



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-000880- -00000-0000

Fecha: 2014-01-03 14:19:32
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 9

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
UN DERIVADO DE AMIDA QUE INHIBE EL CRECIMIENTO DE
CÉLULAS CON CÁNCER Y LUBRICANTE DE SAL NO METÁLICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE HANMI PHARM CO., LTD.

DOMICILIO Hwaseong-si, Gyeonggi-do, República de Corea

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO
COD. 4134

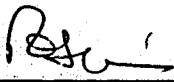
22. BOGOTÁ, D.C., 3 DE ENERO DE 2014



No. 14-000880- -00000-0000

Fecha: 2014-01-03 14:19:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIADIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/KR2012/003970	Fecha 18/05/2012
Publicación Internacional No.		WO/2012/169733	Fecha 13/12/2012
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE AMIDA QUE INHIBE EL CRECIMIENTO DE CÉLULAS CON CÁNCER Y LUBRICANTE DE SAL NO METÁLICA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
HANMI PHARM CO., LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN #893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, CIUDAD Hwaseong-si DEPARTAMENTO/ESTADO Gyeonggi-do 445-910 PAÍS DE RESIDENCIA República de Corea		No. TELÉFONO CORREO ELECTRÓNICO NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN República de Corea	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KIM		Yong II	Coreana
2. KIM		Kyeong Soo	Coreana
3. KIM		Jin Cheul	Coreana
4. KIM		Yo Han	Coreana
5. PARK		Jae Hyun	Coreana
6. WOO		Jong Soo	Coreana
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. República de Corea	Gyeonggi-do 442-150	Suwon-si	Jinheung Apt. 147-2201, Hwaseo-dong, Paldal-gu
2. República de Corea	Gyeonggi-do 440-710	Suwon-si	Cheoncheon Prugio Apt. 113-1902, Cheoncheon-dong, Jangan-gu
3. República de Corea	Seoul 122-040	Eunpyeong-gu	Bukhansan Hillstate 3104-201, Bulgwang-dong, #1546-52 Cheongryong-dong,
4. República de Corea	Seoul 151-058	Gwanak-gu	Dongsin Apt. 311-404, Cheongmyeongmaeul, Youngtong-dong, Youngtong-gu,
5. República de Corea	Gyeonggi-do 443-470	Suwon-si	Cheoncheon Prugio Apt. 120-2303, Cheoncheon-dong, Jangan-gu
6. República de Corea	Gyeonggi-do 440-710	Suwon-si	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RUBIO CAMACHO		HUMBERTO	C.C. 17'192.062 T.P. 50.007
DIRECCIÓN Carrera 7 # 74-64 Oficina 506		No. TELÉFONO 3132408	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO mail@rubiolawyers.com	
PAÍS Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
República de Corea		KR	10-2011-0054685 07/06/2011

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14- 000019 14 - 000022	Fecha 02/01/2014 02/01/2014
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
		HUMBERTO RUBIO CAMACHO	
FIRMA		NOMBRE DEL FIRMANTE	
17'192.062		50.007 C.S.J.	
DOCUMENTACIÓN DE IDENTIFICACIÓN		TARJETA PROFESIONAL	
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 26		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 16		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 2		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

PODER

POWER OF ATTORNEY

El abajo firmado, en nombre y representación de

The undersigned, in the name and on behalf of

HANMI PHARM CO., LTD.

HANMI PHARM. CO., LTD.

Domiciliado en:

#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon,
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910
Republica de Corea

with domicile at:

#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do
445-910, Republic of Korea

debidamente autorizado y facultado por la sociedad, que el objeto para el cual se otorga el presente poder esta comprendido dentro del objeto social de la mencionada sociedad, y que esta autorizado para otorgar el presente poder, conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, marcas colectivas, marcas de certificación, denominaciones comerciales, marcas de comercio, patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, nombres de dominio, licencias sanitarias, derechos de autor, inscripción de licencias para explotación de derechos patrimoniales en obras de propiedad intelectual, inscripción de licencias de uso, limitaciones de los productos y o servicios; desistir de la solicitudes; y presentar cancelaciones en los registros a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir, modificar y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante; renuncia parcial o total los derechos otorgados mediante el registro de marcas, patentes y demás modalidades de la Propiedad Industrial. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

En

duly authorized and with sufficient faculties set by the company, for which the object to grant the present power is assigned by the object of the present company and that I'm fully authorized to grant this power, hereby grant full and sufficient Power of Attorney to HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, trade names, collective marks, certification marks, commercial marks, patents, industrial designs, utility models, domain names, and sanitary licenses, copyright, inscription of licenses for the exploitation of patrimonial rights with respect to copyright, registration of licenses of use, limitation of the goods and or services; to withdraw the applications and to record cancellations on registrations; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, trade names, patents and commercial marks; resigns partial or total the rights granted by means of the registry of marks, patents and all matters related to the Industrial Property To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this 25th day of October, 2013
in Hwaseong-si, Korea

Firma(s)/ Signature(s) Gwan Sun, Lee

Nombre de cada firmante/Name of the signor

Gwan Sun LEE

Cargo del firmante/Position of the signor within the company

: President

**HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS**

DECLARACION (SOCIEDAD)

Certifico:

a) Que soy el representante legal de la sociedad:

HANMI PHARM CO., LTD.

sociedad/compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las Leyes de **Corea**

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía es
**#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon,
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910,
Republica de Corea**

c) Que el propósito para el cual se otorga el presente
poder está comprendido dentro del objeto social de la
mencionada sociedad/compañía.

d) Que estoy plenamente autorizado para otorgar el
presente poder.

Ciudad

Hoy 25 de **octubre**, 2013
de

NOTA: De conformidad con el literal c) del artículo
167 del Decreto 019 de 2012, este documento no
requiere de legalización.

Nombre y Firma

Nombre de la compañía/sociedad
Representante Legal

DECLARATION (Corporation)

I Certify:

a) That I'm the legal representative of the company

HANMI PHARM. CO., LTD.

corporation/company legally constituted and in
existence accordance with the law of Republic of
Korea

b) That the domicile of said corporation/company is
**#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwaseong-si,
Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea**

c) That the purpose for which the present Power of
Attorney is granted are compromised within the
object set forth in the charter of the mentioned
corporation/company.

d) That I'm authorized to grant the present Power of
Attorney.

State

This **25th** day of **October**, 2013

Note: According with literal c) of Article 167 of
Decree 019 2012, this document does not require
legalizations.

Gwan Sun, Lee

Gwan Sun LEE: President of HANMI PHARM. CO., LTD.

Name and Signature

Name of the company

Legal Representative

ASSIGNMENT

The undersigned

Yong Il KIM; Kyeong Soo KIM; Jin Cheul KIM; Yo Han KIM; Jae Hyun PARK; and Jong Soo WOO
Domiciled in

Yong Il KIM of Jinhung Apt. 147-2201, Hwasco-dong, Paldal-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 442-150, Republic of Korea; Kyeong Soo KIM of Cheoncheon Prugio Apt. 113-1902, Cheoncheon-dong, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 440-710, Republic of Korea; Jin Cheul KIM of Bukhansan Hillstate 3104-201, Bulgwang-dong, Eunpyeong-gu, Seoul 122-040, Republic of Korea; Yo Han KIM of #1546-52, Cheongryong-dong, Gwanak-gu, Seoul 151-058, Republic of Korea; Jae Hyun PARK of Dongsin Apt. 311-404, Cheongmyeongmaeul, Youngtong-dong, Youngtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-470, Republic of Korea; and Jong Soo WOO of Cheoncheon Prugio Apt. 120-2303, Cheoncheon-dong, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 440-710, Republic of Korea

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING AMIDE DERIVATIVE
INHIBITING THE GROWTH OF CANCER
CELLS AND NON-METALLIC SALT
LUBRICANT

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

HANMI PHARM. CO., LTD.

