

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 13.236.457

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

Presento nuevo capítulo descriptivo el cual solicito sea tenido en cuenta al momento de realizar el examen.

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$128.000.

☐ Comprobante de pago por ----- reivindicaciones adicionales a la décima por \$-----.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

6. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

Firma

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

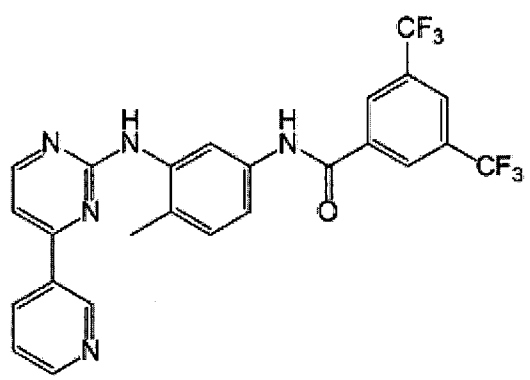
Tarjeta Profesional 23.555

FORMULACIÓN QUE COMPRENDE DERIVADO DE FENILAMINOPIRIMIDINA
COMO AGENTE ACTIVO

Introducción

La presente invención se refiere a la formulación de una solución oral destinada para auto-emulsificación que contiene derivado de fenilaminopirimidina designado como código de desarrollo NRC-AN-019 incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos tales como Forma I, Forma II y Forma III del mismo para la administración oral.

NRC-AN-019 es químicamente conocido como (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida, que es un derivado de fenilaminopirimidina y ha sido identificado como un inhibidor de tirosina quinasa de BCR-ABL para el tratamiento de leucemia mieloide crónica. NRC-AN-019 también se encuentra que es un compuesto efectivo contra otros tumores tales como cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y similares. Su fórmula estructural es:



NRC-AN-019 es un polvo cristalino a amorfo de color amarillo o café claro. Su fórmula molecular es $C_{25}H_{17}F_6N_5O$ y su masa molecular relativa es 517.44. NRC-AN-019 es prácticamente insoluble en agua, muy ligeramente soluble en regulador de pH

acuoso de pH 1.2 y es insoluble en reguladores de pH acuosos neutros/alcalinos. La sustancia de fármaco es soluble en dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo.

La presente invención se refiere a una forma de dosis oral que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de NRC-AN-019 incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos tales como Forma I, Forma II y Forma III del mismo. La presente invención se refiere particularmente a una formulación de suministro de fármaco de auto-emulsificación que contiene NRC-AN-019 en solución adecuada para administración oral. La formulación de la presente invención es útil como un agente antineoplásico para tratamiento de leucemia mieloide crónica y algunos otros tumores tales como cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y similares. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de dicha formulación.

Antecedentes y técnica anterior de la invención

NRC-AN-019 es un inhibidor de proteína-tirosina quinasa; inhibe la función anormal de la tirosina quinasa de BCR-ABL, que es producida por anormalidad del cromosoma Filadelfia y se encuentra en leucemia mieloide crónica (CML). NRC-AN-019 inhibe la proliferación celular e induce apoptosis (muerte celular programada) en las líneas de células de BCR-ABL y en las células leucémicas generadas por CML. También actúa efectivamente contra otros tumores tales como cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y similares.

Desde el descubrimiento inicial de las proteínas quinasas específicas de tirosina codificadas por los virus transformantes y sus homólogos celulares normales, ha habido

mucho interés para entender su papel en el cáncer y explorar su potencial como agentes terapéuticos. Los inhibidores de tirosina quinasa de BCR-ABL iniciaron una era de terapia dirigida molecular y marcaron un hito en el descubrimiento de fármacos contra cáncer.

La administración oral de fármaco es la vía de administración más aceptada en general para tratar enfermedades. Los fármacos lipofílicos presentan solubilidad y velocidad de liberación más pobres cuando se administran como tabletas o cápsulas convencionales y por lo tanto presentan biodisponibilidad más baja. Por lo tanto, en la solución del problema de baja biodisponibilidad de un fármaco pobremente soluble, la mejora de la absorción del fármaco oralmente administrado es un punto clave.

Considerando la biodisponibilidad y variabilidad del fármaco en la respuesta a la dosis del paciente, NRC-AN-019 presenta dificultades específicas en relación con la solubilidad y su desarrollo de formulación. Los inventores de esta presente solicitud han encontrado sorprendentemente que la tecnología de formulación basada en lípidos provee una plataforma terapéuticamente efectiva para el suministro de NRC-AN-019 en términos de biodisponibilidad y respuesta farmacológica.

Los derivados de fenilaminopirimidina novedosos se han descrito como inhibidores de quinasa de BCR-ABL para la terapia de leucemia mieloide crónica en la solicitud de patente de E.U.A. No. 20070232633 correspondiente a la solicitud del PCT no. PCT/IN05/000243. Los intermediarios novedosos que son útiles para la preparación de derivados de fenilaminopirimidina novedosos también se han descrito en la

solicitud de patente antes mencionada.

La solicitud de patente de E.U.A. anterior describe particularmente derivados de fenilaminopirimidina novedosos de la fórmula general I, que se pueden usar en terapia de leucemia mieloide crónica (CML) con vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o parenteral, y pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Además del ingrediente(s) activo, las composiciones farmacéuticas de la invención mencionada pueden contener uno o más excipientes o adyuvantes.

El Ejemplo 14 de dicha solicitud del PCT No. PCT/IN05/000243 describe formulaciones de cápsula, que comprenden compuestos activos que son preparados por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1: (3-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-benzamida y Ejemplo 3: (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-benzamida, incluyendo lactosa, polivinilpirrolidona, crospovidona y estearato de magnesio como excipientes.

Una forma particular de (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-benzamida se ha descrito en la solicitud de patente de E.U.A. No. 20080306100 correspondiente a la solicitud del PCT No. PCT/IN05/000243 y el compuesto ha sido designado como AN-019. También se describe el procedimiento para la preparación del mismo y las composiciones farmacéuticas que contienen esta forma de cristal con su uso como agentes antitumorales en humanos.

La descripción de los diferentes polimorfos Forma

I, Forma II y Forma III es resaltada por la solicitud de patente de E.U.A. No. 20090227611 correspondiente a la solicitud del PCT No. PCT/IB09/005421. Se describe que, a pesar de la presentación de varias propiedades farmacológicas como actividades anti-tumorales por las formas antes mencionadas, la Forma III se encontró que tiene mejor estabilidad termodinámica. Como se usa aquí, referencias a los polimorfos Forma I, Forma II y Forma III son a los polimorfos correspondientes descritos en PCT/IB09/005421, cuya descripción es incorporada aquí por referencia.

