



SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACIONES DE APIXABAN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BRISTOL MYERS - PFIZER INC.

DOMICILIO ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO ALVARO CORREA.

22. BOGOTÁ, D.C., 4 DE DICIEMBRE 2014.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-268266-00000-0000

Fecha: 2014-12-04 16:43:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138-00009-0000

Fecha: 2014-12-04 16:43:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6



No. 12-152138-00009-0000

Fecha: 2014-12-04 16:43:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6



No. 14-268266-00000-0000

Fecha: 2014-12-04 16:43:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite☐

Conversión

☒

División

☐

Fusión

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Registro de Diseño Industrial

☐

Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y PFIZER INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐Pequeña ☐Mediana ☐Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000, (US); 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US)	Princeton
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

☐

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

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro

Apellidos y Nombre

79.143.366

Documento de identificación

20.281

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
AV. 82 No. 10 62 Piso 6		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

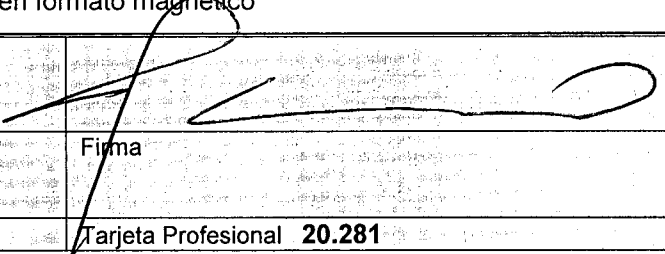
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite		
CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	Expediente 12.152.138 De: _____ A: _____	Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No. **14-120235** Fecha **11 /11 / 2014**

6. Anexos

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

7. Firma	
Alvaro Correa Ordoñez	
Nombre y apellidos	Firma
C.C. 79.143.366	Tarjeta Profesional 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

2014/055

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 120235

Bogotá D.C., Noviembre 11 de 2014 - 16:42:02

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597540	11/11/2014	134.252.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-268266- -00000-0000

Fecha: 2014-12-04 16:43:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138- -00009-0000

Fecha: 2014-12-04 16:43:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

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

, Noviembre 11 de 2014 - 16:42:19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 128635

Bogotá D.C., Diciembre 03 de 2014 - 08:59:22

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	106717	07/10/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106718	07/10/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106719	07/10/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	106720	07/10/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	120327	11/11/2014		52.000.00
RECIBO DE CA	999999999	120328	11/11/2014		52.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

4 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

31.000.00

124.000.00

\$124.000.00

SON: **CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-268266- -00000-0000

Fecha: 2014-12-04 16:43:57
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138- -00009-0000

Fecha: 2014-12-04 16:43:57
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONAL

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 6

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

, Diciembre 3 de 2014 - 08:59:23



No. 14-268266-00000-0000

Fecha: 2014-12-04 16:43:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

AD

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILID



No. 12-152138-00009-0000

Fecha: 2014-12-04 16:43:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

☐
☐
☐
☐
☐

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 ☐

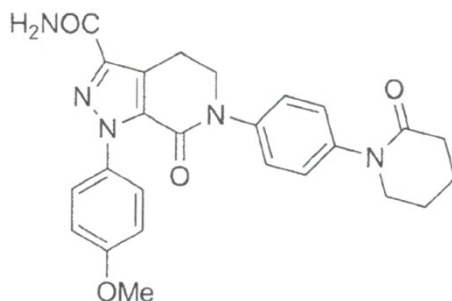
FORMULACIONES DE APIXABAN

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se relaciona con formulaciones farmacéuticas de apixaban que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un corte de tamaño máximo, y métodos para utilizarlas, por ejemplo, para el tratamiento, y/o profilaxis de trastornos trombo embólicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El apixaban es un compuesto conocido que tiene la estructura:



[0003] El nombre químico del apixaban es 4, 5, 6, 7-tetrahidro-1-(4-metoxifenil) - 7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil) fenil] – 1H-pirazolo [3, 4-c] piridina -3- carboxamida (número CAS) o 1-(4- metoxifenil)- 7- oxo-6- [4-(2- oxo- 1-piperidinil) fenil]- 4, 5, 7-tetrahidro- 1H- pirazolo [3, 4-c]piridina- 3- carboxamida (nombre IUPAC).

[0004] El apixaban se describe en la Patente U.S. No. 6, 967,208 (basada en la Solicitud U.S. Serie No. 10/245, 122 presentada en Septiembre 17, 2002), que se

incorpora aquí como referencia en su totalidad, tiene utilidad como inhibidor del factor Xa, y está siendo desarrollada para administración oral en una variedad de indicaciones que requieren el uso de un agente anti trombótico.

[0005] La solubilidad acuosa (40 µg/mL en todo el pH fisiológico) del apixaban sugiere que las tabletas con menos de 10 mg de apixaban (índice de dosis/solubilidad = 250 mL) no deben demostrar una absorción limitada a la tasa de disolución en razón a que las limitaciones de la tasa de disolución solo se esperan cuando el índice de dosis/solubilidad es mayor de 250 mL. Con base en esta dosis y la consideración de de solubilidad, El tamaño de partícula del compuesto no debe ser crítico para lograr perfiles de plasma consistentes, de acuerdo con la predicción del Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS; Amidon, G.L. et al., *Pharmaceutical Research*, 12: 413-420 (1995)). Sin embargo, se determinó que las formulaciones que se hicieron utilizando el proceso de granulación en húmedo así como también aquellas que utilizan partículas grandes del fármaco apixaban dieron como resultado exposiciones menores a las óptimas, lo que puede presentar retos de control de calidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] De manera sorprendente e inesperadamente, se ha encontrado que las composiciones para tabletas que comprenden hasta 5 mg, de partículas de apixaban que tienen un D₉₀ (90% del volumen) menor de 89 micrómetros (µm) u 85 micrómetros (µm) conducen a una disolución in vivo consistente en humanos (a pH fisiológico), de esta manera, una exposición consistente y una inhibición del factor Xa consistente que conducirá a una consistencia en el efecto terapéutico. La exposición consistente se

define como aquella donde la exposición in vivo de las tabletas es similar a aquella de la disolución y no está afectada por las diferencias en las tasas de disolución. Las composiciones se preparan utilizando un proceso de granulación en seco. De acuerdo con esto, la invención suministra una composición farmacéutica que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a aproximadamente 89 μm u 85 μm medida con el método de dispersión de luz láser, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Se prefiere que las partículas de apixaban en la composición tengan un D_{90} que no exceda 89 μm u 85 μm . Se debe notar que la notación D_x significa que X% del volumen de partículas tienen un diámetro menor que un diámetro D especificado. Así un D_{90} de 89 μm significa que el 90% del volumen de las partículas en una composición de apixaban tienen un diámetro menor de 89 μm .

[0007] El rango de los tamaños de partículas preferidos para uso en la invención es un D_{90} menor de 89 μm , más preferiblemente un D_{90} menor de 85 μm , aún más preferiblemente un D_{90} menor de 50 μm , aún más preferiblemente un D_{90} menor de 30 μm , y más preferiblemente un D_{90} menor de 25 μm . Los tamaños de partícula estipulados aquí y en las reivindicaciones que se refieren a los tamaños de partícula se determinaron utilizando una técnica de dispersión de luz láser.