Domiciled in

#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

<Assignor>

Yong Il KIM Yong Il KIM

Kyeong Soo KIM Kyeong Soo KIM

Jin Cheul KIM Jin Cheul KIM

CESION

El abajo firmado(s)

Yong Il KIM; Kyeong Soo KIM; Jin Cheul KIM; Yo Han KIM; Jae Hyun PARK;
Jong Soo WOO

Domiciliado(s) en

Jinheung Apt. 147-2201, Hwaseo-dong, Paldal-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 442-150, República de Corea; Cheoncheon Prugio Apt. 113-1902, Cheoncheon-dong, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 440-710, República de Corea; Bukhansan Hillstate 3104-201, Bulgwang-dong, Eunpyeong-gu, Seoul 122-040, República de Corea; #1546-52 Cheongryong-dong, Gwanak-gu, Seoul 151-058, República de Corea; Dongsin Apt. 311-404, Cheongmyeongmaeul, Youngtong-dong, Youngtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-470, República de Corea; Cheoncheon Prugio Apt. 120-2303, Cheoncheon-dong, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 440-710, República de Corea

Declara bajo juramento ser
único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN
DERIVADO DE AMIDA QUE INHIBE EL CRECIMIENTO
DE CÉLULAS CON CÁNCER Y LUBRICANTE DE SAL NO
METÁLICA

Declara así mismo que cede y transfiere,
sin limitación, a favor de la sociedad

HANMI PHARM. CO., LTD.

Domiciliada en

#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910, República de Corea

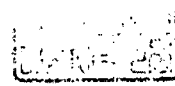
Todos los derechos inherentes a dicha
invención y que la citada sociedad queda
facultada para solicitar en su nombre la
patente correspondiente en la República
de

COLOMBIA

Yo Han KIM Yo Han KIM

Jae Hyun PARK Jae Hyun Park

Jong Soo WOO Jong Soo Woo



<Assignee>

Gwan Sun Lee

Gwan Sun LEE
President of HANMI PHARM. CO., LTD.
Signed on October 25, 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 000019

Bogotá D.C., Enero 02 de 2014 - 10:40:18

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	130926	18/12/2013		750.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599253395	02/01/2014	4.803.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-000880- -00000-0000

Fecha: 2014-01-03 14:19:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

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

, Enero 2 de 2014 - 10:40:20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 000022

Bogotá D.C., Enero 02 de 2014 - 10:40:18

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	130926	18/12/2013		750.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599253395	02/01/2014	4.803.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
6 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	186.000.00
			\$186.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-000880- -00000-0000

Fecha: 2014-01-03 14:19:32

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 9

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

, Enero 2 de 2014 - 10:40:20



No. 14-000880- -00000-0000

Fecha: 2014-01-03 14:19:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 9

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE AMIDA
QUE INHIBE EL CRECIMIENTO DE CÉLULAS CON CÁNCER Y LUBRICANTE
DE SAL NO METÁLICA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de amida o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico que inhibe el crecimiento de células con cáncer y un lubricante de sal no metálica.

10 **FUNDAMENTO DE LA INVENCION**

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se conoce por tener cuatro sub-tipos de receptor, *es decir*, EGFR/ErbB1, Her-2/ErbB2, Her-3/ErbB3, y Her-4/ErbB4. Normalmente, éstos se sobre-expresan en la mayoría de las
15 células de tumores sólidos. Además, la activación del receptor de parte de los ligandos conduce a la activación de la vía de señalización celular, lo que da lugar al crecimiento, diferenciación, angiogénesis, metástasis, y resistencia de células de tumor (A. Wells, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1999,
20 31, 637-643). Por lo tanto, se espera que el bloqueo de la vía de señalización de células con tumor mediado por el receptor del factor de crecimiento epidérmico produzca efectos contra el tumor. De este modo, Hemos hecho muchos esfuerzos de investigación, para desarrollar medicamentos contra el
25 cáncer orientados al receptor del factor de crecimiento

epidérmico.

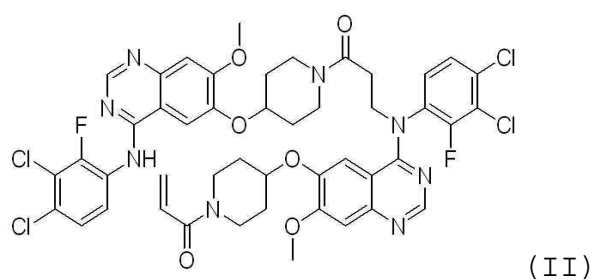
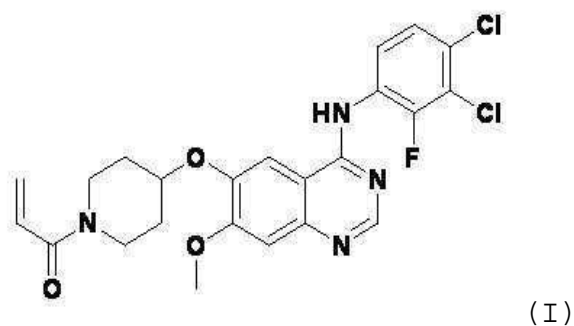
Dichos medicamentos contra el cáncer que se dirigen al receptor del factor de crecimiento epidérmico se categorizan en dos grupos: anticuerpos monoclonales que se dirigen a un dominio extracelular y fármacos de molécula pequeña que se dirigen a la quinasa de tirosina intracelular. Los anticuerpos monoclonales tienen una ventaja de una buena eficacia farmacéutica con un grado menor de efectos colaterales debido a su selectiva unión sobre los receptores del factor de crecimiento epidérmico. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales tienen las desventajas de que son bastante costosos y deben administrarse por inyección. Mientras tanto, los medicamentos de molécula pequeña que se orientan a la quinasa de tirosina son relativamente de bajo costo y susceptibles de administrarse por vía oral, y también tienen una buena eficacia farmacéutica a través de la reacción con los sub-tipos de receptor (por ej., EGFR, Her-2, Her-3 y Her-4) en forma selectiva o simultánea.

Algunos ejemplos de los medicamentos de molécula pequeña incluyen inhibidores selectivos de EGFR tales como Iressa[®] (Gefitinib, AstraZenaca) y Tarceva[®] (Erlotinib, Roche), e inhibidores duales que bloquean en forma simultánea EGFR y Her-2 tales como Tykerb[®] (Lapatinib, GlaxoSmithKline). Estos fármacos se utilizan actualmente para el tratamiento del cáncer de pulmón y cáncer de mama con Her-2 positivo en estado

avanzado, respectivamente. Por lo tanto, también se conducen actualmente estudios clínicos para aumentar la eficacia contra otros tumores sólidos.

