateterización cardíaca intervencionista secundaria.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación de medicamento que también contiene dimetilpolisiloxano, además del etexilato de dabigatrán de fórmula I en la forma del polimorfo I de su metanosulfonato, como medicación secundaria para la cateterización cardíaca intervencionista secundaria.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación de medicamento que también contiene los siguientes ingredientes: goma arábiga, ácido tartárico, hidroximetilpropilcelulosa, dimetilpolisiloxano, talco e hidroxipropilcelulosa, además del etexilato de dabigatrán de fórmula I en la forma del polimorfo I de su metanosulfonato, como medicación secundaria para la cateterización cardíaca intervencionista secundaria.

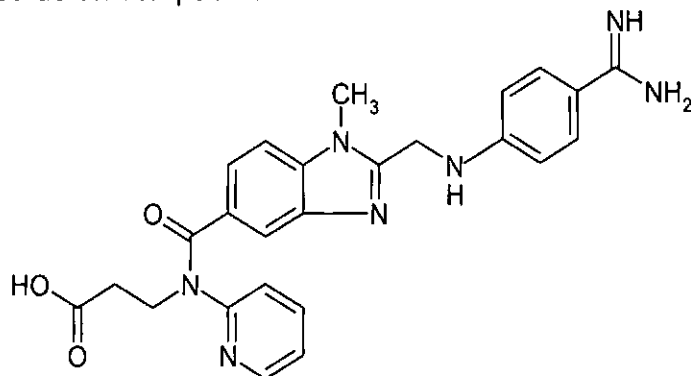
En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación de medicamento que exclusivamente contiene los siguientes ingredientes: goma arábica, ácido tartárico, hidroximetilpropilcelulosa, dimetilpolisiloxano, talco e hidroxipropilcelulosa, además del etexilato de dabigatrán de fórmula I en la forma del polimorfo I de su metanosulfonato, como medicación secundaria para la cateterización cardiaca intervencionista secundaria.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para realizar una cateterización cardiaca intervencionista percutánea, caracterizado porque se emplea el etexilato de dabigatrán de fórmula I, opcionalmente en la forma de sus tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, solvatos o hidratos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para realizar una cateterización cardiaca intervencionista percutánea, caracterizado porque se emplea el etexilato de dabigatrán de fórmula I, opcionalmente en la forma de una de las formulaciones de medicamento anteriormente mencionadas.

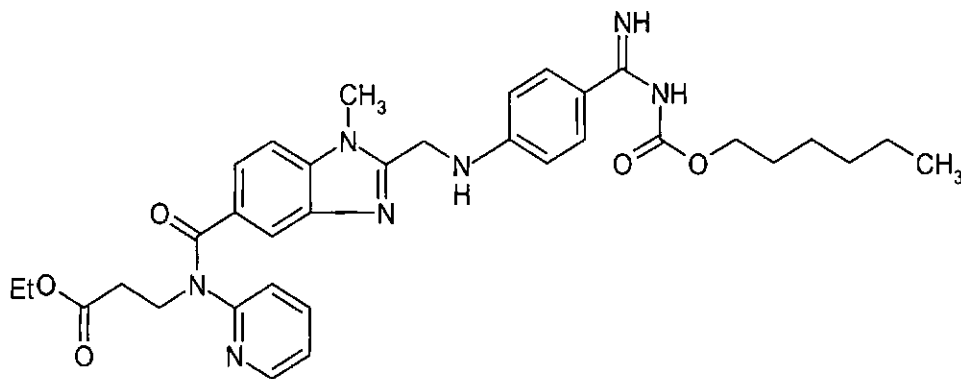
REIVINDICACIONES

1.- Uso de un compuesto de fórmula II

**II**

5 opcionalmente en la forma de sus tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos para la elaboración de un medicamento para medicación secundaria en la cateterización cardiaca intervencionista percutánea.

10 2.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el profármaco del compuesto de fórmula II es el compuesto de fórmula I

**I**

15 opcionalmente en la forma de sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, como medicamento para medicación secundaria en la cateterización cardiaca intervencionista percutánea.

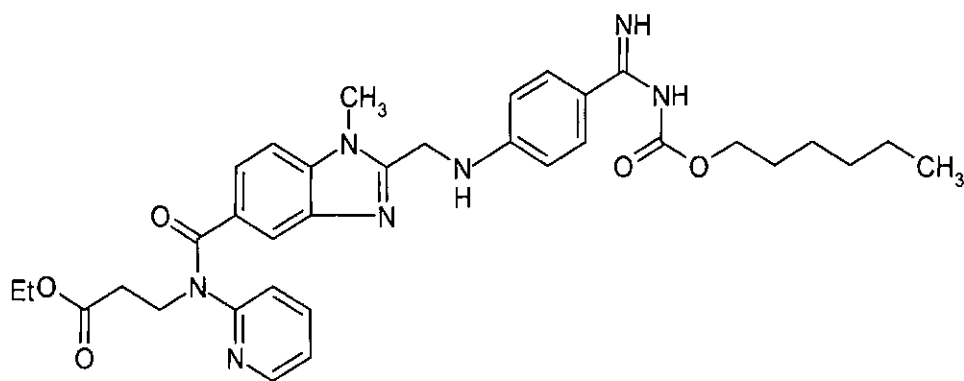
20 3.- Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se administran entre 50 y 400 mg, particular y preferiblemente entre 75 y 350 mg por día del compuesto de fórmula I.