[0008] La invención suministra además una composición farmacéutica que comprende además un tensoactivo de 0, 25% a 2% en peso, preferiblemente de 1% a 2% en peso. Con relación al tensoactivo, se utiliza generalmente para ayudar al humedecimiento de un fármaco hidrófobo en una formulación de tableta para asegurar la disolución eficiente del fármaco, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, polisorbato 80 y poloxámeros, preferiblemente lauril sulfato de sodio.

[0009] La invención suministra además un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos trombo embólicos, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a aproximadamente 89 μm u 85 μm medido mediante dispersión de luz láser, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0010] La presente invención también suministra un proceso de granulación en seco para preparar una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a aproximadamente 89 μm u 85 μm medido mediante dispersión de luz láser, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0011] Las formulaciones de esta invención son ventajosas porque, *entre otros*, como se anotó anteriormente, ellos conducen a una disolución consistente en un humano in vivo. La invención es sorprendente a este respecto, sin embargo, por que las exposiciones son variables aunque el apixaban tenga una solubilidad acuosa adecuada que le permitiría al fármaco disolverse rápidamente. Esto es, uno esperaría una tasa de disolución para el fármaco que tenga alta solubilidad (definida mediante el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico) no estaría limitado por el tamaño de partícula. Se ha encontrado de manera sorprendente, sin embargo, que el tamaño de partícula que impacta la tasa de absorción de apixaban es de aproximadamente D_{90} de 89 μm u 85 μm . Así el apixaban se puede formular en una composición que tenga un tamaño de partícula razonable que utilice un proceso de granulación en seco, para lograr y mantener partículas relativamente finas para facilitar la disolución consistente in vivo.

[0012] En un estudio de biodisponibilidad relativo donde se evaluaron varias formulaciones de apixaban, se determinó que las formulaciones hechas utilizando un proceso de granulación en húmedo dieron como resultado exposiciones inferiores comparadas con las exposiciones obtenidas de un proceso de granulación en seco. Adicionalmente, las tabletas hechas utilizando partículas mayores (D_{90} de 89 μm) tuvieron unas exposiciones inferiores comparadas con las tabletas hechas utilizando el mismo proceso pero con un tamaño de partícula D_{90} de 50 μm . En un proceso de granulación en seco, el agua no se utiliza durante la elaboración para desarrollar los gránulos que contienen apixaban y los excipientes.

[0013] Las formulaciones de acuerdo con la invención, cuando se disuelven probadas in vitro exhiben preferiblemente los siguientes criterios de disolución. Esto es, la formulación exhibe propiedades de disolución de tal manera que, cuando una cantidad de fármaco equivalente al 77% se disuelve allí a los 30 minutos. Usualmente el resultado de la prueba se establece como un promedio para un número predeterminado de dosis (por ejemplo, tabletas, cápsulas, suspensiones, u otras formas de dosificación), usualmente 6. La prueba de disolución se efectúa típicamente en un medio acuoso amortiguado a un rango de pH (1 a 7,4) observado en el tracto gastrointestinal y controlado a 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$), manteniendo juntos una relevancia fisiológica. Se nota que si la forma de dosificación que está siendo probada es una tableta, las paletas que típicamente rotan a 50 – 75 rpm se utilizan para probar la tasa de disolución de las tabletas. La cantidad de apixaban disuelto se puede determinar convencionalmente mediante HPL, como se describe posteriormente. La prueba de disolución (in vitro) se desarrolló para servir como una herramienta de control de

calidad, y más preferiblemente para predecir el desempeño biológico (in vivo) de la tableta, donde se establece de relaciones in vitro (IVIVR).

[0014] El término “partícula” se refiere a partículas de la sustancia fármaco individual si existen partículas separadas o aglomeradas. Así, una composición que comprende apixaban en partículas puede contener aglomerados que estén bien allá del límite de tamaño de aproximadamente 89 μm especificado aquí. Sin embargo, si el tamaño medio de las partículas de la sustancia fármaco primarias (es decir, apixaban) que comprende el aglomerado son de menos de aproximadamente 89 μm individualmente, entonces el aglomerado mismo se considera que satisface las restricciones de tamaño de partícula definidos aquí la composición se encuentra dentro del alcance de la invención.

[0015] La referencia a partículas de apixaban que tengan “un tamaño de partícula medio” (también utilizadas aquí de manera intercambiable con “VMD” para “diámetro de volumen medio”) igual o menor que un diámetro dado o que están dentro de un rango de tamaño de partícula dado significan que el promedio de todas las partículas de apixaban en la muestra tienen un volumen estimado, con base en la presunción de la forma esférica, menor o igual al volumen calculado para una partícula esférica con un diámetro igual al diámetro dado. La distribución del tamaño de partícula se puede medir mediante una técnica de dispersión de luz láser tal como es conocida por aquellos expertos en la técnica y que se describe y discute adicionalmente adelante.

[0016] “Bioequivalentes” como se emplea aquí significa que si una forma de dosis es probada en un estudio cruzado (usualmente que comprende una cohorte de al

menos 10 o más sujetos humanos), el área promedio bajo la curva (AUC) y/o la C_{max} para el grupo cruzado es de al menos 80% de la media (correspondiente) AUC y/o el C_{max} observado con la misma cohorte de sujeto se dosifica con una formulación equivalente y que la formulación difiere solamente en que el apixaban tiene un tamaño de partícula preferido con un D_{90} del rango desde 30 a 89 μm . El tamaño de partícula de 30 μm es, en efecto, un estándar contra el cual se pueden comparar otras formulaciones diferentes. Los AUC son gráficas de concentración de suero de apixaban a lo largo de las ordenadas (eje de las Y) contra el tiempo para las abscisas (eje de las X). Generalmente, los valores para AUC representan un número de valores tomados de todos los sujetos en una población de pacientes y son, por lo tanto, valores medios promediados sobre la población probada completa. El C_{max} el máximo observado en una gráfica de concentración de nivel de suero de apixaban (eje Y) versus tiempo (eje de las X) es similar a un valor promedio.

[0017] El uso de las AUC, el C_{max} , y los estudios cruzados es, por supuesto, bien entendido de otra parte, en la técnica. La invención puede de hecho ser vista en términos alternativos como una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor a aproximadamente 89 μm , medido mediante dispersión de luz Malvern, y un portador farmacéuticamente aceptable, dicha composición exhibe un AUC medio y/o C_{max} medio que son al menos el 80% de la AUC media correspondiente y/o los valores C_{max} exhibidos mediante una composición equivalente a esta (es decir, en términos de excipientes empleados en la cantidad de apixaban) pero que tienen un tamaño de partícula medio de apixaban de 30 μm . El uso del término “AUC” para los propósitos de esta invención implican la

prueba cruzada dentro de una cohorte de al menos 10 sujetos saludables para todas las composiciones probadas, que incluyen el “estándar” de la composición de tamaño de partícula de 30 μm .

[0018] La presente invención puede tener modalidades en otras formas específicas sin apartarse del espíritu y los atributos esenciales de la misma. Así, de las anteriores modalidades no se debe considerar limitantes. Cualquiera y todas las modalidades de la presente invención se pueden tomar en conjunto con otra u otras modalidades para describir las modalidades adicionales. Cada elemento individual de la modalidad es su propia modalidad independiente. Adicionalmente, cualquier elemento de una modalidad significa que esté combinado con cualquiera y todos los otros elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional. Además, la presente invención comprende combinaciones de diferentes modalidades, partes de modalidades, definiciones, descripciones, y ejemplos de la invención notados aquí.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0019] Como se estableció previamente, el apixaban en cualquier forma que cristalice se puede utilizar en esta invención. El apixaban se puede obtener directamente por vía de las síntesis descrita en la Patente U.S. No. 6, 967,208 y/o la US 20060069258A1 (basada en la solicitud U.S. Serie No. 11/235, 510 presentada en Septiembre 26, 2005), incorporada aquí mediante referencia.