Es bien sabido que los derivados de fenilaminopirimidina se encuentra que son muy útiles para el tratamiento de enfermedades de cáncer y tumores BCR-ABL positivos, tales como leucemias [especialmente leucemia mieloide crónica (CML) y leucemia linfoblástica aguda, en donde se encuentran mecanismos de acción especialmente apoptóticos]. Consecuentemente, el interés y la atención se están dando para el desarrollo de moléculas más nuevas seguido de formulaciones para la terapia efectiva.

Como (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida, que es un derivado de fenilaminopirimidina novedoso designado como NRC-AN-019, se ha mencionado en la técnica anterior y que ha sido identificado como inhibidor de tirosina quinasa de BCR-ABL para el tratamiento de leucemia mieloide crónica, surge la necesidad de desarrollar una forma de dosis adecuada para administración oral para animales de sangre caliente tales como humanos.

El uso de NRC-AN-019 como un ingrediente farmacéutico activo en la formulación de la presente

8

invención no se ha descrito en ninguna de la técnica anterior.

La formulación de cápsula descrita en una modalidad de la solicitud de patente de E.U.A. No. 20070232633 correspondiente a la solicitud del del No. PCT/IN05/000243 se encontró que tiene características de absorción muy pobres; por lo tanto, surge la necesidad de desarrollar mejores formas de dosis capaces de dar buena biodisponibilidad y niveles terapéuticos óptimos en la sangre para inducir la acción del fármaco.

El desarrollo de este derivado de fenilaminopirimidina novedoso ha sido contemplado por nuestros científicos para desarrollar una forma de dosis oralmente administrable para mejor acatamiento por el paciente.

Por las razones citadas anteriormente, surge la necesidad de desarrollar una formulación oralmente administrable para aumentar la biodisponibilidad de este derivado de fenilaminopirimidina novedoso.

En un aspecto, la presente invención provee específicamente formulaciones que comprenden NRC-AN-019 como un ingrediente activo, dichas composiciones están en forma de una solución. La formulación de la presente invención modalizada aquí provee un sistema capaz de formar espontáneamente una emulsión al contacto con el fluido gástrico.

Existe la necesidad de trabajar sobre formulaciones y procedimientos de las mismas, que provean mejor eficacia terapéutica, facilidad de administración oral y que sean económicas para producción a gran escala.

Objetivos de la invención

Por consiguiente, el objetivo principal de la presente invención es diseñar y desarrollar una composición farmacéutica oralmente administrable de NRC-AN-019, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos tales como Forma I, Forma II y Forma III del mismo que son inhibidores de tirosina quinasa de BCR-ABL y por lo tanto se pueden usar de manera efectiva contra leucemia mieloide crónica (CML) y algunos otros tumores tales como cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y similares.

Otro objetivo de esta invención es proveer composición farmacéutica oralmente administrable en forma de una solución oral, ya que NRC-AN-019 presenta dificultades específicas en relación con su administración oral, con respecto a su solubilidad, biodisponibilidad y variabilidad en la respuesta a la dosis del paciente.

Por consiguiente, un objetivo adicional de esta invención es proveer la composición farmacéutica de una solución oral en forma de una formulación basada en lípido y lograr mejores niveles terapéuticos para la terapia contra enfermedades antes mencionadas.

De manera más especial, la presente invención tiene como finalidad desarrollar un procedimiento para preparar la solución oral que comprende NRC-AN-019, una fase de lípido, agente(s) tensoactivo(s) y solvente miscible con agua.

Otro objetivo más de la presente invención es proveer un método para incrementar la biodisponibilidad de un fármaco lipofílico en un paciente que está bajo terapia, que comprende la administración oral a dicho paciente con una

composición farmacéutica de la presente invención.

Otro objetivo de la presente invención es la auto-emulsificación de la formulación bajo administración oral después de entrar en contacto con el fluido gástrico seguido por incremento en biodisponibilidad del ingrediente farmacéutico.

Otro objetivo de la presente invención es llevar la fase lipofílica, el agente(s) tensoactivo(s) y fase de solvente, a mezcla íntima y añadir el agente activo para formar la solución.

Otro objetivo de la solución de la presente invención es llenar opcionalmente con la formulación de la presente invención cápsulas o ser adsorbida sobre la superficie de algún material adsorbente, seguido por formulación en formas de dosis discretas ya sea como tabletas o cápsulas.

Enunciado de la invención

Por consiguiente, la presente invención provee una formulación oral farmacéutica que contiene NRC-AN-019 incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y sus polimorfos tales como Forma I, Forma II y Forma III del mismo y un procedimiento para su preparación para incrementar la biodisponibilidad a fin de lograr una terapia efectiva contra leucemia mieloide crónica y otros tumores tales como cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y similares.

La presente invención también provee un método de tratamiento de cáncer, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo la composición farmacéutica de la presente invención.

La presente invención también provee una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento del cuerpo humano o de un animal.

La presente invención también provee el uso de la formulación de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

Descripción detallada de la invención

La presente invención provee una composición farmacéutica en forma de sistema de auto-emulsificación que es capaz de formar una emulsión *in situ* después de administración oral cuando entra en contacto con el fluido gástrico, que comprende NRC-AN-019 como un ingrediente activo útil para el tratamiento de CML y otros tumores tales como cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y similares.

La presente invención provee una composición farmacéutica para administración oral que comprende:

(a) una cantidad terapéuticamente efectiva de (3,5-bis trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2il amino) fenil] benzamida (NRC-AN-019) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) una fase lipofílica;

(c) por lo menos un agente tensoactivo farmacéuticamente aceptable; y

(d) un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se aplica al desarrollo de formulación de NRC-AN-019, químicamente conocido como (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida que tiene utilidad terapéutica,

v.gr., como un inhibidor de tirosina quinasa para el tratamiento de leucemia mieloide crónica, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de próstata y se encuentra que presenta actividad antitumoral útil. NRC-AN-019 es dirigido a BCR-ABL (una proteína-tirosina quinasa), que es el objetivo importante para el tratamiento de leucemia mieloide crónica. Los inhibidores específicos de BCR-ABL quinasa, v.gr., el compuesto, son agentes terapéuticos atractivos ya que estas quinasas regulan muchos procesos celulares, incluyendo crecimiento y supervivencia, y actividad desregulada de estas enzimas ha sido implicada en transformación maligna en varios neoplasmas. El desarrollo de este compuesto representa un esfuerzo de investigación monumental que está empezando a mostrar buenas promesas clínicas.

NRC-AN-019 es altamente hidrofóbico, por lo tanto los niveles de biodisponibilidad logrados con otras formas de dosis orales tales como cápsulas, tabletas son bajas y presentan amplia variación en niveles terapéuticos. Para lograr terapia anti-maligna efectiva, el nivel en el suero sanguíneo del compuesto activo tiene que ser mantenido dentro de un intervalo especificado y asegurar una ventana terapéutica óptima.