Un estudio reciente ha informado que una segunda mutación -- es decir, una sustitución de treonina a metionina en la posición del aminoácido 790 en los sitios de unión al trifosfato de adenosina (ATP) a un dominio de quinasa de tirosina EGFR -- puede reducir la capacidad de unión del medicamento, lo que produce un aumento drástico en el índice de respuesta al medicamento (C.H. Gow, et al., *PLoS Med.*, 2005, 2(9), e269). De este modo, se requiere el desarrollo de un fármaco que tenga actividades de inhibición potenciadas contra las células cancerosas resistentes al EGFR.

La Publicación de Patente Corea aún abierta No. 2008-0107294 divulga un compuesto de fórmula (I), que inhibe en forma selectiva y efectiva el crecimiento de células con cáncer y el desarrollo de resistencia al medicamento inducida por EGFR y sus mutantes sin efectos colaterales. Sin embargo, se ha encontrado que la formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como principio activo y sus aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico facilita la formación de un compuesto de fórmula (II) (de aquí en adelante, denominado compuesto relacionado IV) en ciertas condiciones de almacenamiento, reduciendo de este modo la cantidad del compuesto de fórmula (I).



5 La pureza de un principio activo es un factor importante para la preparación de una composición farmacéutica segura y efectiva debido a que ciertas impurezas incluidas en una sustancia farmacológica pueden producir efectos colaterales durante el tratamiento. Algunas de las impurezas pueden
 10 eliminarse durante la preparación del medicamento. Pero ciertos materiales producidos por degradación del fármaco debido a cambios en varias condiciones tales como temperatura, humedad y luz pueden permanecer como impurezas.

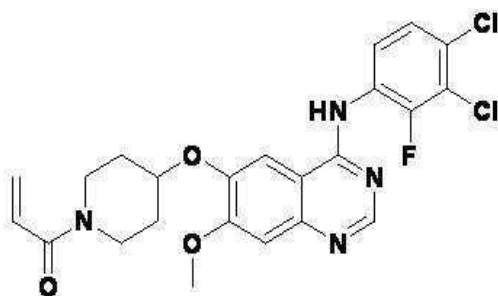
Los presentes inventores se han comprometido a estudiar
 15 los factores que promueven la formación del compuesto relacionado IV durante el almacenamiento de una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y han

encontrado que los aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en particular las sales de metales incluidas en los lubricantes, producen expedición de la formación del compuesto relacionado IV. De este modo, los presentes
5 inventores han desarrollado una composición farmacéutica que tiene la estabilidad mejorada a través del empleo de un lubricante de sal no metálica, que no contiene un componente de sal de metal.

RESUMEN DE LA INVENCION

10 Es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica con una estabilidad mejorada, que comprende un derivado de amida o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que inhibe de manera efectiva el crecimiento de células cancerosas.

15 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y un lubricante de sal no metálica:



(I) .

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las características y los objetivos anteriores, y otros, de la presente invención se tornarán obvios a partir de la
5 siguiente descripción de la invención, cuando se toma en conjunción con las figuras anexas, las cuales respectivamente muestran:

Fig. 1: los resultados del análisis de estabilidad que muestran la cantidad del compuesto relacionado IV producido
10 después de calentar las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 hasta 8 y Ejemplo Comparativo 1 a 60°C;

Fig. 2: los resultados del análisis de estabilidad que muestran la cantidad del compuesto relacionado IV producido después de calentar las composiciones farmacéuticas de los
15 Ejemplos Comparativos 1 hasta 4 y Ejemplo 1 a 60°C;

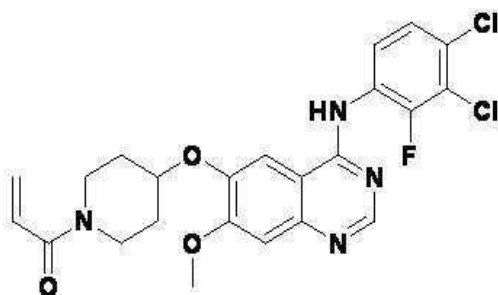
Fig. 3: los resultados del análisis de estabilidad acelerada que muestran la cantidad del compuesto relacionado IV producido después de la exposición de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 y 2 y Ejemplo Comparativos 1 y
20 3 en condiciones aceleradas (40°C y 75% RH); y

Fig. 4: los resultados del análisis de estabilidad acelerada en un frasco de HDPE que muestran la cantidad del compuesto relacionado IV producido después de la exposición de las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 y 2 y

Ejemplo Comparativos 1 y 3 en condiciones aceleradas (40°C y 75% RH).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y un lubricante de sal no metálica:



(I).

Cada ingrediente de la composición farmacéutica de la invención se describe en detalle de la siguiente manera.

(a) Principio activo farmacéutico

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico as a principio activo farmacéutico.

El compuesto de fórmula (I) (de aquí en adelante denominado como nombre en código "HM781-36B"), se divulga en la Publicación de Patente Coreana Abierta No. 2008-0107294, puede inhibir, en forma selectiva y efectiva, el crecimiento

de células con cáncer y el desarrollo de resistencia al medicamento inducida por EGFR y sus mutantes, mientras que no produce efectos colaterales adversos.

La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico
5 del compuesto de fórmula (I) incluye, aunque no se limita a, una sal de adición con ácido de un ácido orgánico o inorgánico. Algunos ejemplos de sales de adición con ácido inorgánico puede incluir las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido disulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido
10 perclórico, o ácido brómico; algunos ejemplos de la sal de adición con ácido orgánico pueden incluir sales de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico,
15 ácido láctico, ácido gálico, ácido fumárico, ácido lactobiónico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embónico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido camésico, ácido besílico o ácido acetilsalicílico (aspirina). La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico también puede
20 incluir sales de metal derivadas de metales alcalinos tales como calcio, sodio, magnesio, estroncio, potasio, y similares.

En la presente invención, el compuesto de fórmula (I) puede emplearse en una cantidad que varía desde 0,1 hasta 50% en peso, con preferencia 0,5 hasta 10% en peso, en base al
25 peso total de la composición. El compuesto puede incluirse en

la composición en una cantidad que varía desde 0,1 mg hasta 100 mg, con preferencia 0,5 hasta 50 mg, por 1 dosis individual de la composición.

(b) Lubricante de sal no metálica

5 Los lubricantes son ingredientes agregados para mejorar el proceso de compresión de los gránulos, y se consideran un excipiente crítico, que cumple funciones importantes en la fabricación de las composiciones comprimidas sólidas. Las ventajas del empleo de lubricantes incluyen una mejorada
10 fluidez del polvo o los materiales granulados, lo que les permite colocarse más fácilmente en un molde; una reducida fricción del polvo o los materiales granulados así como entre el polvo y los materiales granulados, y la matriz o el molde; y potenciada capacidad de compresión y descarga de los
15 comprimidos. Los lubricantes pueden categorizarse como se muestra en la Tabla 1.