[0020] La forma N-1 (pura) y la Forma H2 – 2 (hidrato) de apixaban se puede caracterizar por parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes mostrados en la Tabla 1.

TABLA 1

FORMA	N-1	H2 – 2
Solvato	Ninguno	Dihidrato
T	+22	+22
a (Å)	10.233 (1)	6.193 (1)
b (Å)	13.852 (1)	30.523 (1)
c (Å)	15.806 (1)	13.046 (1)
$\alpha, ^\circ$	90	90
$\beta, ^\circ$	92.98 (1)	90.95 (1)
$\gamma, ^\circ$	90	90
V(Å ³)	223.4 (5)	2466.0 (5)
Z'	1	1
V _m	559	617
SG	P21/n	42 ₁ /n
D _{calc}	1.364	1.335
R	0.15	0.09
Sitios. Sol.	Ninguno	2H ₂ O

Z' es el número de moléculas por unidad asimétrica.

T(C°) es la temperatura para los datos cristalográficos.

$$V_m = V (\text{celda unitaria}) / ZZ'$$

[0021] Las posiciones pico de difracción de rayos X características (grados $2\theta \pm 0.1$) a temperatura ambiente, con base en un patrón de alta calidad recolectado con un difractómetro (CuK α) con una capilaridad de giro con 2θ calibrado con un estándar NIST adecuado se muestran en la Tabla 2 adelante.

Tabla 2

Forma N-1	Forma H2-2
10,0	5,8
10,6	7,4
12,3	16,0
12,9	20,2
18,5	23,5
27,1	25,2

[0022] Se apreciará por Aquellos expertos en la técnica de la elaboración y los procesos de granulación que hay numerosos métodos conocidos que se pueden aplicar para producir las formas de dosificación sólidas de apixaban. La característica de esta invención, sin embargo, involucra procesos que producen formas de dosificación de apixaban con una capacidad de producir partículas primarias en el sitio de la disolución con un $d_{90} < 89 \mu\text{m}$ o $< 85 \mu\text{m}$. Ejemplos de tales métodos incluyen también la granulación en seco o la granulación en húmedo mediante técnicas de corte bajo o alto.

[0023] El proceso de granulación seco que produce partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor a aproximadamente $89 \mu\text{m}$, se considera novedoso, y de acuerdo con esto se suministra como una característica adicional de la invención. Así, la invención suministra un proceso para la elaboración de un producto de fármaco, que comprende las etapas:

- (1) Mezcla de materias primas requeridas antes de la granulación;
- (2) Granular las materias primas de la etapa 1 utilizando procesos de granulación en seco o en húmedo;

- (3) Mezclar los gránulos de un tamaño de la etapa 3 con materias primas extra granulares;
- (4) Comprimir la mezcla de la etapa 3 formando tabletas; y
- (5) Recubrir con películas las tabletas de la etapa 4.

[0024]En otra modalidad, la invención suministra un proceso para la elaboración de un producto fármaco, que comprende las etapas de:

- (1) Mezclar las materias primas, con apixaban de un tamaño de partícula controlado;
- (2) Incluir porciones intragranulares de ligador, desintegrante y otros rellenos en la mezcla de la etapa (1);
- (3) Granular los materiales de la etapa (2) utilizando en el proceso (3a) o (3b):
 - (3a) GRANULACIÓN EN SECO: Desaglomerar el lubricante intragranular utilizando un tamiz o molino adecuado. Agregar el lubricante a la mezcla de la etapa (2) y mezclar. Compactar la mezcla lubricada en cintas de densidad en el rango de 1,0 a 1,2 g/cc y calibrar cintas compactadas utilizando un compactador de rodillo; o
 - (3b) GRANULACIÓN EN HÚMEDO: Granular en húmedo la composición de la etapa (2) utilizando agua a un punto final objetivo y opcionalmente, dejar un tamaño de los gránulos en húmedo al pasar a través de un tamiz/molino. Remover el agua de la granulación al secar en un horno de convección o un secador de lecho fluido. Dejar un tamaño de gránulos secos al pasarlos a través de un tamiz/molino;

- (4) Mezclar los gránulos del tamaño de la etapa (3) y el desintegrante extragranular en un mezclador adecuado;
- (5) Desintegrar el lubricante extragranular utilizando un tamiz/molino adecuado y mezclarlo con gránulos de la etapa (4);
- (6) Comprimir la mezcla de (5) formando tabletas;
- (7) Recubrir con películas las tabletas de la etapa (6).

[0025] En una modalidad preferida, se emplea un proceso de granulación en seco.

[0026] En una modalidad preferida, el tensoactivo (SLS) en la composición sirve como una ayuda en húmedo para una sustancia de fármaco de apixaban inherentemente hidrófoba (ángulo de contacto = 54° con agua), exacerbado adicionalmente como parte de un proceso de molido con chorro de aire que se utiliza para reducir el tamaño de partículas del apixaban tamaño deseado.

[0027] La cantidad del apixaban contenido en una tableta, cápsula, u otra forma de dosificación que contenga una composición de esta invención usualmente estará entre 2,5 y 5 mg, usualmente administrado oralmente dos veces al día, aunque cantidades por fuera de este rango diferentes frecuencias de administración son factibles para uso también con la terapia. Como se mencionó previamente, tales formas de dosificación son útiles, *entre otras*, en la prevención y/o los tratamientos de trastornos trombo embólicos, por ejemplo, trombosis de vena profunda, síndrome coronario agudo, ataques, embolismo pulmonar, como se describió en la Pat. U.S. No. 6, 967,208.

[0028] Como se anotó, el tamaño de partícula promedio se puede determinar mediante la dispersión de luz Malvern, en una técnica de dispersión de luz láser. En los ejemplos

de adelante, el tamaño de partícula para la sustancia fármaco apixaban se media utilizando un analizador de tamaño de partícula Malvern.

[0029] Luego de completar la medición, se vació la celda de muestra y se limpió, se volvió a llenar por medio de suspensión, y el procedimiento de muestreo se repitió para un total de 3 mediciones.

[0030] La prueba de disolución se efectuó en un medio de solución de 900 ml a 37°C, utilizando un método del aparato 2 USP (paleta) a una velocidad de rotación de 75 rpm. Las muestras se removieron después de 10, 20, 30, 45, y 60 minutos desde la iniciación de la prueba y finalizaron para el apixaban mediante el HPLC a 280 nm. HCL 0,1 N o un fosfato de sodio 0,05 M de pH 6, 8 con una solución SDS al 0,05% se ha utilizado como medio de disolución durante el desarrollo de la formulación. Mientras que ambos métodos sirven para los propósitos de pruebas de control de calidad (con una capacidad de discriminación adecuada), y para establecer el IVIVR, el último se prefirió desde el punto de vista de robustez del método. Un papel del SDS (tensoactivo) en el medio de disolución último es como una ayuda de humectación para facilitar la disolución completa del apixaban hidrófobo de las tabletas, en lugar de incrementar la solubilidad del apixaban. Los datos de disolución de ambas pruebas se incluyen en este registro de la invención y a menos que se especifique otra cosa, los resultados reportados fueron promedios de los valores de las seis tabletas.