Una dificultad resaltante que explica el problema de menos biodisponibilidad es la insolubilidad inherente de NRC-AN-019, v.gr., en medio acuoso y por lo tanto la provisión de una forma de dosis que pueda contener fármaco en una concentración suficientemente efectiva para permitir el uso conveniente y sin embargo satisfacer los criterios requeridos en términos de biodisponibilidad, v.gr., permitiendo absorción efectiva desde el estómago o lumen del

intestino y la obtención de niveles en suero sanguíneo consistentes y apropiadamente efectivos.

Los mecanismos primarios por los cuales las formulaciones basadas en lípidos incrementan la biodisponibilidad son a través de solubilización del fármaco e incluyen la reducción de flujo entrante mediado por p-glucoproteína, mitigación de metabolismo de primera pasada hepático a través del transporte linfático incrementado, prolongación del tiempo de tránsito gastrointestinal o protección contra degradación en el tracto gastrointestinal. Esto ayuda a una absorción rápida y menos variable.

Típicamente, en la formulación de la presente invención, NRC-AN-019, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos tales como Forma I, Forma II y Forma III del mismo, se usa en una cantidad de aproximadamente 0.05% en peso a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 20% en peso y muy preferiblemente de aproximadamente 0.25% en peso a aproximadamente 10% en peso, con base en el peso total de la composición.

La fase lipofílica en la composición de la invención típicamente comprende un medio lipofílico farmacéuticamente aceptable, tal como un triglicérido, un diglicérido, un monoglicérido, un ácido graso o un derivado de ácido graso, o una mezcla de los mismos. Típicamente, los ácidos grasos tienen una porción carboxilo unida a una porción alifática de C_1 a C_{21} lineal o ramificada, saturada o insaturada. Los ácidos grasos de cadena larga, incluyendo ácidos grasos de C_{12} a C_{22} en donde dicha porción alifática contiene de 11 a 21 átomos de carbono; ácidos grasos de

cadena media, incluyendo ácidos grasos de C_6 a C_{11} en donde dicha porción alifática contiene 5 a 10 átomos de carbono; y ácidos grasos de cadena corta, incluyendo ácidos grasos de C_2 a C_5 en donde dicha porción alifática contiene 1 a 4 átomos de carbono, son adecuadas, con ácidos grasos de cadena larga y media o triglicéridos de los mismos siendo particularmente preferidos.

Ejemplos de ácidos grasos que pueden estar presentes en la fase lipofílica en forma de ácido libre o como ésteres de triglicérido, diglicéridos o monoglicéridos, incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido enántico, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido nonadecílico, ácido araquídico, ácido heneicosílico, ácido behénico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido linoleico, ácido γ -linolénico, ácido lihomio- α -linolénico, ácido araquidónico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido eicosenoico, ácido erúcico, ácido nervónico y ácido ricinoleico.

Muy típicamente, la fase lipofílica comprende mezclas de mono-, di- y triglicéridos, dichos mono-, di- y triglicéridos contienen residuos de ácido graso de C_{12} a C_{20} unidos a por lo menos un grupo alcohol en la porción glicérido. Preferiblemente, dichos residuos de ácido graso de C_{12} a C_{20} son unidos a cada grupo alcohol en la porción de glicérido. Preferiblemente, dichos residuos de ácido graso de C_{12} a C_{22} son residuos de ácido graso de C_{16-18} . Dichos mono-,

di- y triglicéridos mezclados portan residuos de ácido graso tanto saturados como insaturados.

En una modalidad preferida, la fase lipofílica en la formulación de la presente invención comprende residuos de ácido graso insaturados, típicamente residuos de ácido graso insaturados de C_{18} tales como ácido ricinoleico, ácido linolénico, ácido linoleico y ácido oleico. Típicamente, los residuos de ácido graso insaturados están presentes en una cantidad de por lo menos 20% en peso, muy preferiblemente por lo menos 40% en peso o más con base en el peso total de la fase lipofílica. Preferiblemente, residuos de ácido graso saturados, tales como residuos de ácido esteárico, ácido mirístico y ácido palmítico están presentes en una cantidad de 50% en peso o menos, con base en el peso total de la fase lipofílica.

La fase lipofílica en la composición farmacéutica de la presente invención se puede obtener por la hidrólisis de varias grasas y aceites de origen animal y vegetal, v.gr., aceite de oliva seguido por la separación de los ácidos líquidos. Un ácido líquido preferido obtenible en esta forma es ácido (Z)-9-ácido octadecenoico, también conocido como ácido oleico. El ácido oleico es un ácido graso omega-9 monoinsaturado (que significa que sólo un doble enlace carbono-carbono ocurre en el noveno átomo de carbono desde el extremo libre de la porción alifática), encontrado en varias fuente animales y vegetales. El ácido oleico puede ser caracterizado por gravedad específica de 0.889-0.895, un valor de ácido de 196-204, un valor de yodo de 85-95, una densidad de 0.895g/cm^3 y un punto de fusión de 4°C .

Típicamente, la fase lipofílica de la composición

farmacéutica de la presente invención está presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 85% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 75% en peso y muy preferiblemente de aproximadamente 12.5% en peso a aproximadamente 65% en peso con base en el peso total de la composición.

En una modalidad preferida, la fase lipofílica de la formulación de la presente invención comprende un éster de un alcohol con ácidos grasos de C_{8-10} , tales como mono-, di- y mono/di-glicéridos de ácidos grasos de cadena media, v.gr., ácidos caprílico y cáprico y mezclas de los mismos, aceites neutros tales como aceite vegetal neutro, en particular aceites de coco fraccionados que son conocidos comercialmente bajo el nombre comercial Miglyol, disponible como Miglyol 810 y Miglyol 812 (aceite de coco fraccionado que comprende triglicéridos de ácido caprílico-cáprico) y Miglyol 818 (triglicérido de ácido caprílico-cáprico-linoleico), Captex 355 (triglicéridos de ácido caprílico-cáprico) y similares. Otros triglicéridos de ácido caprílico-cáprico adecuados conocidos y comercialmente disponibles están bajo el nombre comercial Myritol incluyendo el producto Myritol 318. Productos adecuados adicionales de esta clase son Captex 300 (triglicéridos de ácido caprílico/cáprico) y Captex 800 (dietilhexanoato de propilenglicol), Neobee M 5 (triglicérido de ácido caprílico/cáprico) y similares.