4.- Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 2-3, en el que las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido seleccionadas entre el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato,

hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrolactato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocloruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidromaleato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. Se
5 prefieren particularmente las sales de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido benzoico y ácido acético. Son de excepcional importancia de acuerdo con la invención las sales de ácido metanosulfónico, que también se las denomina, opcionalmente, mesilatos dentro del alcance de la presente invención.

10 5.- Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 2-4, en el que las sales farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocloruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidromaleato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

15 6.- Compuesto de fórmula I



I

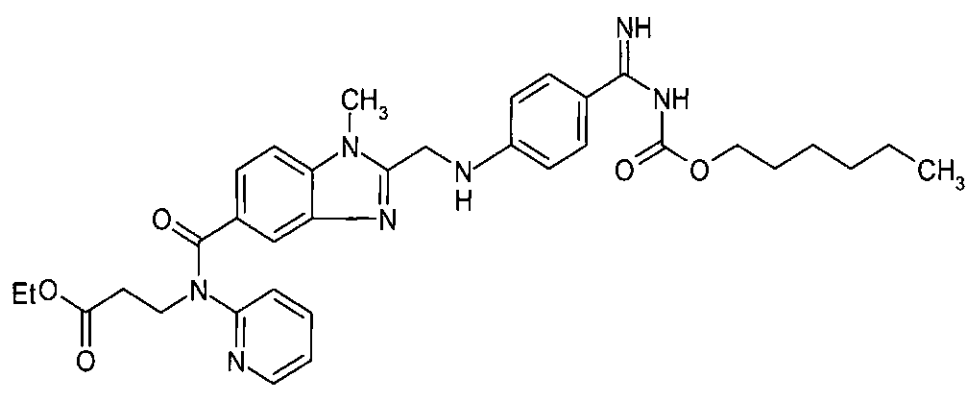
opcionalmente en la forma de sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como medicamento para medicación secundaria en la cateterización
20 cardiaca intervencionista percutánea.

7.- Compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido seleccionadas entre el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrolactato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocloruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidromaleato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. Se prefieren particularmente las sales de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido benzoico y ácido acético. Son de
25 excepcional importancia de acuerdo con la invención las sales de ácido
30

metanosulfónico, que también se las denomina, opcionalmente, mesilatos dentro del alcance de la presente invención.

8.- Compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en el que las sales farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocloruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidromaleato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

9.- Composición farmacéutica para medicación secundaria en la cateterización cardiaca intervencionista percutánea, que comprende un compuesto de fórmula I



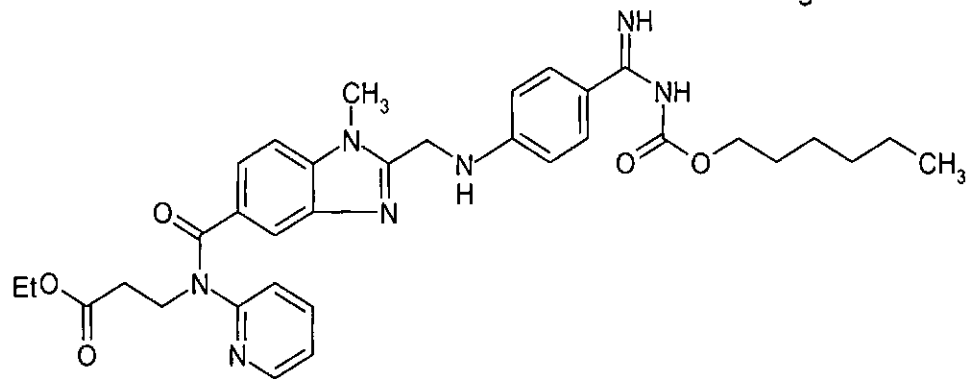
15 opcionalmente en la forma de sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables.

RESUMEN

DABIGATRÁN PARA LA CATETERIZACIÓN CARDIACA INTERVENCIONISTA PERCUTÁNEA

5

La invención se refiere a un nuevo uso de etexilato de dabigatrán de fórmula (I)



!

opcionalmente en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, y a nuevas formulaciones de medicamentos que se pueden utilizar para este propósito.