[0031] Se extraen muestras de sangre en puntos de tiempos predeterminados luego de la administración del fármaco como se especificó en el protocolo del estudio clínico. Las concentraciones de las muestras se miden utilizando un método analítico validado (Cromatografía Líquida con Espectrometría de Masa Tandem). Los parámetros

farmacocinéticos del sujeto individual (por ejemplo C_{max}, AUC, T-HALF) se derivan de métodos no compartimentales utilizando el software Kinetica® de los perfiles de concentración en el tiempo.

[0032] La invención se ejemplifica y describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos:

[0033] La Tabla 3 muestra la composición de tableta apixaban preparada utilizando el proceso de granulación en seco que se evaluó en el estudio de bioequivalencia (BE).

Tabla 3

Ingredientes	Granulación en seco	
	Granulación cargada del fármaco 5% p/p	Tableta de 20 mg (mg/tableta)
Intragranular		
Apixaban	5,00	20,00
Lactosa Anhidra	49,25	197,00
Celulosa Micro cristalina	39,50	158,00
Croscarmelosa Sodio	2,00	8,00
Estearato de Magnesio	0,50	2,00
Lauril Sulfato de Sodio	1,00	4,00
Extragranular		
Croscarmelosa Sodio	2,00	8,00
Estearato de Magnesio	0,75	3,00
Total	100,00 mg	400 mg
Recubrimiento de Película	3,5	14,00
Total	103,5 mg	414 mg

[0034] La Tabla 4 muestra composiciones de la tableta apixaban preparada utilizando el proceso de granulación en húmedo que se evaluó en un estudio BE.

Tabla 4

Ingredientes	Granulación en Húmedo	
	Granulación cargada del fármaco 5% p/p	Tableta de 20 mg (mg/tableta)

Intragranular		
Apixaban	5,00	20,00
Mono hidrato de Lactosa	70,00	280,00
Celulosa Micro cristalina	5,00	60,00
Croscarmelosa Sodio	2,50	10,00
Povidona	4,50	18,00
Agua Purificada	17,40	69,60
Extragranular		
Croscarmelosa Sodio	2,50	10,00
Estearato de Magnesio	0,50	2,09
Celulosa Micro cristalina	10,00	10,09
Total	100,00	14,00400,00
Cubierta de Película	3,05	14,00
Total	103,5 mg	414,0

[0035] La Tabla 5 y la Tabla 5a muestran los datos de disolución que indican que tener un proceso de granulación en seco dará como resultado una disolución más rápida comparada con aquella del proceso de granulación en húmedo. Como se muestra en la Tabla 5, las tabletas de 20 mg hechas utilizando el proceso de granulación en seco tuvieron un 79% de apixaban disuelto en 30 minutos versus 62% de apixaban disuelto en 30 minutos para las tabletas de 20 mg hechas utilizando el proceso de granulación en húmedo. La prueba de disolución en HCL 0,1N también indicó un comportamiento similar para una disolución más rápida de las tabletas hechas utilizando el proceso de granulación en seco (58% en 30 min) comparado con el proceso de granulación en húmedo (45% en 30 min).

Tabla 5

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, 0,05% SLS en 50 mM de fosfato, pH 6,8)	
	Granulación en húmedo Tabletas 20 mg	Granulación en seco Tabletas 20 mg
10	38	47
20	54	70

30	62	79
45	71	86
60	76	90
Tamaño de partícula API D ₉₀ (µm)		83.8

Tabla 5a

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, HCL 0,1N)	
	Granulación en húmedo Tabletas 20 mg	Granulación en seco Tabletas 20 mg
10	30	41
20	39	52
30	45	58
45	51	64
60	56	68
90	64	74
Tamaño de partícula API D ₉₀ (µm)	83.8	83.8

[0036] La Tabla 6 y la Tabla 6a suministran datos de disolución de las tabletas hechas con diferentes procesos de elaboración (granulación en húmedo y en seco) y diferentes tamaños de partícula de la sustancia fármaco. Como se muestra en la Tabla 6, las tabletas de apixaban que tuvieron una disolución del 77% en 30 minutos u 86% de disolución en 30 minutos tuvieron ambas unos valores AUC que cumplen con los criterios de bioequivalencia (Intervalo de Confianza entre el 80% a 125%) cuando se compararon con las tabletas que tenían un 89% de disolución en 30 minutos. Un orden de rango similar de las tasas de disolución se observó para estas tabletas (A, B & C), cuando se probó en HCL 0,1 N.

Tabla 6

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, 0,05% SLS en 50 mM de fosfato, pH 6,8)		
	Granulación en húmedo Tabletas 2 x 2,5 mg (A)	Granulación en seco Tabletas 2 x 2,5 mg (B)	Granulación en seco Tabletas 2 x 2,5 mg (C)
10	63	42	70
20	79	64	84
30	86	77	89
45	91	87	94
60	94	93	96
C _{max} (ng/mL)	101,8 (21)	87,8 (24)	108,3 (24)
AUC (INF) (ng*hr/mL)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

Media geométrica (CV%) se presentan para C_{max} y AUC (INF)

Tabla 6a

Tiempo (minutos)	% de apixaban disuelto (USP II 75 rpm, HCL 0,1N)		
	Granulación en húmedo Tabletas 2 x 2,5 mg (A)	Granulación en húmedo Tabletas 2 x 2,5 mg (B)	Granulación en seco Tabletas 2 x 2,5 mg (C)
10	44	25	56
20	62	43	71
30	72	72	79
45	80	66	85
60	84	74	88
AUC (INF) (ng*hr/mL)	1088 (32)	1030 (25)	1153 (26)

Media geométrica (CV%) se presentan para C_{max} y AUC (INF)

[0037] El resultado de los estudios clínicos demostró, que para las tabletas con tasa de disolución similares (89% y 86% a 30 min en pH 6,8 de amortiguador de fosfato que contiene 0,05% de SLS), C_{max} y AUC de la tableta de la fase 3 recubierta (C) con relación a la tableta de la fase 2 no recubierta, cumple los criterios de bioequivalencia.

Las tabletas con unas tasas de disolución diferentes (77% y 86% a 30 min) tuvieron unos AUC similares, pero no cumplieron con los criterios de equivalencia para C_{max}. Los límites inferiores del intervalo de confianza del 90% del índice de media geométrica C_{max} fue de 0,778, indicando que la tasa de absorción, como se definió en C_{max}, era inferior para la tableta disuelta más lentamente (77% a 30 min). En razón a que la biodisponibilidad oral de estas tabletas se muestra como comparable con aquellas de la solución (ver Figuras 1 y 2 adelante), esta tasa de disolución (77% en 30 minutos) se definió como el umbral para lograr la exposición consistente.

[0038] Las Figuras 3 y 4 ilustran los datos de disolución que muestran que mientras el tamaño de partícula impacta la disolución, controlar el tamaño de partícula a menos de 89 micrómetros dará como resultado una tasa de disolución que asegurará exposiciones in vivo consistentes. Como se indicó en las Figuras 3 y 4, se esperan exposiciones consistentes una vez que las tabletas tengan un contenido mayor de 77% de apixaban se disolverá en 30 minutos. En razón a que las tabletas con 87 micrómetros tienen una disolución del 77% en 30 minutos, estas tabletas también exhibirán exposiciones que son equivalentes a las exposiciones de las tabletas hechas con partículas más pequeñas (tales como las tabletas con partículas de 10 micrómetros mostradas adelante). Mientras que la tasa de disolución con un tamaño de partícula de apixaban de 119 micrómetros es marginalmente mayor del 77% en 30 min para las tabletas de apixaban de 5 mg (Figura 4), el umbral de tamaño de partícula reivindicado es menor de 89 micrómetros. Esto permite la variabilidad típica (RSD = 2 a 3%) en los resultados de disolución, de tal manera que la biodisponibilidad de las tabletas coincide consistentemente con la de la solución.