En una modalidad preferida adicional, la fase lipofílica de la formulación de la presente invención comprende un aceite farmacéuticamente aceptable, preferiblemente con un componente insaturado tal como aceite vegetal o aceite de pescado. La fase lipofílica también puede

comprender aceites vegetales etoxilados transesterificados tales como aquellos obtenidos haciendo reaccionar varios aceites vegetales naturales (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de semilla, aceite de almendra, aceite de nuez o molida, aceite de oliva, aceite de soya, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de cártamo y aceite de palmera o mezclas de los mismos) con polietilenglicoles que tienen un peso molecular de 200-800, en presencia de un catalizador apropiado. Los aceites vegetales etoxilados transesterificados son conocidos y están comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Labrafil (por ejemplo Labrafil M 2125CS, Labrafil M 1944 CS, Labrafil M 2130 CS) y similares.

La formulación de la presente invención también comprende uno o más agentes tensoactivos farmacéuticamente aceptables. Los agentes tensoactivos facilitan el valor del equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) requerido para emulsificación. El componente de agente tensoactivo puede comprender agentes tensoactivos hidrofílico o lipofílico o mezcla de los mismos. Como se usa aquí, un agente tensoactivo hidrofílico tiene un valor de HLB mayor que 10 y un agente tensoactivo lipofílico tiene un valor de HLB menor que 10. Especialmente preferidos son agentes tensoactivos hidrofílicos no iónicos y lipofílicos no iónicos.

Típicamente, dicho agente tensoactivo hidrofílico es un agente tensoactivo con un valor de HLB relativamente alto, típicamente 11 a 15, muy típicamente 12 a 14, que comprende pero no se restringe a productos de reacción de aceites vegetales naturales o hidrogenados y etilenglicol, dichos productos de reacción son aceites vegetales naturales

o hidrogenados polioxietilen glicolados, v.gr., aceites de ricino naturales o hidrogenados polioxietilen glicolados. Dichos productos también se pueden obtener por reacción de un aceite de ricino natural o hidrogenado con óxido de etileno, v.gr., en una relación molar de 1:5 a aproximadamente 1:200 seguido por un procedimiento de purificación opcional. El producto Cremophor EL es especialmente preferido y se puede preparar haciendo reaccionar 1 mol de aceite de ricino con 35-40 moles de óxido de etileno y es químicamente conocido como polioxil-35-aceite de ricino.

Cremophor EL tiene un valor de saponificación de 65-70, un valor de ácido de ≤ 2.0 , un valor de yodo de 25-35, un valor de HLB de 12-14, un valor de hidroxilo de 65-78, contenido de agua (%) de 2.8 (valor de Fisher) y punto de fusión de 19 a 20°C.

Otros agente tensoactivos hidrofílicos adecuados para usarse en la presente invención incluyen agentes tensoactivos, tales como aquel disponible bajo el nombre comercial Nikkol HCO-60, que es un producto de reacción de aceite de ricino hidrogenado y óxido de etileno.

Ejemplos adicionales de dicho agente tensoactivo hidrofílico incluyen ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitán, v.gr., derivados de polioxietileno de ésteres mono- y tri- laurílico, estearílico, palmítico u oleílico de sorbitán, tales como aquellos conocidos y comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Tween incluyendo los productos: Tween 20 [monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán], Tween 21 [monolaurato de polioxietilen (4) sorbitán], Tween 40 [monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán], Tween 60 [monoestearato de polioxietilen (20)

sorbitán], Tween 61 [monoestearato de polioxietilen (4) sorbitán], Tween 65 [triestearato de polioxietilen (20) sorbitán], Tween 80 [monooleato de polioxietilen (20) sorbitán], Tween 81 [monooleato de polioxietilen (5) sorbitán], Tween 85 [trioleato de polioxietilen (20) sorbitán], Tween 120 [monoisoestearato de polioxietilen (20) sorbitán]. Preferiblemente, el éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán usado en las composiciones de la invención es Tween 80 [monooleato de polioxietilen (20) sorbitán], que tiene un valor de hidroxilo de 65-80, valor de ácido de 2% y valor de saponificación de 45-55.

Otros agentes tensoactivos hidrofílicos que se pueden usar son ésteres de ácido graso de polioxietileno, polioxilglicéridos, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dioctilsuccinato, dioctilsulfosuccinato de sodio o laurilsulfato de sodio, fosfolípidos (en particular lecitina), ésteres de ácido mono- y di-graso de propilenglicol, sales biliares y similares.

La cantidad de agente tensoactivo hidrofílico usada está típicamente en el intervalo de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 60% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 50% en peso con base en el peso total de la composición.

Típicamente, en otra modalidad de la presente invención, el agente tensoactivo lipofílico es un agente tensoactivo con un valor de HLB relativamente bajo, típicamente 5 a 7, muy típicamente 4 a 8, tal como, pero sin restringirse a ésteres de ácido graso de sorbitán, v.gr., del tipo conocido y comercialmente disponible bajo el nombre comercial Span, por ejemplo incluyendo ésteres monolaurílico,

monopalmítico, monoestearílico, triestearílico, monooleílico y trioleílico de sorbitán.

Otros ejemplos de agente tensoactivos lipofílicos que se pueden usar en la presente invención incluyen productos de trans-esterificación de triglicéridos de aceite vegetal natural y polialquilen polioles, mono-, di- y mono/di glicéridos (especialmente productos de esterificación de ácido caprílico o cáprico con glicerol), ésteres ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso de pentaeritriol y éteres de polialquilenglicol, monoglicéridos, triacetato de glicerol o triacetina, esteroides, derivados de los mismos y similares.

La cantidad de agente tensoactivo lipofílico usada está típicamente en el intervalo de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 60% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 50% en peso del peso total de la composición.

Típicamente, dicho por lo menos un agente tensoactivo farmacéuticamente aceptable es por lo menos dicho agente tensoactivo lipofílico. En otra modalidad, dicho por lo menos un agente tensoactivo farmacéuticamente aceptable es por lo menos un agente tensoactivo hidrofílico. En otra modalidad, dicho por lo menos un agente tensoactivo farmacéuticamente aceptable es por lo menos un agente tensoactivo seleccionado de agentes tensoactivos hidrofílicos y lipofílicos. En otra modalidad, dicho por lo menos un agente tensoactivo farmacéuticamente aceptable es por lo menos un agente tensoactivo de agentes tensoactivos hidrofílico o lipofílico.

En una modalidad, la formulación de la presente invención comprende por lo menos uno de los agentes

tensoactivos antes mencionado.