<Tabla 1>

Categoría	Lubricante
Sales de Metales de ácidos grasos	estearato de calcio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, estearato de zinc
Ésteres de ácidos grasos	behenato de glicerilo, palmito estearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, triestearato

	de glicerilo, éster del ácido graso de sacarosa
Ácidos grasos y alcoholes	ácido palmítico, alcohol palmitoílico, ácido esteárico, alcohol estearílico
Aceites	aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral, aceite vegetal hidrogenado
Otros	ácido fumárico, polietilenglicol (PEG 4000 & PEG 6000), politetrafluoroetileno, talco

La composición farmacéutica de la presente invención que comprende un compuesto de fórmula (I) se caracteriza por el uso de un lubricante de sal no metálica con el fin de evitar la formación del compuesto relacionado IV, el cual puede formarse de otro modo debido a una sal metálica si se contiene en la composición.

El término "lubricante de sal no metálica" de acuerdo con la presente invención se refiere a un lubricante que no contiene materiales metálicos, por ej., sales metálicas tales como estearato de calcio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, estearato de zinc, y similares. Algunos ejemplos del lubricante de sal no metálica de acuerdo con la presente invención pueden incluir ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites, ácido fumárico, polietilenglicoles (PEGs), politetrafluoroetilenos, almidón,

talco, y similares. La potenciada estabilidad al almacenamiento de la composición farmacéutica de la invención puede lograrse mediante el empleo de dichos lubricantes de sal no metálica.

5 Específicamente, algunos ejemplos del lubricante de sal no metálica, que pueden usarse en la presente invención, pueden incluir, aunque sin limitarse a, ésteres de ácidos grasos (*por ej.*, behenato de glicerilo, palmito estearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, trimiristato de
10 glicerilo, triestearato de glicerilo, éster del ácido graso de sacarosa, y similares); ácidos grasos y alcoholes grasos (*por ej.*, ácido palmítico, alcohol palmitoílico, ácido esteárico, alcohol estearílico, y similares); aceites (*por ej.*, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral, aceite vegetal hidrogenado,
15 y similares); ácido fumárico; polietilenglicol (*por ej.*, PEG 4000 o PEG 6000); politetrafluoroetileno; almidón; y talco. Los lubricantes de sal no metálica pueden usarse solos o como una mezcla de los mismos.

Con preferencia, los lubricantes de sal no metálica
20 ejemplificativos de acuerdo con la presente invención pueden incluir éster del ácido graso de sacarosa, aceite vegetal hidrogenado, ácido esteárico, behenato de glicerilo, palmito estearato de glicerilo, talco, almidón, y PEG 6000, con mayor preferencia éster del ácido graso de sacarosa y aceite vegetal
25 hidrogenado.

En la presente invención, el lubricante de sal no metálica puede emplearse en una cantidad que varía desde 0,1 hasta 100 partes en peso, con preferencia 0,1 hasta 50 partes en peso, con mayor preferencia 0,25 hasta 10 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de fórmula (I).

Si la cantidad del lubricante de sal no metálica empleado es menor que 0,1 partes en peso, un comprimido formado no se liberaría fácilmente del molde o puede pegarse al molde durante la formación del comprimido. Por otro lado, si la cantidad es mayor que 100 partes en peso, un comprimido podría sufrir problemas como la separación de capas o láminas. Más aún, dado que los lubricantes son, en general, hidrofóbicos, si se emplean en una gran cantidad, pueden producir problemas no buscados como desintegración demorada y un bajo índice de disolución.

(c) Aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico puede formularse en una variedad de formas, con preferencia una forma de administración oral. Algunos ejemplos representativos de la formulación para administración oral pueden incluir polvo, comprimido, píldora, cápsula, líquido, suspensión, emulsión, jarabe, y gránulo, con preferencia comprimido y cápsula, aunque no se limitan a los

anteriores.

En la presente invención, los aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden incluir un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, y similares.

5 Algunos ejemplos del diluyente pueden incluir celulosa microcristalina, lactosa, manitol, fosfato de calcio, y similares; algunos ejemplos del aglutinante pueden incluir povidona, hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil
10 celulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), carboximetil celulosa de sodio, y similares; y algunos ejemplos del desintegrante pueden incluir crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, y similares.

El diluyente puede usarse en una cantidad que varía desde 20 hasta 95% en peso, el aglutinante puede usarse en una
15 cantidad que varía desde 1 hasta 10% en peso, y el desintegrante puede usarse en una cantidad que varía desde 1 hasta 30% en peso, en base al peso total de la composición.

La composición farmacéutica de la presente invención
20 puede recubrirse con un sustrato de recubrimiento para evitar que la composición entre en contacto directo con la mano o la piel de un usuario.

El sustrato de recubrimiento que puede usarse en la presente invención puede incluir un sustrato de recubrimiento
25 de liberación rápida, un sustrato de recubrimiento entérico, o

un sustrato de recubrimiento de liberación prolongada. El sustrato de recubrimiento de liberación rápida puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, alcohol polivinílico, polímero
5 de injerto de alcohol polivinílico-poli-etilenglicol (Kollocoat IR[®], BASF), y una mezcla de los anteriores. El sustrato de recubrimiento entérico puede seleccionarse del grupo que consiste en copolímero de (met)acrilato (Eudragit[®], EVONIK), ftalato de hidroxipropil metil celulosa, ftalato de acetato de
10 celulosa, y una mezcla de los anteriores. El sustrato de recubrimiento de liberación prolongada puede seleccionarse del grupo que consiste en acetato de celulosa, etil celulosa, acetato de polivinilo, y una mezcla de los anteriores.

El sustrato de recubrimiento puede recubrirse sobre la
15 superficie de la composición en una cantidad que varía desde 1 hasta 50 partes en peso, con preferencia 1 hasta 30 partes en peso, basado en 100 partes en peso del núcleo sin recubrir.

La presente invención provee, además, un método para preparar la composición farmacéutica que comprende un
20 compuesto de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y un lubricante de sal no metálica.

Una formulación de la composición farmacéutica que comprende los componentes mencionados con anterioridad puede
25 prepararse por el siguiente método, que comprende los pasos de:

(1) mezclar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico con dicho aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico como diluyente y un aglutinante, y granular la mezcla para
5 obtener gránulos;

(2) mezclar los gránulos preparados en el paso (1) con dicho aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico como diluyente y un desintegrante, y agregar un lubricante de sal no metálica a lo anterior para obtener gránulos mezclados;
10 y

(3) someter los gránulos mezclados preparados en el paso (2) a una etapa de formulación.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica de la invención puede prepararse
15 mezclando un compuesto de fórmula (I) y manitol en una solución de povidona en agua purificada, sometiendo la mezcla preparada a granulación húmeda, y luego secando los gránulos resultantes. Los gránulos preparados pueden formarse en un comprimido mediante la mezcla de los gránulos preparados con manitol y
20 Crospovidona, agregar un lubricante de sal no metálica a lo anterior, y luego comprimir los gránulos mezclados con el uso de una máquina de fabricación de comprimidos.

Los varios pasos relacionados con la formulación de la composición farmacéutica de la presente invención pueden
25 conducirse de acuerdo con técnicas convencionales conocidas en

el arte. Además, el método de la presente invención puede comprender, además, el paso de recubrir la formulación preparada en el paso (3) con los sustratos de recubrimiento mencionados con anterioridad para almacenamiento conveniente y
5 facilidad de uso.