10

15

20

25

30

41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/060592

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4439 A61P7/02		
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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI 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 2008/009638 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; CLEME) 24 January 2008 (2008-01-24) page 1 page 3, line 31 - page 4, line 16 page 6, line 30 - page 7, line 8 page 7, line 30 - line 33 page 13, line 27 - line 30 ----- -/--	1-9
☒ 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 26 November 2009		Date of mailing of the international search report 07/12/2009
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 Olafsson, Jenny

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/060592

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2007, GUAN, JIAN ET AL: "Direct thrombin inhibitors and their clinical application" XP002557171 retrieved from STN Database accession no. 2008:959595 abstract	1
Y	----- VAN RYN JOANNE; HAUER NORBERT; WALDMANN LISA; WIENEN WOLFGANG: "Dabigatran inhibits both clot-bound and fluid phase thrombin in vitro: Effects compared to heparin and hirudin" BLOOD, 16 November 2007 (2007-11-16), page 68B, XP008115219 ISSN: 0006-4971 the whole document	1-9
Y	----- SINNAEVE PETER R: "The good, the bad, and the ugly: triple therapy after PCI in patients requiring chronic anticoagulation." EUROPEAN HEART JOURNAL MAR 2007, vol. 28, no. 6, 1 March 2007 (2007-03-01), pages 657-658, XP002557172 ISSN: 0195-668X page 658, column 1 page 658, column 2	1-9
Y	----- CEQUIER A ET AL: "Direct thrombin inhibitors in percutaneous coronary intervention. Bivalirudin" REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA SUPLEMENTOS 200611 ES, vol. 6, no. H, November 2006 (2006-11), pages 18H-28H, XP008115221 ISSN: 1131-3587 abstract page 22H, column 1 page 27H, column 1	1-9
A	----- ERIKSSON B I ET AL: "Dabigatran etexilate" NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 7, no. 7, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 557-558, XP002510104 ISSN: 1474-1776 ----- -/--	1-9

43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/060592

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HARALD LANGER ET AL: "The Coagulation Cascade-Clinical Implications" HERZ KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN, URBAN & VOGEL, MU, vol. 30, no. 3, 1 May 2005 (2005-05-01), pages 170-175, XP019383976 ISSN: 1615-6692 -----	1-9
A	WO 03/074056 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BRAUNS ULRICH [DE]) 12 September 2003 (2003-09-12) -----	1-9
A	WO 2008/043759 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; POP M) 17 April 2008 (2008-04-17) -----	1-9
X,P	BAETZ, BROOKE E. ET AL: "Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases" PHARMACOTHERAPY, 28(11), 1354-1373 CODEN: PHPYDQ; ISSN: 0277-0008, November 2008 (2008-11), XP8100341 abstract -----	2,6,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

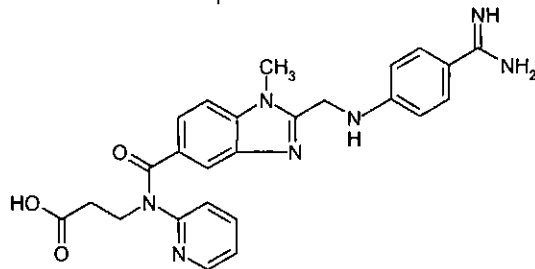
PCT/EP2009/060592

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008009638	A2	24-01-2008	AU 2007276205 A1	24-01-2008
			CA 2657266 A1	24-01-2008
			EA 200900091 A1	30-06-2009
			EC SP099049 A	27-02-2009
			EP 2043631 A2	08-04-2009
			KR 20090029849 A	23-03-2009
			US 2008039391 A1	14-02-2008
WO 03074056	A1	12-09-2003	AU 2003210400 A1	16-09-2003
			BR 0306559 A	30-11-2004
			CA 2476054 A1	12-09-2003
			CN 1638771 A	13-07-2005
			EC SP045331 A	19-04-2006
			EP 1485094 A1	15-12-2004
			EP 1870100 A1	26-12-2007
			HR 20040807 A2	28-02-2005
			JP 3866715 B2	10-01-2007
			JP 2005519099 T	30-06-2005
			JP 2007056018 A	08-03-2007
			JP 2006328081 A	07-12-2006
			MX PA04008542 A	06-12-2004
			NO 326918 B1	16-03-2009
			NZ 535663 A	30-06-2006
			NZ 546367 A	29-08-2008
			SG 146435 A1	30-10-2008
WO 2008043759	A1	17-04-2008	CA 2666396 A1	17-04-2008
			EP 2074112 A1	01-07-2009