Típicamente, la composición farmacéutica de la presente invención comprende un agente tensoactivo lipofílico o hidrofílico, como se definió antes, como un agente tensoactivo principal y uno o más co-agentes tensoactivos. Cuando un co-agente tensoactivo está presente, se puede seleccionar de cualquiera de los tipos de agente tensoactivo indicados en las categorías de agente tensoactivo antes mencionadas. La fase de co-agente tensoactivo añade efecto de potenciación a la efectividad del agente tensoactivo principal.

Preferiblemente, el co-agente tensoactivo es un polioxilglicérido, que se puede obtener por (i) la alcoholólisis parcial de aceites vegetales usando macrogoles, (ii) por esterificación de glicerol y macrogoles con ácidos grasos insaturados, y (iii) mezclando ésteres glicerólicos y condensados de óxido de etileno con ácidos grasos de aceites vegetales. Típicamente, los polioxilglicéridos usados como co-agente tensoactivos incluyen mezclas de monoésteres, diésteres, y triésteres de glicerol, y monoésteres y diésteres de polietilenglicoles (PEG), que tienen preferiblemente una masa molecular relativa media entre 200-400. Dichos polioxilglicéridos se pueden obtener como el producto de alcoholólisis parcial de triglicéridos de cadena media con polietilenglicol, ácido caprílico (octanoico) y ácido cáprico (decanoico) o se pueden obtener mezclando ésteres de glicerina y condensados de óxido de etileno con ácido caprílico y ácido cáprico.

Los co-agentes tensoactivos de polioxilglicérido preferidos para usarse en la presente invención son

polioxilglicéridos de caprilcaproilo tales como aquellos comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Labrasol, que tiene un valor de ácido de ≤ 2.0 , valor de yodo de ≤ 2.0 , valor de saponificación de 85-105 y un valor de hidroxilo de 170 a 205.

Opcionalmente, los otros co-agentes tensoactivos que se pueden usar son polioxilglicéridos de lauroilo comercialmente disponible bajo el nombre comercial Gelucire 44/14, polioxilglicéridos de linoleoilo comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Labrafil M2125CS, polioxilglicéridos de oleoilo comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Labrafil M1944CS, polioxilglicéridos de estearoilo comercialmente disponibles bajo el nombre comercial Gelucire 50/13.

Cuando un co-agente tensoactivo está presente, se usa típicamente en el intervalo de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 60% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 45% en peso del peso total de la composición.

En una modalidad particularmente preferida, dicho agente tensoactivo principal es aceite de ricino de polioxilo 35 y dicho uno o más co-agente tensoactivo es polioxil 8 glicérido de caprilcaproilo.

En otra modalidad particularmente preferida, dicho agente tensoactivo principal es aceite de ricino de polioxilo 35 y el dicho uno o más co-agente tensoactivo es polioxil 8 glicérido de caprilcaproilo y polisorbato 80.

En otra modalidad particularmente preferida, dicho agente tensoactivo principal es aceite de ricino de polioxilo 35 y el dicho uno o más co-agente tensoactivo es

monocaprilocaprato de glicerol.

En otra modalidad particularmente preferida, dicho agente tensoactivo principal es aceite de ricino de polioxilo 35 y el dicho uno o más co-agente tensoactivo es oleato de etilo.

La cantidad total de fase de agente tensoactivo usada está típicamente en el intervalo de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 70% en peso y preferiblemente de aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 60% en peso del peso total de la composición.

La formulación de la presente invención además comprende un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable. El solvente miscible con agua usado en la presente invención sirve como un medio de vehículo para NRC-AN-019, ayudando en la solubilización de alta concentración del fármaco así como facilitando el ingreso de agua en la formulación. De conformidad con la presente invención, un solvente especialmente preferido que comprende un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable es un derivado de α -hidro- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo) que tiene un peso molecular medio de 570 a 613, un punto de inflamación de 250°C, una densidad de 1.080g/cm³, un valor de hidroxilo de 178-197 y una viscosidad de 9.9-11.3mm²/seg (a 98.9°C $\pm$ 0.3°C). Particularmente preferido es un polietilenglicol que tiene un peso molecular medio de 600, comercialmente conocido como POGOL 600. Otros ejemplos incluyen un éter monoetílico de dietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 134.2; una densidad de 0.988g/cm³; un valor de hidroxilo de 300-400 y un punto de ebullición de 197-205°C.

El uso de componentes definidos como antes se ha

encontrado en particular que provee composiciones en las cuales el solvente miscible con agua es especialmente adecuado como un medio de vehículo NRC-AN-019.

Las composiciones de conformidad con la formulación que comprenden componentes como se mencionó como solvente miscible con agua desde luego pueden incluir además o alternativamente uno o más de otros ingredientes como fase de solvente.

Ejemplos adicionales de solventes miscibles con agua adecuados incluyen polioxietileno, carbonato de propileno, alcohol tetrahidrofurfurílico, éter polietilenglicólico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles y alcanoles inferiores en particular alcanoles de C₁ a C₈ tales como etanol y alcohol bencílico. Aunque el uso de alcanoles, v.gr., etanol y/o alcohol bencílico como los componentes de fase de solvente es contemplado por los inventores de la presente invención por alguna razón, éste será generalmente menos preferido.

Dicho solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable desde luego puede comprender una mezcla de dos o más solventes diferentes. Sin embargo, NRC-AN-019 típicamente tendrá una solubilidad suficiente en cualquier solvente presente en una mezcla de tal manera que la eficacia del sistema de vehículo no es materialmente alterada.

La cantidad de solvente miscible con agua presente es típicamente de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 60% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 30% en peso y muy preferiblemente de aproximadamente 5.5% en peso a aproximadamente 25% en peso con base en el peso total de la

composición.

La formulación de la invención opcionalmente puede comprender uno o más antioxidantes en un intervalo de concentración adecuado para evitar rancidez oxidativa de la fase de lípido usada en dicha composición. Los antioxidantes adecuados incluyen α -tocoferol, palmitato de ácido ascórbico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galatos de alquilo como galato de propilo, galato de laurilo o galato de octilo, carotenos, ácido carnósico y similares.

Preferiblemente, el antioxidante es un antioxidante depurador de radicales libres. Muy preferiblemente el antioxidante se selecciona de hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y una mezcla de los mismos. Uno o más antioxidantes, si se desea, están presentes en composiciones de la invención en una cierta relación con respecto a los aspectos de estabilidad de la composición farmacéutica.

El hidroxianisol butilado y el hidroxitolueno butilado se pueden utilizar como antioxidantes ya sea individualmente o en combinación. Cuando se usan en combinación, se usan preferiblemente en una relación de 6:4 a 9:1, muy preferiblemente en una relación de 7:3 a 8:2.