La composición farmacéutica de la presente invención puede inhibir en forma efectiva el crecimiento de células cancerosas al comprender el compuesto de fórmula (I), que inhibe en forma selectiva y efectiva el crecimiento de células
10 con cáncer y el desarrollo de resistencia al medicamento inducida por EGFR y sus mutantes. Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede inhibir la formación de impurezas (*es decir*, los compuestos relacionados IV) hasta menos de 0,5% en peso en condiciones extremas (por
15 ej., mantenida en un envase de HDPE hermético a 60°C durante 4 semanas), y en condiciones aceleradas (por ej., mantenida en un envase de HDPE hermético a 40°C/75% de HR durante 6 meses) al comprender el lubricante de sal no metálica. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención puede
20 potenciar la eficacia y mejorar la estabilidad del compuesto de fórmula (I).

Por lo tanto, la presente invención provee un método para estabilizar una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el
25 punto de vista farmacéutico, que comprende agregar el

lubricante de sal no metálica a la composición farmacéutica.

Los siguientes Ejemplos pretenden ilustrar en forma adicional la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplos

5 **Ejemplos 1 hasta 8: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden lubricantes de sal no metálica**

Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 hasta 3 se prepararon con el empleo de un compuesto de fórmula (I) (de aquí en adelante, denominado "HM781-36B," Dongwoo Syntech Co.,
10 Ltd., Korea); manitol (Roquette); Povidona[®] (BASF); Crospovidona[®] (BASF); y éster del ácido graso de sacarosa (Daiichi Kogyo Seiyaku, Japón), aceite vegetal hidrogenado (Lubritab[®], JRS Pharma), o ácido esteárico (Emery Oleochemicals.), como un lubricante de sal no metálica, de
15 acuerdo con la composición y la cantidad (unidad: mg) como se describe en la Tabla 2.

Específicamente, se mezclaron HM781-36B y manitol y la mezcla se sometió a un proceso de granulación en húmedo por un método convencional con el empleo de una solución aglutinante
20 de Povidona disuelta en agua purificada. Los gránulos húmedos de este modo obtenidos, se secaron de este modo, se mezclaron con manitol y Crospovidona, y posteriormente se les agregó un lubricante, que se tamizó previamente a través de una malla 30, para preparar una mezcla final. La mezcla final preparada de
25 este modo se formó en un comprimido que tiene una dureza de

aproximadamente 5 hasta 10 kp con el uso de una máquina para fabricar comprimidos (Sejong, Corea) de acuerdo con un método convencional.

<Tabla 2>

			Ex, 1	Ej. 2	Ej. 3
Gránulo húmedo	Mezcla	HM781-36B	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50
	Aglutinante	Povidona	1,5	1,5	1,5
		<Agua purificada>	<10>	<10>	<10>
Mezcla		Manitol	42	42	42
		Crospovidona	5	5	5
Final mezcla		Éster del ácido graso de sacarosa	2	-	-
		Aceite vegetal hidrogenado	-	2	-
		Ácido esteárico	-	-	1
Peso total			101	101	100

5 Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 4 a 8 se prepararon por el mismo método que antes con el empleo de un compuesto de fórmula (I) (HM781-36B, Dongwoo Syntech Co., Ltd., Korea); manitol (Roquette); Povidona[®] (BASF); Crospovidona[®]

(BASF); y behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO[®], Gattefosse), palmito estearato de glicerilo (Compritol HD5[®], Gatefosse), talco (Nippon Talco Corp., Japón), almidón (Roquette), o PEG 6000 (Sanyo Chemical, Japón), como un
5 lubricante de sal no metálica, de acuerdo con la composición y la cantidad (unidad: mg) como se describe en la Tabla 3.

<Tabla 3>

			Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8
Gránulo húmedo	Mezcla	HM781-36B	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50	50	50
	Aglutinante	Povidona	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
		<Agua purificada>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Mezcla		Manitol	42	42	42	42	42
		Crospovidona	5	5	5	5	5
Final mezcla		Behenato de glicerilo	2	-	-	-	-
		Palmito estearato de glicerilo	-	2	-	-	-
		Talco	-	-	3	-	-
		Almidón	-	-	-	5	-
		PEG 6000					3
Peso total			101	101	102	104	102

Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 9 a 15 se prepararon por el mismo método que antes con el empleo de un compuesto de fórmula (I) (HM781-36B, Dongwoo Syntech Co., Ltd., Korea); manitol (Roquette); Povidona[®] (BASF); Crospovidona[®] (BASF); y monoestearato de glicerilo (Capmul GMS-50), alcohol palmitoílico (Landz International Company Ltd., China), alcohol estearílico (Lubrizol Advanced Materials, U.S.), aceite de ricino hidrogenado (BASF), aceite mineral (Alfa Aesar, U.S.), ácido fumárico (Merck), o dióxido de silicio (Grace Davison, U.S.), as un lubricante de sal no metálica, de acuerdo con la composición y la cantidad (unidad: mg) como se describe en la Tabla 4.

<Tabla 4>

			Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.	Ej.
			9	10	11	12	13	14	15
Gránulo húmedo	Mezcla	HM781-36B	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50	50	50	50	50
	Aglutinante	Povidona	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
		<Agua purificada>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Mezcla		Manitol	42	42	42	42	42	42	42
		Crospovidona	5	5	5	5	5	5	5
Final mezcla		Monoestearato	5	-	-	-	-	-	-

	de glicerilo							
	Alcohol palmitoílico	-	5	-	-	-	-	-
	Alcohol estearílico	-	-	5	-	-	-	-
	Aceite de ricino hidrogenado	-	-	-	5	-	-	-
	Aceite mineral	-	-	-	-	5	-	-
	Ácido fumárico	-	-	-	-	-	5	-
	Dióxido de silicio	-	-	-	-	-	-	2
Peso total		104	104	104	104	104	104	101

Ejemplo Comparativos 1 hasta 4: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden lubricantes de sal de metal

Los procedimientos de los Ejemplos anteriores se
5 repitieron con el empleo de la composición y la cantidad
(unidad: mg) como se describe en la Tabla 5, para preparar
composiciones farmacéuticas de los Ejemplos Comparativos 1
hasta 4 que comprenden lubricantes de sal de metal.

<Tabla 5>

			Comp. Ej. 1	Comp. Ej. 2	Comp. Ej. 3	Comp. Ej. 4
Gránulo húmedo	Mezcla	HM781-36B	0,5	0,5	0,5	0,5
		Manitol	50	50	50	50
	Aglutinante	Povidona	1,5	1,5	1,5	1,5
		<Agua purificada>	<10>	<10>	<10>	<10>
Mezcla		Manitol	42	42	42	42
		Crospovidona	5	5	5	5
Final mezcla		Estearato de magnesio	1	-	-	-
		Estearato de calcio	-	1	-	-
		Estearil fumarato de sodio	-	-	1	-
		Estearato de zinc	-	-	-	1
Peso total			100	100	100	100

Ejemplo de prueba: Medición del compuesto relacionado formado

Con el fin de evaluar la estabilidad durante el almacenamiento de las composiciones farmacéuticas preparadas en los Ejemplos 1 hasta 8 y Ejemplo Comparativos 1 hasta 4, las

5

composiciones farmacéuticas se envasaron, cada una, con 1 g de gel de sílice en un frasco de HDPE y se almacenaron en una cámara (60°C). Después de 2 y 4 semanas, respectivamente, el compuesto relacionado IV, un producto de degradación principal de HM781-36B, se extrajo por 60% acetonitrilo como solvente y luego se realizan los análisis por HPLC. Los resultados de los Ejemplos 1 hasta 8 se muestran en la Tabla 6 y Fig. 1, y los de los Ejemplos Comparativos 1 hasta 4 se muestran en la Tabla 7 y Fig. 2.