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/090,018 19/08/2008 US		(51) Int Cl: A61K 031/4439 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) PAUL A. REILLY (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 19/03/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 17/08/2009 No. de solicitud PCT/EP2009/060592		(87) Publicación internacional Fecha: 25/02/2010 N° publicación: WO 2010/020602 A1	
(54) Título: DABIGATRÁN PARA LA CATETERIZACIÓN CARDIACA INTERVENCIONISTA PERCUTÁNEA			

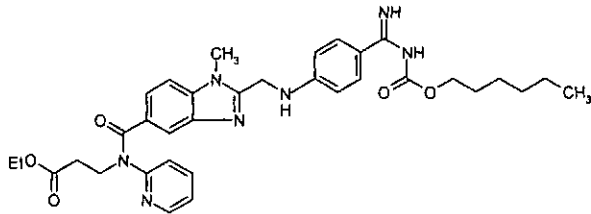
Reivindicación(es):

1.- Uso de un compuesto de fórmula II



opcionalmente en la forma de sus tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos para la elaboración de un medicamento para medicación secundaria en la cateterización cardiaca intervencionista percutánea.

2.- Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el profármaco del compuesto de fórmula II es el compuesto de fórmula I



opcionalmente en la forma de sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, como medicamento para medicación secundaria en la cateterización cardiaca intervencionista percutánea.

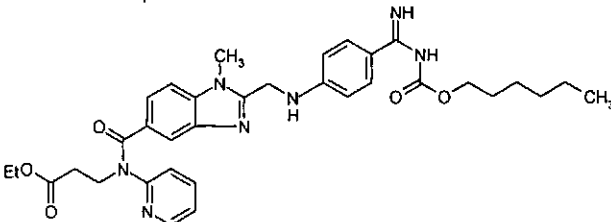
3.- Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se administran entre 50 y 400 mg, particular y preferiblemente entre 75 y 350 mg por día del compuesto de fórmula I.

4.- Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 2-3, en el que las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido seleccionadas entre el hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrolactato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e

hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidromaleato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. Se prefieren particularmente las sales de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido benzoico y ácido acético. Son de excepcional importancia de acuerdo con la invención las sales de ácido metanosulfónico, que también se las denomina, opcionalmente, mesilatos dentro del alcance de la presente invención.

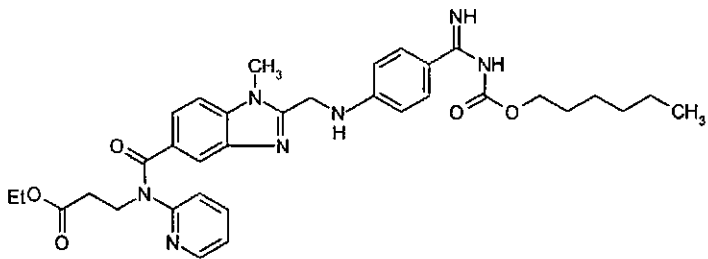
5.- Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 2-4, en el que las sales farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidromaleato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

6.- Compuesto de fórmula I

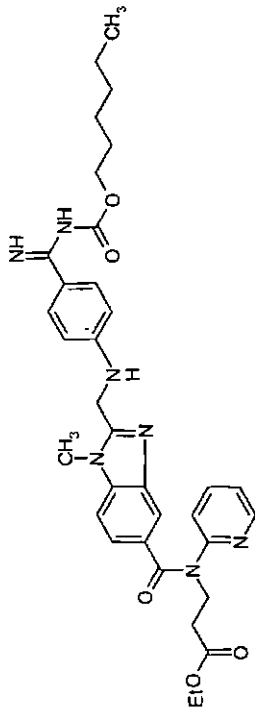


opcionalmente en la forma de sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como medicamento para medicación secundaria en la cateterización cardiaca intervencionista percutánea.

7.- Compuesto de fórmula I para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido seleccionadas entre el hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrolactato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidromaleato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. Se prefieren particularmente las sales de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido benzoico y ácido acético. Son de excepcional importancia de acuerdo con la invención las sales de ácido metanosulfónico, que también se las denomina, opcionalmente, mesilatos dentro del alcance de la presente invención.



(1)



(1)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

47

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0013507
		Bogotá D.C., Febrero 14 de 2011 - 16:28:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	142887360	14/02/2011	71.892.000.00

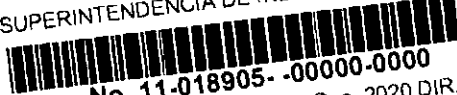
*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				<u>\$571.000.00</u>
				=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-018905-00000-0000
 Fecha: 2011-02-17 11:29:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

0020:09255-841-163-0

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 14 de 2011 - 16:28:51



No. 11-018905-00000-0000

Fecha: 2011-02-17 11:29:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U1

☐	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.	11 18905
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/060592
	Fecha inicio fase nacional	19/03/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12690
	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,

05 ABR. 2011



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

adpall