El antioxidante hidroxianisol butilado típicamente se usa en el intervalo de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.02% en peso a aproximadamente 3% en peso y muy preferiblemente de aproximadamente 0.05% en peso a aproximadamente 2% en peso con base en el peso total de la composición. La cantidad de hidroxitolueno butilado usada está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0.001% en peso a aproximadamente 4% en peso, preferiblemente de

aproximadamente 0.002% en peso a aproximadamente 3% en peso y muy preferiblemente de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 0.5% en peso con base en el peso total de la composición.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más agentes edulcorantes solubles en aceite nutracéuticamente aceptables. El agente edulcorante se puede usar para mejor aceptabilidad por el paciente de la forma de dosis. Típicamente, el agente edulcorante es seleccionado de manitol, sacarina de sodio, propilenglicol, acesulfame K, sucralosa, neotame, aspartame y sacarina. El edulcorante también puede incrementar el sistema de sabor.

La cantidad de agente edulcorante usada está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 10% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 0.25% en peso a aproximadamente 5% en peso con base en el peso total de la composición.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más agentes saborizantes nutracéuticamente aceptables. Los agentes saborizantes pueden incrementar el acatamiento por el paciente al hacer la composición más palatable.

Los agentes saborizantes, que son solubles en aceite son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen aceite de hierbabuena, aceite de menta desmentolizado, aceite de limón, aceite de hoja de canela, aceite de corteza de canela, aceite de cardamomo, aceite de alcaravea, aceite de semilla de cilantro, aceite de tomillo, aceite de canela, aceite de naranja, aceite de anís estrella,

aceite de semilla de eneldo, aceite de hinojo, benzaldehído de aceite de nuez moscada, cinamaldehído, sulfoxilato de formaldehído de sodio, vainillina, vainillina de etilo y acetato de etilo. Dichos agentes saborizantes dan origen a formulaciones claras y homogéneas que son estéticamente atractivas para el consumidor.

La cantidad de agente saborizante usada está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 10% en peso y preferiblemente de aproximadamente 0.25% en peso a aproximadamente 5% en peso con base en el peso total de la composición.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más agentes colorantes. Los agentes colorantes se pueden añadir para proveer un producto con una apariencia más estética y/o distintiva. Los agentes colorantes adecuados incluyen oleorresina de cúrcuma, oleorresina de papikra, oleorresina de caléndula y similares.

Los agentes colorantes se pueden usar en el intervalo de aproximadamente 0.025% en peso a aproximadamente 0.25% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.05% en peso a aproximadamente 0.2% en peso y muy preferiblemente de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 0.1% en peso del peso total de la composición.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más conservadores nutracéuticamente aceptables. Ejemplos no limitantes de dichos conservadores incluyen ácido benzoico, benzoato de sodio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, clorobutanol, alcohol feniletílico, metilparabeno, propilparabeno, etc.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden estabilizadores como acidificantes que pueden ser solubles en lípidos y/o solubles en etanol. El acidificante puede ser por ejemplo un ácido graso o un ácido carboxílico, típicamente un ácido mono-, di- o tri-carboxílico, preferiblemente un ácido mono- o di-carboxílico. El acidificante puede comprender uno o más grupos hidrofílicos, v.gr., grupos hidroxilo, preferiblemente uno o dos grupos hidrofílicos. Los ácidos adecuados para usarse en esta invención incluyen ácido oleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido fámónico, ácido maleico, ácido D-málico, ácido L-málico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico o ácido láctico o un ácido con un pKa similar, v.gr., 2-7. Los acidificantes preferidos incluyen ácido malónico, ácido oxálico, ácido cítrico y ácido láctico para incrementar la estabilidad durante el período de almacenamiento y utilización.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más agentes espesantes. Los agentes espesantes adecuados incluyen aquellos conocidos y utilizados en la técnica, incluyendo, v.gr., materiales poliméricos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de agentes espesantes incluyen resinas de poliacrilato y copolímero de poliacrilato, polivinil pirrolidona, resinas de polivinilo, agentes espesantes inorgánicos y similares, celulosas y derivados de las mismas por ejemplo, metil-, etil- y propil-celulosas; hidroxialquil-celulosas, v.gr., hidroxilpropil celulosas e hidroxilpropilalquil celulosas y similares incluyendo sales de las mismas preferiblemente hidroxipropilmetil celulosa. El agente espesante puede actuar

como un inhibidor de precipitación por lo que si se logra supersaturación, entonces se puede extender durante un período prolongado que pueden añadir características efectivas adicionales a la ventana terapéutica.

Las composiciones de conformidad con las modalidades específicas de la esta solicitud describen las proporciones de cada componente que al ser añadidas al agua o fluido gástrico de un volumen específico proveen un sistema de suministro de fármaco auto-emulsionante.

Esta formulación de la presente invención está destinada para auto-emulsificación *in vivo* cuando entra en contacto con fluidos gástricos y por lo tanto seguida por la tasa de absorción incrementada y biodisponibilidad incrementada. Puede estar en forma de una solución, un gel blando o una formulación capsular de coraza dura.

Las composiciones de conformidad con la presente invención se pueden utilizar para administración de una manera apropiada, v.gr., oralmente junto con agua, jugos de frutas y/o leche que se describen en otra parte en esta solicitud. Las formas de dosis oralmente administrables adecuadas incluyen formas de dosis discretas, por ejemplo un gel blando y formulaciones capsulares de coraza dura.

El material de encapsulación adecuado, por ejemplo, las cápsulas de gelatina o HPMC, se puede usar. Por lo tanto, otra modalidad de la presente invención es una composición concentrada, ya sea una solución o solución/suspensión, en donde la composición es formulada como una unidad o unidades de dosis discretas, por ejemplo, un gel blando y formulaciones capsulares de coraza dura. El material de encapsulación adecuado, por ejemplo, las cápsulas de gelatina

o HPMC, se puede usar. La tecnología de llenado de líquido y sellado de banda, encapsulación de líquido por técnica de microaspersión técnica de Quali-Seal, se pueden usar para la encapsulación en cápsulas de gelatina dura.

Con la solución resultante obtenida opcionalmente se pueden llenar directamente las cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina blanda o bien puede ser adsorbida sobre la superficie de cualquier material adsorbente, seguido por compresión en masa compactada o encapsulación.

Las soluciones concentradas o soluciones pueden ser encapsuladas por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo el procedimiento de placa, el procedimiento de vacío o el procedimiento de dado giratorio. Por el procedimiento de dado giratorio, el material de encapsulación de líquido, por ejemplo gelatina, que fluye de un tanque superior es formado en dos listones continuos por una máquina de dado giratorio y juntado por dados giratorios gemelos. Simultáneamente, el material de llenado medido es inyectado entre los listones en el mismo momento que los dados forman bolsas de los listones. Estas bolsas de material de encapsulación que contiene llenador son después selladas mediante presión y calor, y las cápsulas son servidas desde la máquina. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden fabricar en diferentes formas incluyendo redonda, ovalada, oblongada y forma de tubo, entre otras. Además, usando dos colores de listón diferentes, se puede producir cápsulas de dos tonos.