10 <Tabla 6>

Ej.	1	2	3	4	5	6	7	8
Inicial	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05	0,04	0,04	0,05
2 semanas, 60°C	0,26	0,23	0,17	0,27	0,21	0,15	0,18	0,37
4 semanas, 60°C	0,34	0,35	0,31	0,38	0,36	0,26	0,29	0,45

<Tabla 7>

Comp. Ej.	1	2	3	4
Inicial	0,04	0,04	0,04	0,04
2 semanas, 60°C	1,52	0,98	1,60	1,09
4 semanas, 60°C	2,46	2,25	3,41	1,98

Con el fin de observar los cambios de estabilidad de las composiciones farmacéuticas preparadas de acuerdo con Ejemplos 1 y 2 y Ejemplos Comparativos 1 y 3 contra temperatura y humedad, las composiciones farmacéuticas se expusieron a 40°C y 75% RH. Después de 1 y 2 semanas, respectivamente, el compuesto relacionado IV, un producto de degradación principal de HM781-36B, se extrajo por 60% acetonitrilo como solvente, y luego se realizaron los análisis por HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 8 y Fig. 3.

<Tabla 8>

	Ej. 1	Ej. 2	Comp. Ej. 1	Comp. Ej. 3
Inicial	0,05	0,04	0,04	0,04
1 semana 40°C/75% RH	0,12	0,10	0,73	0,32
2 semanas 40°C/75% RH	0,16	0,15	1,18	0,51

Con el fin de observar los cambios de estabilidad de las composiciones farmacéuticas preparadas de acuerdo con Ejemplos 1 y 2 y Ejemplos Comparativos 1 y 3 contra temperatura y humedad en condiciones aceleradas, las composiciones se expusieron a 40°C y 75% de HR en envases de HDPE sellados

durante 1, 3 y 6 meses. El compuesto relacionado IV de cada composición se extrajo por acetonitrilo al 60% como solvente, y a continuación se realizaron los análisis por HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 9 y Fig. 4.

5 <Tabla 9>

	Ej. 1	Ej. 2	Comp. Ej. 1	Comp. Ej. 3
Inicial	0,05	0,04	0,04	0,04
1 mes ACLTD 40°C	0,15	0,14	0,31	0,28
3 meses ACLTD 40°C	0,17	0,15	0,41	0,32
6 meses ACLTD 40°C	0,20	0,18	0,62	0,58

Como se muestra en la Tablas 6 a 9 y Figs. 1 hasta 4, la formación del compuesto relacionado IV se redujo hasta alrededor de 4 a 10 veces o más en las composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los lubricantes de sal no metálica cuando se compara con las composiciones farmacéuticas que comprenden los lubricantes de sal de metal. De este modo, la estabilidad durante el almacenamiento de las composiciones farmacéuticas que contienen HM781-36B como principio activo puede potenciarse significativamente mediante el agregado de cualquiera de los lubricantes de sal no metálica a las composiciones farmacéuticas.

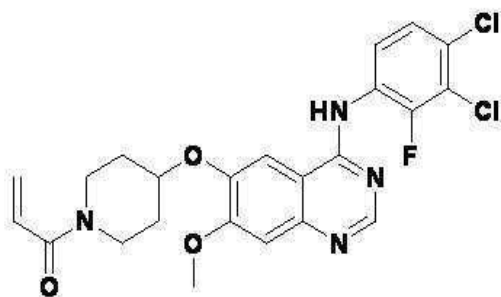
De acuerdo con los lineamientos de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requerimientos Técnicos

para Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), los límites de impurezas conocidas o desconocidas se prescribieron como 0,2% y 0,5%, respectivamente. Las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 1 y 2 de acuerdo
5 con la presente invención mostraron resultados satisfactorios de menos de 0,5% a 40 °C en un análisis de estabilidad acelerada como se describe en el lineamiento de la ICH. En contraste, las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos Comparativos 1 y 3 que comprenden lubricantes de sal de metal
10 convencionales excedieron los límites predeterminados del lineamiento de ICH.

Mientras que la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas, debe reconocerse que pueden realizarse varias modificaciones y varios cambios a la
15 invención en manos de aquellas personas con experiencia en el arte, que también caen dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES:

1. una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y un lubricante de sal no metálica:



(I).

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho lubricante de sal no metálica se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos, ácidos grasos, alcoholes grasos, aceites, ácido fumárico, polietilenglicoles (PEGs), politetrafluoroetilenos, talco, y una mezcla de los anteriores.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde dicho lubricante de sal no metálica se selecciona del grupo que consiste en behenato de glicerilo, palmito estearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, triestearato de glicerilo, éster del ácido graso de sacarosa, ácido palmítico, alcohol palmitoílico, ácido esteárico, alcohol estearílico, aceite de ricino hidrogenado, aceite mineral, aceite vegetal hidrogenado, ácido fumárico, PEG 4000,

PEG 6000, politetrafluoroetileno, almidón, talco, y una mezcla de los anteriores.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde dicho lubricante de sal no metálica es éster del ácido graso de sacarosa o aceite vegetal hidrogenado.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de fórmula (I) se incluye en una cantidad que varía desde 0,1 mg hasta 100 mg por 1 dosis individual de la composición.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho lubricante de sal no metálica se incluye en una cantidad que varía desde 0,1 hasta 100 partes en peso en base a 1 parte en peso del compuesto de fórmula (I).

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende, además, un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, y una mezcla de los anteriores.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde dicho diluyente se incluye en una cantidad que varía desde 20% a 95% en peso en base al peso total de la composición.

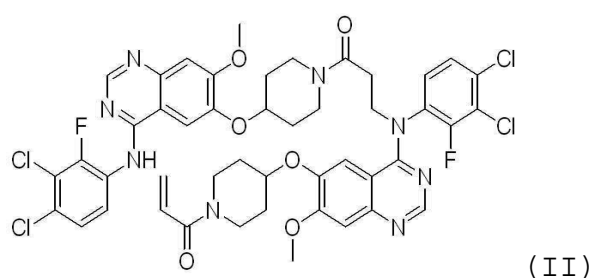
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde dicho aglutinante se incluye en una cantidad que varía desde 1% a 10% en peso en base al peso total de la composición.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde dicho desintegrante se incluye en una cantidad que varía desde 1% hasta 30% en peso en base al peso total de la composición.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que está recubierta con un sustrato de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en a sustrato de recubrimiento de liberación rápida, un sustrato de recubrimiento entérico, y a sustrato de recubrimiento de liberación prolongada.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde dicho sustrato de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, alcohol polivinílico, copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, copolímero de ácido (met)acrílico, hidroxipropil metil celulosa de ácido ftálico, acetato de celulosa de ácido ftálico, acetato de celulosa, etil celulosa, acetato de polivinilo, y una mezcla de los anteriores.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende un compuesto de fórmula (II) de menos de 0,5% en peso en condiciones extremas mantenido en un envase de HDPE hermético a 60°C durante 4 semanas, o en condiciones aceleradas mantenido en un envase de HDPE hermético a 40°C y 75% de HR durante 6 meses:

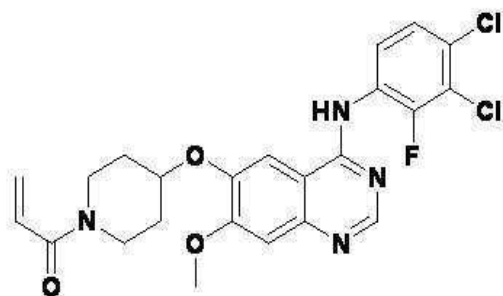


14. Un método para preparar una formulación de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende los pasos de:

(1) mezclar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico con un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y granular la mezcla para obtener gránulos;

(2) mezclar los gránulos preparados en el paso (1) con un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y agregar un lubricante de sal no metálica a lo anterior para obtener gránulos mezclados; y

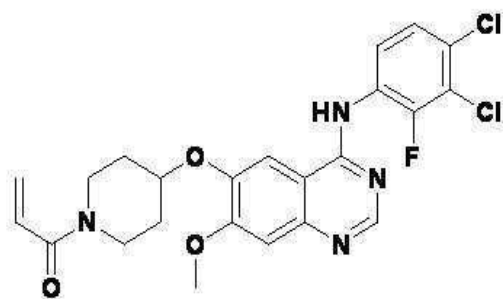
(3) someter los gránulos mezclados preparados en el paso (2) a una etapa de formulación.



(I) .

15. El método de la reivindicación 14, que comprende, además, el paso de recubrir la formulación preparados en el paso (3) con un sustrato de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en a sustrato de recubrimiento de liberación rápida, un sustrato de recubrimiento entérico, y a sustrato de recubrimiento de liberación prolongada.

16. Un método para estabilizar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que comprenden agregar un lubricante de sal no metálica a la composición farmacéutica:



(I) .

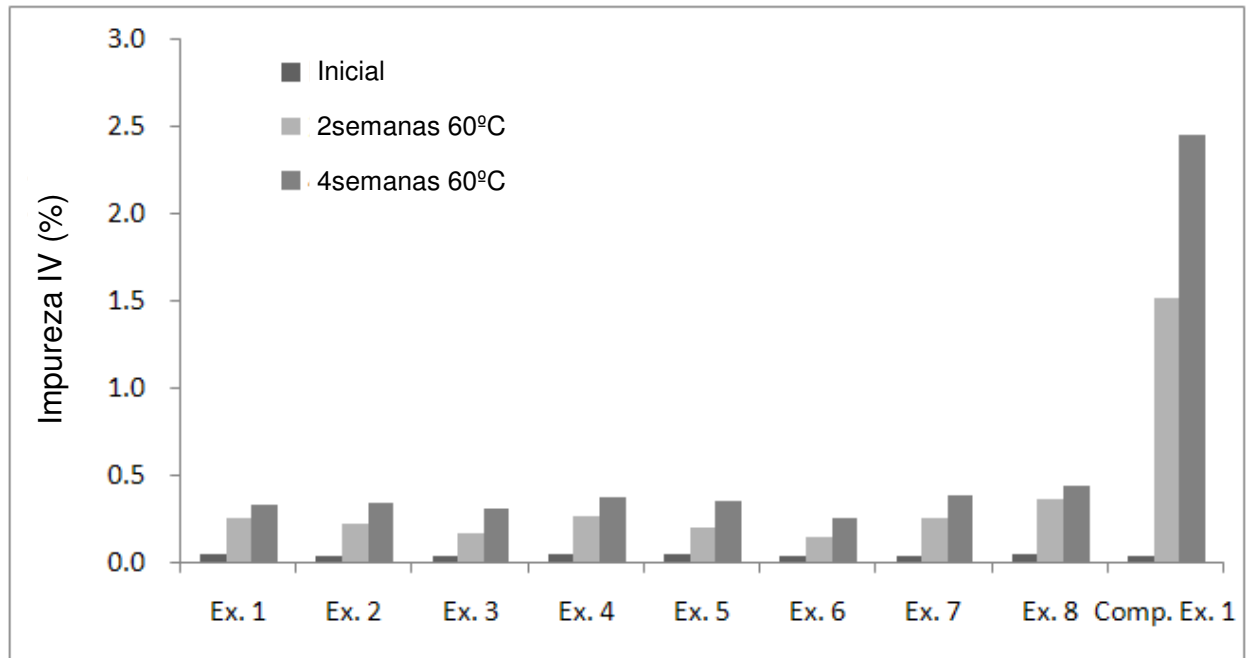
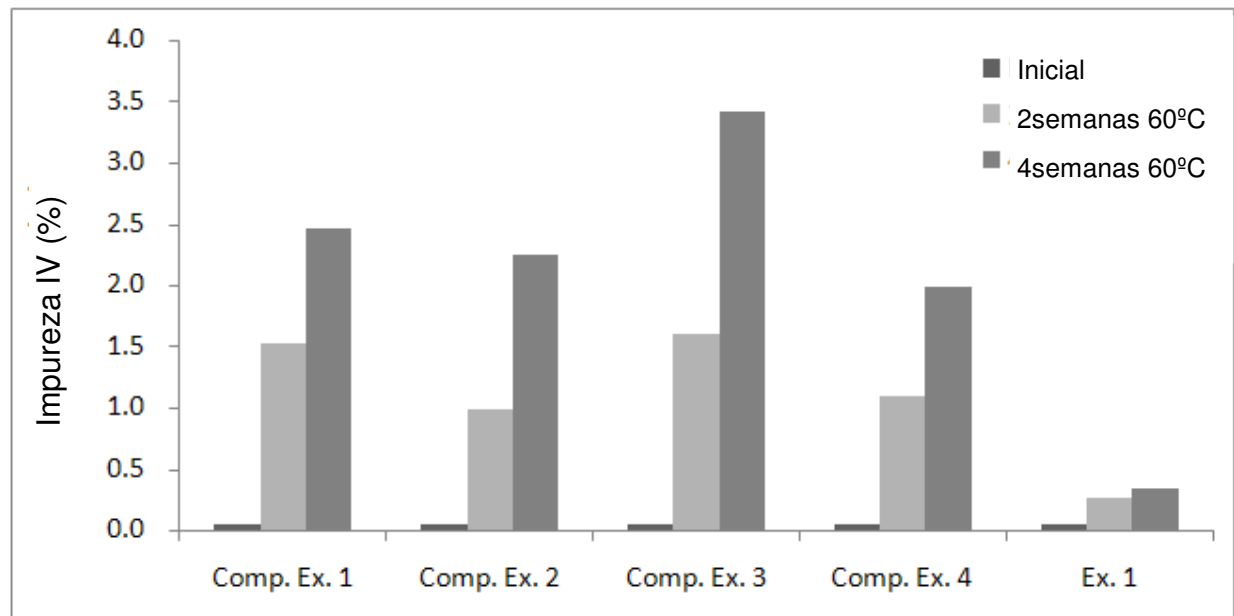
FIG. 1**FIG. 2**