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de apixaban en forma de partícula y cristalina y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas de apixaban en la composición farmacéutica tienen un D_{90} igual o menor de 89 μm .
2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de apixaban en forma de partícula y cristalina y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas de apixaban en la composición farmacéutica tienen un D_{90} igual o menor de 85 μm .
3. La composición como se definió en la reivindicación 1, o reivindicación 2, en donde dicha composición comprende la forma N-1 de apixaban.
4. La composición como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las partículas tienen un D_{90} igual o menor a 50 μm .
5. La composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las partículas tienen un D_{90} igual o menor a 30 μm .
6. La composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las partículas tienen un D_{90} igual o menor a 25 μm .

7. La composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además:

de 1% a 2% en peso de un tensoactivo.

8. La composición como se definió en la reivindicación 7, en donde el tensoactivo es lauril sulfato de sodio.

9. Una forma de dosis sólida que comprende la composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. Una tableta que comprende la composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

11. Una cápsula que comprende la composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

12. Un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende las etapas de:

- (1) Mezclar las materias primas antes de granulación,
- (2) Granular las materias primas de la etapa (1) utilizando un proceso de granulación en húmedo o en seco;

- (3) Mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (2) con materia prima extragranular;
- (4) Comprimir la mezcla de la etapa (3) en tabletas;
- (5) Recubrir con película las tabletas de la etapa (4)

13. El proceso de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de:

- (1) Mezclar las materias primas con apixaban de tamaño de partícula controlado para formar una mezcla;
- (2) Agregar porciones intragranulares de un ligador, un desintegrante y al menos un relleno a la mezcla de la etapa (1) para formar una combinación;
- (3) Granular los materiales de la etapa (2) utilizando un proceso de granulación en seco o un proceso de granulación en húmedo, en donde el proceso de granulación en seco comprende:

Desintegrar un lubricante intragranular utilizando un tamiz o molino;

Agregar el lubricante intragranular a la combinación de la etapa (2) y combinar para formar una combinación lubricada;

Compactar la combinación lubricada en cintas de densidad en un rango de 1,1 a 1,2 g/cc y calibrar las cintas compactadas utilizando un compactador de rodillo, y

En donde el proceso de granulación en húmedo comprende:

Granular en húmedo la combinación de la etapa (2) utilizando agua a un punto final objetivo y, opcionalmente, calibrar los gránulos húmedos al pasarlos a través de un tamiz o molino;

Remover el agua de la granulación y secar en un horno de convección o en un secador de lecho fluido; y

Calibrar los gránulos secos al pasarlos a través de un tamiz o molino;

- (4) Combinar los gránulos obtenidos en la etapa (3) y un desintegrante extragranular en un mezclador;
- (5) Desintegrar un lubricante extragranular utilizando una malla o molino y combinarlo con los gránulos de la etapa (4);
- (6) Comprimir la combinación de la etapa (5) formando tabletas; y
- (7) Recubrir con películas las tabletas de la etapa (6).

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde se utiliza un proceso de granulación en seco.

RESUMEN

Las composiciones comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un D_{90} igual o menor a 89 μm , y un portador farmacéuticamente aceptable, son sustancialmente bioequivalentes y se pueden utilizar para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos trombo embólicos.