El estudio toxicológico de NRC-AN-019 muestra que la dosis oral tolerada máxima en ratas es > 5000 mg/kg de peso corporal y que la formulación de la presente invención

muestra 60 mg/kg de peso corporal en perros Beagle.

La prueba de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio) se llevó a cabo para comparar la actividad de ingrediente farmacéutico activo NRC-AN-019 contra la formulación de la presente invención sobre la línea celular CAL-27 (carcinoma de células escamosas de lengua) a 1.75×10^4 células/ml usando diluciones de 10 μ M y 0.0156 μ M/mL durante 72 horas. Los valores de IC_{50} para NRC-AN-019 como un ingrediente farmacéutico activo y en formulación de la presente invención son 1441 nM y 864 nM, respectivamente, mostrando así actividad sustancialmente mejor de la formulación de la presente invención.

El estudio adicional de prueba de MTT sobre líneas de células PC3M (cáncer de próstata) para comparar la actividad del ingrediente farmacéutico activo NRC-AN-019 contra la formulación de la presente invención a 0.312×10^5 células/ml durante 72 horas describió que los valores de IC_{50} para NRC-AN-019 como ingrediente farmacéutico activo y en la formulación de la presente invención son 4381 nM y 938 nM respectivamente, lo que reveló una actividad de la formulación casi cuatro veces mayor.

La formulación de la presente invención se encuentra que es estable a lo largo del período de almacenamiento de prueba de estabilidad.

La presente invención puede ser modalizada en otras formas específicas sin apartarse de la esencia o características esenciales. Las modalidades descritas han de ser consideradas en todos los aspectos sólo como ilustrativas y no restrictivas. El alcance de la invención, por lo tanto, está indicado por las reivindicaciones anexas y no por la

descripción anterior. Todos los cambios que caen dentro del significado y alcance de equivalencia de las reivindicaciones han de ser abarcados dentro de su alcance. La invención se ha descrito con referencia a varias modalidades y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, cabe entender que se pueden hacer muchas variaciones y modificaciones mientras permanezcan dentro de razón fundamental y alcance de la invención.

La figura 1 muestra el estudio de biodisponibilidad de la formulación de la presente invención con respecto a las formas de dosis de cápsula descritas en patentes anteriores y el ingrediente farmacéutico activo. El estudio describe las mejores características de biodisponibilidad de NRC-AN-019 en la formulación de la presente invención que en otras formas como ingrediente farmacéutico activo y la forma de dosis de cápsula, por lo tanto la biodisponibilidad óptima se puede lograr para la efectividad terapéutica de NRC-AN-019. Los datos sugieren que el tiempo requerido para lograr la concentración máxima del fármaco es menor para la formulación de la presente invención que la del ingrediente farmacéutico activo y la concentración máxima y AUC de la formulación de la presente invención son sustancialmente mayores que las de la formulación de la cápsula e ingrediente farmacéutico activo.

Los detalles del procedimiento de la invención se proveen en los ejemplos dados a continuación que se proveen a manera de ilustración únicamente y por lo tanto no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención. La preparación de la presente invención que se puede administrar por vía oral se lleva a cabo de conformidad con el siguiente

procedimiento:

Ejemplos

Los componentes ilustrados en los Ejemplos 1 a 52 y Ejemplo Comparativo 1 se expresan en % en peso con base en el peso total de cada composición.

En una modalidad específica, la presente invención provee un procedimiento para la preparación de una composición, que comprende mezclar íntimamente NRC-AN-019 con una fase de solvente, seguida por la adición de la fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente tensoactivo bajo agitación con la aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta que se obtenga una solución clara o como se menciona bajo ejemplos individuales.

Las composiciones de los Ejemplos 1 a 34, contienen el ácido graso como la fase lipofílica

Tabla: 1

Componentes	Ejemplo 1 % (p/p)	Ejemplo 2 % (p/p)	Ejemplo 3 % (p/p)
NRC-AN-019	0.99	0.99	0.99
Ácido oleico	19.80	39.60	59.41
Aceite de ricino de polioxilo 35	39.60	29.70	9.90
Polisorbato 80	19.80	9.90	9.90
Polietilenglicol 600	9.90	9.90	9.90
Éter monoetílico de dietilenglicol	9.90	9.90	9.90

Las composiciones de los Ejemplo 1 a 3 se prepararon dispersando NRC-AN-019 en ácido oleico, seguido por la adición de aceite de ricino de polioxilo 35, polisorbato 80, polietilenglicol 600 y éter monoetílico de dietilenglicol bajo agitación con la aplicación de calor.

Tabla: 2

Componentes	Ejemplo 4 % (p/p)	Ejemplo 5 % (p/p)	Ejemplo 6 % (p/p)	Ejemplo 7 % (p/p)
-------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

NRC-AN-019	0.99	0.99	0.99	0.99
Ácido oleico	19.80	19.80	19.80	19.80
Aceite de ricino de polioxilo 35	39.60	39.60	39.60	39.60
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos	19.80	0.00	0.00	0.00
Glicéridos caprílicos	0.00	19.80	0.00	0.00
Monooleato de sorbitán	0.00	0.00	19.80	0.00
Linoleato de PEG-6-glicerilo	0.00	0.00	0.00	19.80
Polietilenglicol 600	9.90	9.90	9.90	9.90
Éter monoetílico de dietilenglicol	9.90	9.90	9.90	9.90

Las composiciones de los Ejemplos 4 a 7 se prepararon dispersando NRC-AN-019 en ácido oleico, seguido por la adición de aceite de ricino de polioxilo 35, co-agentes tensoactivos respectivos, polietilenglicol 600 y éter monoetílico de dietilenglicol bajo agitación con la aplicación de calor. Los co-agentes tensoactivos incluyen caprilocaproilo polioxil-8 glicéridos, glicéridos caprílicos, monooleato de sorbitán y PEG-6-linoleato de glicerilo en una cantidad de 19.8% p/p, respectivamente de los Ejemplos 4 a 7.