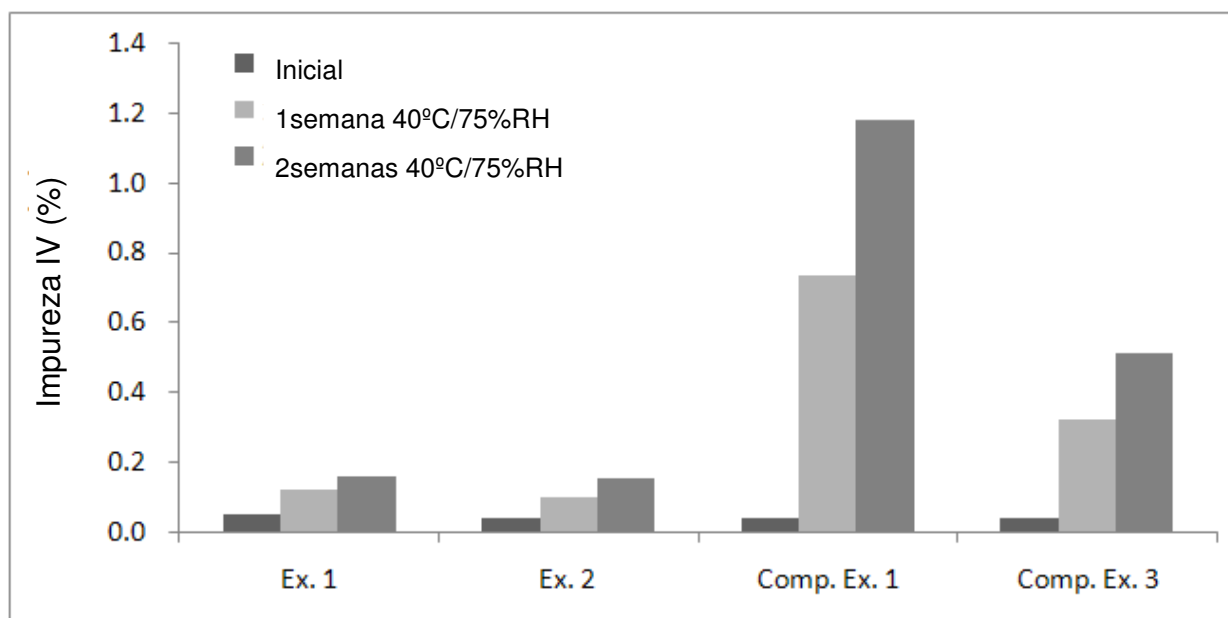
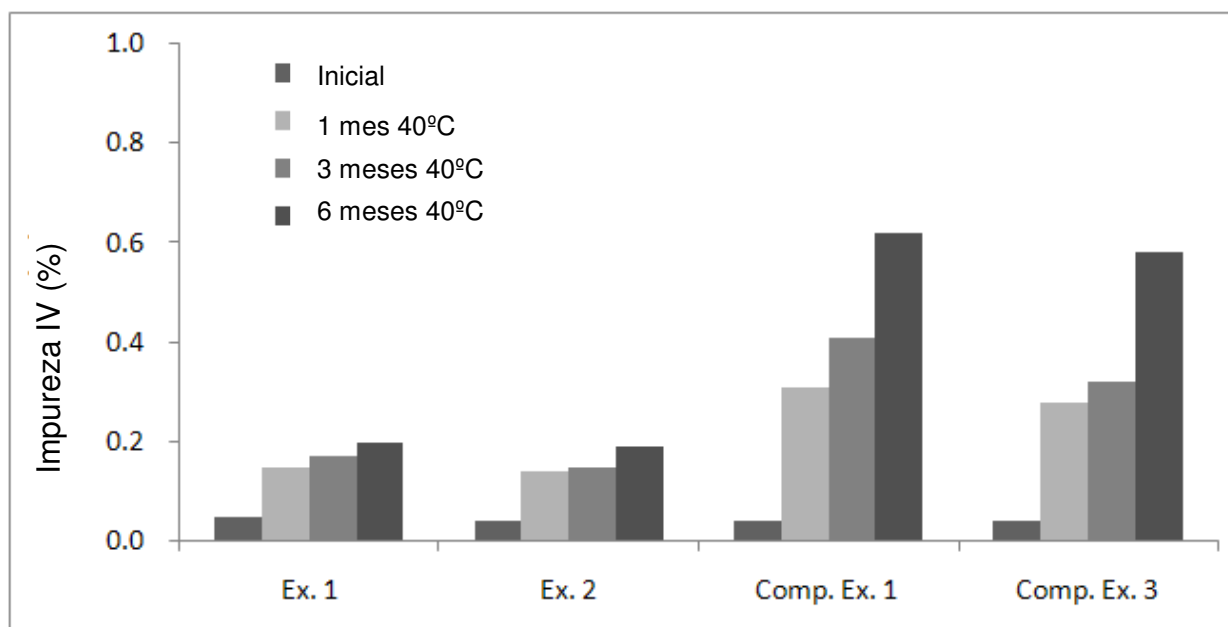
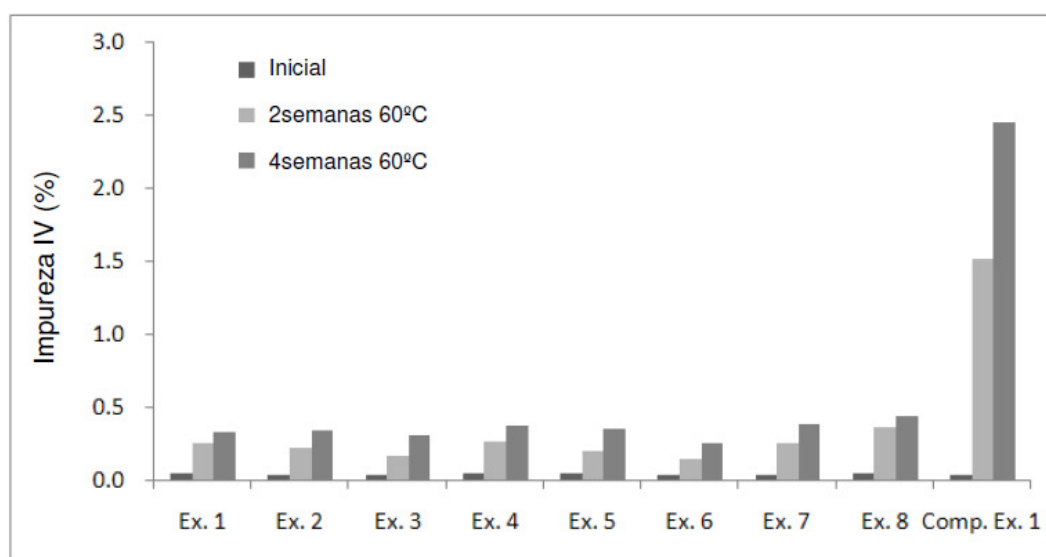
FIG. 3**FIG. 4**

FIG. 1



RESUMEN

Se divulga una composición farmacéutica que comprende un derivado de amida o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y un lubricante de sal no metálica, que puede usarse como inhibidor efectivo del crecimiento de células cancerosas debido a su potenciada estabilidad durante el almacenamiento sin cambios en la calidad con el paso del tiempo.