BM_RAC/BOGDMS-#1922809-V1-P2012_000041-TEXTO_DE_LA_DESCRIPCIÓN_CORREGIDO.DOCX

Figura 1

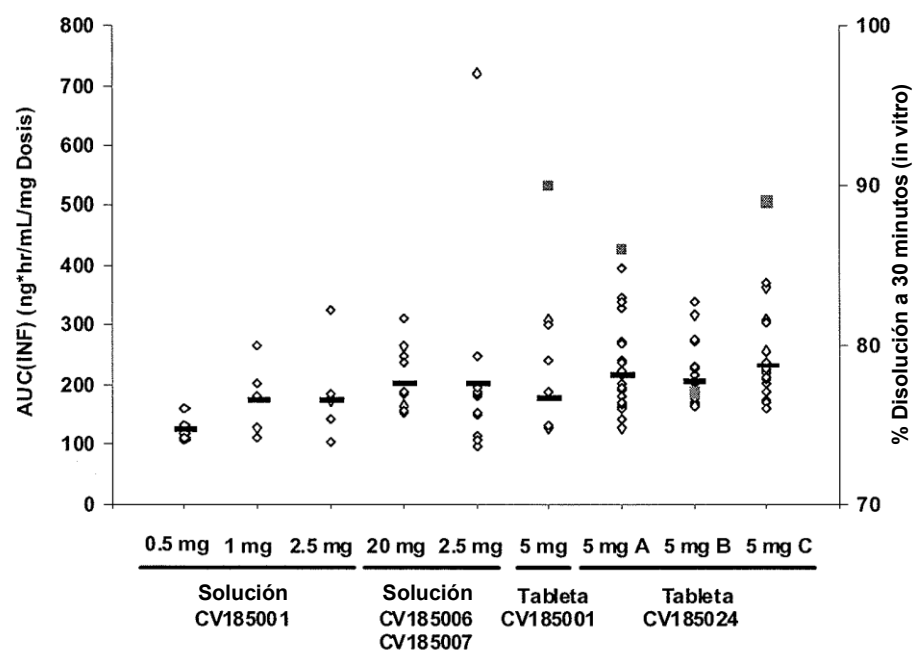


Figura 2

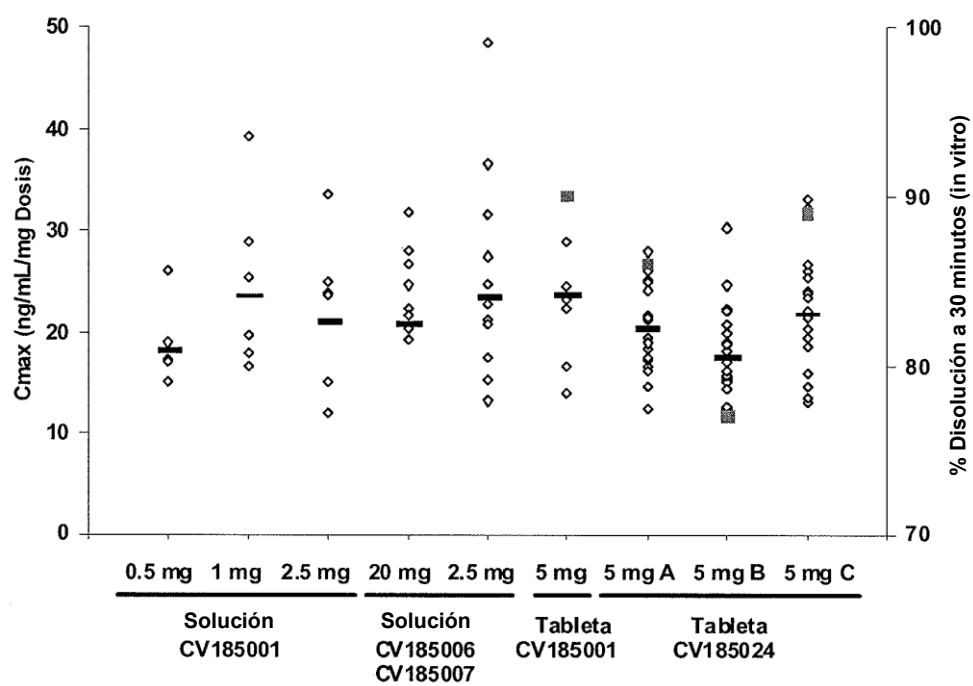


Figura 3

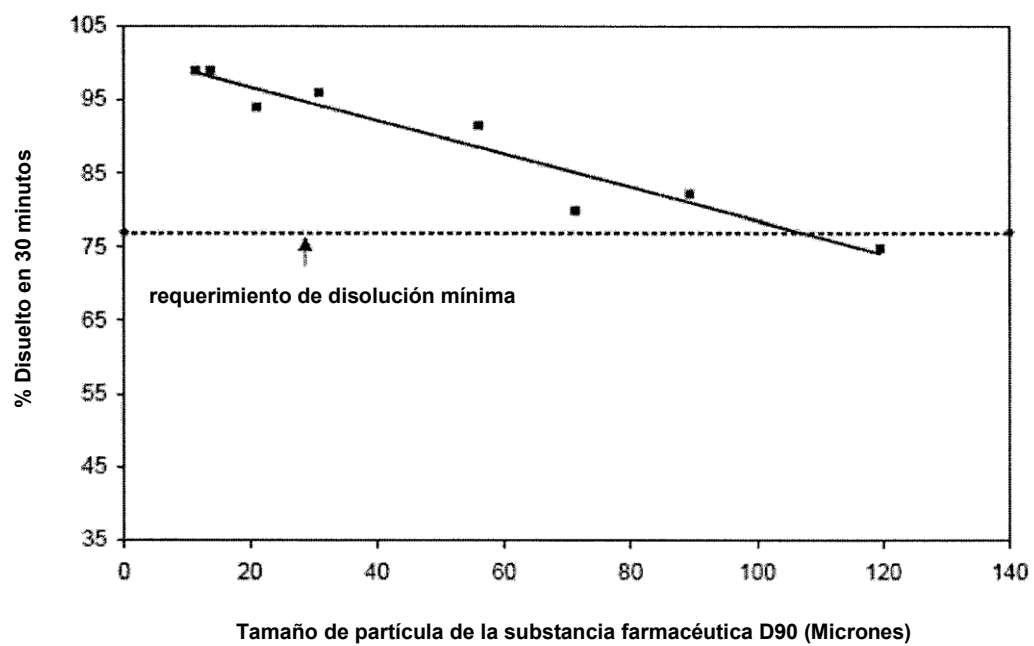
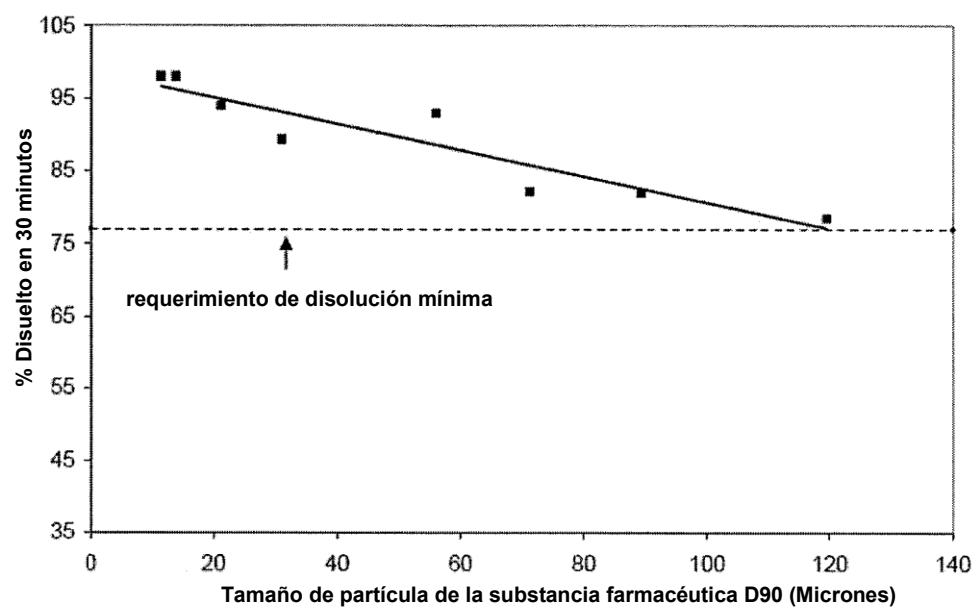


Figura 4

ASSIGNMENT

We,

Jatin Patel, Charles Frost, Jingpin Jia, Chandra Vema-Varapu

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by us and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

APIXABAN FORMULATIONS

invented by us and described in the provisional United States patent application

Application Number 61/308,056, filed February 25, 2010

including said provisional United States patent application and any application claiming priority from said provisional application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to us respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee), and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

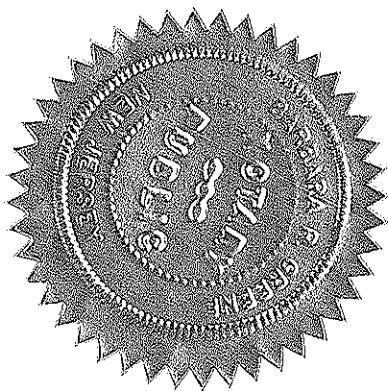
Signed this 1st day of SEPTEMBER, 2010 by Jatin Patel
Jatin Patel

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF MIDDLESEX)

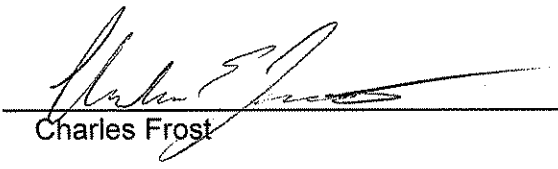
On the 1st day of SEPTEMBER, 2010, before me came Jatin Patel to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/~~she~~ executed it.

Barbara R. Greene
Notary Public

Barbara R. Greene
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 12/29/2010



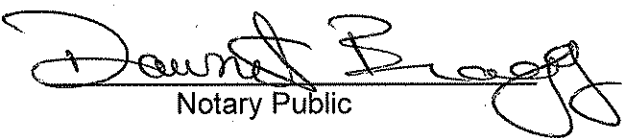
Signed this 30 day of August, 2010 by


Charles Frost

STATE OF New Jersey
COUNTY OF Mercer

On the 30 day of August, 2010, before me came Charles Frost to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/she executed it.

[SEAL]


Notary Public

DAWNET BRAGG
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Sept. 22, 2014

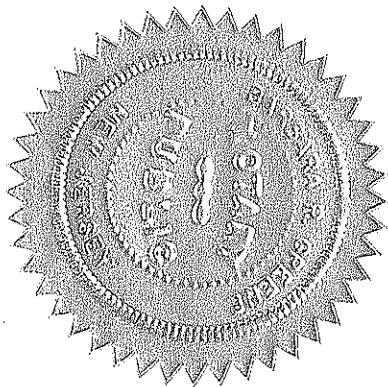
Signed this 1st day of September, 2010 by Jingpin Jia
Jingpin Jia

STATE OF New Jersey,
COUNTY OF MIDDLESEX

On the 1st day of SEPTEMBER, 2010, before me came Jingpin Jia to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that ~~he~~/she executed it.

Barbara R. Greene
Notary Public

Barbara R. Greene
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 12/29/2010



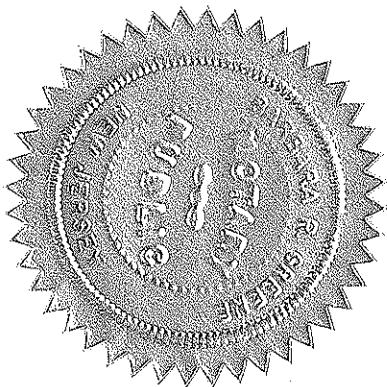
Signed this 1st day of September, 2010 by

Chandra Vema-Varapu

STATE OF New Jersey)
COUNTY OF MIDDLESEX)

On the 1st day of SEPTEMBER, 2010, before me came Chandra Vema-Varapu to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he/~~she~~ executed it.

Barbara R. Greene
Notary Public



Barbara R. Greene
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 12/29/2010

11111 PSP

CESION

Nosotros, Jatin Patel, Charles Frost, Jingpin Jia, Chandra Vema-Varapu, conforme a las obligaciones contractuales asumidas en adelante por nosotros y / o por una contraprestación buena y valiosa, cuyo recibo y adecuación se reconocen por el presente, por el presente vendemos y cedemos a **Bristol-Myers Squibb Company**, una sociedad anónima de Delaware con oficinas comerciales en Rt. 206 & Province Line Road, Princeton; NJ 08543-4000, a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos nuestros derechos, título e interés que incluye el derecho a y el beneficio total de tales prioridades que otorguemos hoy o en el futuro conforme a las leyes locales o por tratado, que incluye toda convención internacional para proteger la propiedad industrial, y para todos los países del mundo, incluyendo a Los Estados Unidos y sus territorios y posesiones, en y sobre la invención titulada: **FORMULACIONES APIXABAN**

Inventadas por nosotros y descritas en la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos

Número de solicitud 61/308,056, presentada el 25 Febrero de 2010

Incluyendo la solicitud provisional de los Estados Unidos y toda solicitud que reivindique prioridad de tal solicitud provisional presentada en cualquier país y todas las patentes que se puedan expedir y /o otorgar referentes a ellas, y todas las divisiones, continuaciones, re-expediciones, certificados de re-examen y extensiones de las mismas en todos los países, y tal interés es de propiedad total de tal invención y todas las solicitudes, patentes mencionadas, (inclusive reemisión de patentes), extensiones y certificados de nuevos exámenes que deba tener y usufructuar tal Bristol-Myers Squibb Company y sus sucesores y cesionarios hasta el fin total de los términos hasta los que se puedan expedir y/o otorgar tales patentes (incluyendo re-emisión de patentes), extensiones y certificados de re-examen, tan total y enteramente como si estos hubieran sido tenidos y usufrutuados por nosotros, si no se hubiera realizado la cesión,

11111 PSP

Y por el presente acordamos comunicar a tal cesionario a sus representantes todos los hechos conocidos por nosotros respecto a tal invención, atestiguar en todos los procesos legales, y firmar y/o suscribir todos los demás documentos y/o instrumentos que sean necesarios, legalmente o apropiados y/ o para entablar y/o continuar con todas las solicitudes de división, continuación y re-expedición, extensiones y certificados de re- examen y / o el otorgamiento y /o emisión de los mismos y / o para garantizar el título sobre tal invención y todas las solicitudes, patentes (inclusive reemisión de patentes, extensiones y certificados de nuevos exámenes en nombre de tal cesionario), y en general hacer todo lo posible para ayudar a tal cesionario, a sus sucesores y cesionarios a obtener y poner en práctica la protección apropiada para tal invención en todos los países.

Suscrito el día 1º Septiembre de 2010 por Jatin Patel

Legalización Notarial

Estado de Nueva Jersey

Condado de Middlesex

El 1º Septiembre de 2010 compareció personalmente ante notario Jatin Patel conocido por mí como la persona cuyo nombre se menciona y quien formó la Cesión Anterior y reconoció haberlo suscrito. Notario Público Firma y nombre Barbara R. Greene

Notario Público de Nueva Jersey Su Comisión vence el 12 /29/ 2010

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

Suscrito el día 30 de agosto de 2010 por Charles Frost

Pág. 3

Legalización Notarial

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

El 1º Septiembre de 2010 compareció personalmente ante notario Charles Frost, conocido por mi como la persona cuyo nombre se menciona y quien formó la Cesión Anterior y reconoció haberlo suscrito.

Notario Público Firma y nombre Dawnet Bragg

NOTARIO PUBLICO DE NUEVA JERSEY

Su Comisión vence el 22 /08/ 2014

--

Suscrito el día 1º Septiembre de 2010 por Jingpin Jia

Pág. 4

Legalización Notarial

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

El 1º Septiembre de 2010 compareció personalmente ante notario Jingpin Jia conocido por mi como la persona cuyo nombre se menciona y quien formó la Cesión Anterior y reconoció haberlo suscrito.

Notario Público Firma y nombre Barbara R. Greene

NOTARIO PUBLICO DE NUEVA JERSEY

Su Comisión vence el 12 /29/ 2010

--

Pág. 5

Suscrito el día 1º Septiembre de 2010 por Chandra Vema Varapu

Legalización Notarial

Estado de Nueva Jersey
Condado e Middlesex

El 1º Septiembre de 2010 compareció personalmente ante notario Chandra Vema Varapu conocido por mi como la persona cuyo nombre se menciona y quien formó la Cesión Anterior y reconoció haberlo suscrito.

Notario Público Firma y nombre Barbara R. Greene

NOTARIO PUBLICO DE NUEVA JERSEY

Su Comisión vence el 12 /29/ 2010

Es traducción conforme con copia para confrontar. Bogotá Nov. 29-2012

Marlen Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1937



Coleman AL

Baker & McKenzie Colombia S.A.
NIT: 900.034.906-9

Av. 82 No. 10-62 6th Floor
Bogota
Colombia

Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PFIZER INC

located at

235 East 42nd Street New York, NY 10017, United States of America

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO
CONCHA-DELGADO and/or
OLGA GEORGETTE OTERO**

of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigus; registration and renewal of domain names; Prosecution and obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of oppositions; recordal of license of use agreements; filing and prosecution of cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, and all judicial actions available for the prosecution of proceedings related to intellectual property matters, unfair competition, and protection of consumers.

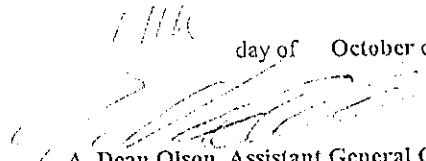
to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks and other intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in

Groton, CT USA

On the

11th day of October of 2012


A. Dean Olson, Assistant General Counsel

Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

PFIZER INC

domiciliada en

235 East 42nd Street New York, NY 10017, Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE
MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o OLGA
GEORGETTE OTERO**

de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A., miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; trámite y obtención de solicitudes de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los

días del mes de

de 20

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 11/14 day of October
2012, the undersigned Notary
Nancy M. George

A los días del mes de
de 20 , el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That A. Dean Olson

of legal age and domiciled in Groton, CT USA

set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant General Counsel

of the corporate person Pfizer Inc.
4. That the corporate person Pfizer Inc.

having its home office in 235 East 42nd Street, New York 10017 USA

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source: Power of Attorney dated 10 April 2012

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica
4. Que la persona jurídica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

Nancy M. George
Notary Public

El Notario Público

NANCY M. GEORGE
Notary Public

Sello del distrito de Columbia

La Apostilla no es valida para uso en los Estados Unidos ni sus territorios ni posesiones La apostilla solo confirma la autenticidad de la firma, el sello o estampilla en el documento. No significa que el contenido del documento sea correcto o que tenga la aprobación de esta oficina.

APOSTILLA

(Convención De La Haya del 5 octubre de 1961)

1. País Estados Unidos de América
2. Este documento Público ha sido firmado por Sami A. Swadek
3. Quien ejerce funciones de notario público del distrito de Columbia
4. Lleva el sello de la Sami A. Swadek , notario público del distrito de Columbia

CERTIFICADO

5. En Washington D.C.
6. el 22 de octubre de 2012
7. Por el secretario de estado, Estado de distrito de Columbia
- 8 N. 279246
9. Gran Sello del secretario de estado de Columbia
10. Firma ilegible de Cynthia Brock Smith secretario de estado,

PODER DE PFIZER INC.

Texto bilingüe firmado en Groton CT, Estados Unidos el 17 de octubre de 2012 por A. Dean Olson Secretario general asistente

CERTIFICACION NOTARIAL

El 17 de octubre de 2012, el suscrito notario público Nancy M. George Certifica:

1. A. Dean Olson mayor de edad y domiciliado en Groton, CT. Estados Unidos suscribió el instrumento anterior.
2. Conozco personalmente al signatario y tiene la capacidad legal para suscribir el instrumento.
3. El signatario suscribió el instrumento anterior como asesor general asistente de la compañía PFIZER INC.
4. PFIZER INC con oficinas en 235 Este calle 42, Nueva York, 10017 Estados Unidos, está debidamente constituida, tiene existencia legal actual y los fines para los que se otorga el poder están dentro de los propósitos corporativos.
5. el otorgante tiene de hecho la autoridad referida y su representación es legal.
6. Basé las certificaciones 3. 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que me presentaron y que menciono con su origen y fecha:

Poder de representación del 10 de abril de 2012.

Firma de Nancy M. George, Notario público

Sello de notario público Nancy M. George Su comisión vence el 30 de junio de 2016.

Sello redondo en relieve del notario.

Sello en el reverso: Certifico que este documento original. Firma.. Distrito de Columbia: SS Suscrito y legalizado ante mi el 22 de octubre, 2012. Firma de Sami A. Swadek. Notario Publico.D.C. su comisión vence el 30 junio- 2014.

Es traducción conforme con copia para confrontar Bogotá, Noviembre 28-2012.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

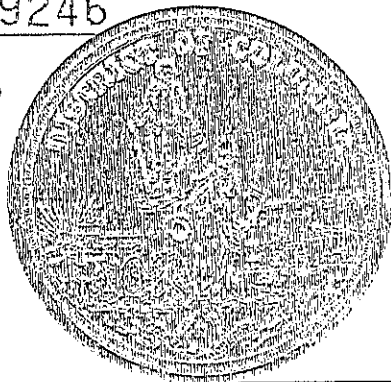
This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.

This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. District of Columbia, United States of America
2. This public document has been signed by SAMI A. SWADEK
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
SAMI A. SWADEK, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA
5. at Washington, D.C.
6. the 22, OCTOBER 2012 day of _____
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 279246
9. Seal/Stamp



10. Signature:

Cynthia Brock-Smith

Cynthia Brock-Smith

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

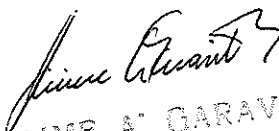
CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)


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

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

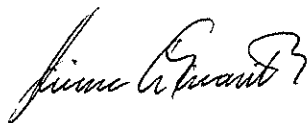
Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

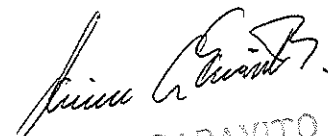
[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
2da. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

4442688-1

RAISBECK & MCKENZIERaisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, ColombiaNIT: 880.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bskenet.com**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to 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, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. 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, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of may of 2007

Signature of the person issuing the Power

Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel**PODER DE ABOGADO**

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, 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 autoridades 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, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Name of the person issuing the power
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power

of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public
Sally B. Hansen
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4. Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

con sede en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OKUN, Jason, M.
Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto
1290 Avenue Of The Americas
New York, NY 10104-3801
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 August 2012 (14.08.2012)	
Applicant's or agent's file reference 03822.000060.PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2011/025994	International filing date (day/month/year) 24 February 2011 (24.02.2011)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address PFIZER INC. 234 East 42nd Street New York, NY 10017 United States of America		State of Nationality	State of Residence
		US	US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address PFIZER INC. 235 East 42nd Street New York, NY 10017 United States of America		State of Nationality	State of Residence
		US	US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90	Authorized officer Sontag Frederic e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
--	--

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OKUN, Jason, M.
Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto
1290 Avenue Of The Americas
New York, NY 10104-3801
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 August 2012 (14.08.2012)	
Applicant's or agent's file reference 03822.000060.PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2011/025994	International filing date (day/month/year) 24 February 2011 (24.02.2011)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address VEMA-VARAPU, Chandra c/o Bristol-Myer Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, NJ 08903 United States of America		State of Nationality	State of Residence
		IN	US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address VEMA-VARAPU, Chandra c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08543 United States of America		State of Nationality	State of Residence
		IN	US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90	Authorized officer Sontag Frederic e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
--	---

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OKUN, Jason, M.
Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto
1290 Avenue Of The Americas
New York, NY 10104-3801
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 14 August 2012 (14.08.2012)	
Applicant's or agent's file reference 03822.000060.PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2011/025994	International filing date (<i>day/month/year</i>) 24 February 2011 (24.02.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address JIA, Jingpin c/o Bristol-Myer Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, NJ 08903 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address JIA, Jingpin c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08543 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90	Authorized officer Sontag Frederic e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
--	---

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OKUN, Jason, M.
Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto
1290 Avenue Of The Americas
New York, NY 10104-3801
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 August 2012 (14.08.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 03822.000060.PC	
International application No. PCT/US2011/025994	International filing date (day/month/year) 24 February 2011 (24.02.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address FROST, Charles c/o Bristol-Myer Squibb Company Route 206 And Province Line Road Princeton, NJ 08543 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address FROST, Charles c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08543 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Sontag Frederic e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
Facsimile No. +41 22 338 70 90	

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

OKUN, Jason, M.
Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto
1290 Avenue Of The Americas
New York, NY 10104-3801
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 August 2012 (14.08.2012)	
Applicant's or agent's file reference 03822.000060.PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2011/025994	International filing date (day/month/year) 24 February 2011 (24.02.2011)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address PATEL, Jatin c/o Bristol-Myer Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, NJ 08903 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US	
	Telephone No.		
	Facsimile No.		
	E-mail address		
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address PATEL, Jatin c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road Princeton, NJ 08543 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US	
	Telephone No.		
	Facsimile No.		
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90	Authorized officer Sontag Frederic e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
--	---