Tabla: 3

Componentes	Ejemplo 8 % (p/p)	Ejemplo 9 % (p/p)	Ejemplo 10 % (p/p)
NRC-AN-019	0.92	0.39	0.39
Ácido oleico	45.27	45.52	45.52
Aceite de ricino de polioxilo 35	30.69	30.86	30.86
Polisorbato 80	11.51	11.57	11.57
Etanol	7.67	7.71	7.71
Lecitina de soya (30%)	3.84	3.86	0.00
Lecitina de huevo	0.00	0.00	3.86
Hidroxianisol butilado	0.08	0.08	0.08
Hidroxitolueno butilado	0.02	0.02	0.02

Las composiciones de los Ejemplos 8 a 10 se prepararon dispersando NRC-AN-019 en una mezcla de lecitina de soya y ácido oleico, seguido de la adición de aceite de ricino de polioxilo 35, etanol y polisorbato 80 bajo agitación a temperatura ambiente. Se añadieron antioxidantes a la mezcla anterior. La lecitina de soya fue reemplazada por lecitina de huevo en el Ejemplo 10.

Tabla: 4

Componentes	Ejemplo 11 % (p/p)	Ejemplo 12 % (p/p)	Ejemplo 13 % (p/p)	Ejemplo 14 % (p/p)
NRC-AN-019	1.03	1.03	1.03	1.03
Ácido oleico	47.95	47.95	47.95	47.95
Aceite de ricino de polioxilo 35	32.58	24.43	20.36	16.29
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	8.14	16.29	20.36	24.43
Polietilenglicol 600	10.18	10.18	10.18	10.18
Hidroxianisol butilado	0.08	0.08	0.08	0.08
Hidroxitolueno butilado	0.02	0.02	0.02	0.02

Tabla: 5

Componentes	Ejemplo 15 % (p/p)	Ejemplo 16 % (p/p)	Ejemplo 17 % (p/p)	Ejemplo 18 % (p/p)
NRC-AN-019	1.02	1.02	1.02	1.02
Ácido oleico	47.87	47.96	48.04	46.66
Aceite de ricino de polioxilo 35	16.32	24.44	24.42	7.87
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos	24.49	16.29	16.28	31.47
Polietilenglicol 600	10.20	10.18	0.00	11.80
Alcohol bencílico	0.00	0.00	0.00	1.18
Etanol	0.00	0.00	10.14	0.00
Hidroxianisol butilado	0.08	0.08	0.08	0.00
Hidroxitolueno butilado	0.02	0.02	0.02	0.00

Las composiciones de los Ejemplos 11 a 18 se prepararon dispersando NRC-AN-019 con solvente, seguido por la adición de fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente tensoactivo bajo agitación con aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta obtener una solución clara. Se añadió hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado como antioxidantes. Polietilenglicol 600 fue reemplazado por etanol en el Ejemplo 17.

Contemplación de formas de dosis discretas sólidas; las composiciones de las formulaciones anteriores se llevaron a escala superior y se llenaron cápsulas con ellas.

a) directamente llenando con ellas cápsulas duras hechas de gelatina y estas cápsulas llenadas con líquido fueron selladas usando una banda de gelatina.

b) directamente llenando con ellas cápsulas duras hechas de hidroxipropilmetilcelulosa y estas cápsulas llenadas con líquido se sellaron usando una banda de hidroxipropilmetilcelulosa.

c) adsorbidas sobre la superficie de Neusilin (aluminometasilicato de magnesio) en la relación de 3:1 (fase de solución: Neusilin), seguido por el llenado fácil en las cápsulas de gelatina dura.

d) adsorbida sobre la superficie de Neusilin

(aluminometasilicato de magnesio) en la relación de 3:1 (fase de solución: Neusilin), seguido por el llenado fácil en cápsulas de HPMC duras.

e) encapsulada en cápsulas de gelatina blanda mediante el procedimiento de dado giratorio.

Tabla: 6

Componentes	Ejemplo 19 % (p/p)	Ejemplo 20 % (p/p)	Ejemplo 21 % (p/p)	Ejemplo 22 % (p/p)
NRC-AN-019	1.02	1.02	1.02	1.02
Ácido oleico	47.87	47.96	48.04	46.66
Aceite de ricino de polioxilo 35	10.32	20.44	24.42	6.33
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos	20.49	10.29	6.28	24.42
Polietilenglicol 600	10.20	10.18	10.18	11.80
Vitamina E	0.10	0.10	0.10	0.10
Polivinilpirrolidona K30	8.95	8.96	8.91	8.67
Sacarina	0.50	0.50	0.50	0.50
Sabor	0.50	0.50	0.50	0.50
Colorantes	0.05	0.05	0.05	0.05

Las composiciones de los Ejemplos 19 a 22 se prepararon dispersando NRC-AN-019 con fase de solvente, seguido por la adición de fase lipofílica, co-agente tensoactivo, fase de agente tensoactivo y polivinilpirrolidona K30 bajo agitación con la aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta obtener una solución clara. La vitamina E se añadió como antioxidante. Agentes edulcorantes y sabores estuvieron presentes en 0.5%.

Tabla: 7

Componentes	Ejemplo 23 % (p/p)	Ejemplo 24 % (p/p)	Ejemplo 25 % (p/p)
NRC-AN-019	0.50	0.51	0.51
Ácido oleico	45.48	40.84	40.44
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos	23.39	10.67	23.48
Aceite de ricino de polioxilo 35	19.15	32.04	23.48
Polietilenglicol 600	10.82	15.28	11.43
Sacarina	0.05	0.05	0.05
Hidroxianisol butilado	0.08	0.08	0.08
Hidroxitolueno butilado	0.02	0.02	0.02
Sabor	0.51	0.51	0.51

Las composiciones de los Ejemplos 23 a 25 se

prepararon dispersando NRC-AN-019 con fase de solvente, seguido de la adición de fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente tensoactivo bajo agitación con la aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta obtener una solución clara. Se añadió hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado como antioxidantes. Los agentes edulcorantes y sabores estuvieron presentes en 0.05% y 0.5%, respectivamente.

Tabla: 8

Componentes	Ejemplo 26 % (p/p)	Ejemplo 27 % (p/p)	Ejemplo 28 % (p/p)
NRC-AN-019	1.02	1.02	1.03
Ácido oleico	47.96	47.48	40.44
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos	16.29	24.43	24.52
Aceite de ricino de polioxilo 35	24.44	16.29	24.52
Polietilenglicol 600	9.16	10.18	8.37
Sacarina	0.51	0.00	0.51
Hidroxianisol butilado	0.08	0.08	0.08
Hidroxitolueno butilado	0.02	0.02	0.02
Sabor	0.51	0.50	0.50

Las composiciones de los Ejemplos 26 a 28 se prepararon dispersando NRC-AN-019 con solvente, seguido por la adición de una fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente tensoactivo bajo agitación con la aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta obtener una solución clara. Se añadió hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado como antioxidantes.

Tabla: 9

Componentes	Ejemplo 29 % (p/p)	Ejemplo 30 % (p/p)	Ejemplo 31 % (p/p)
NRC-AN-019	0.62	0.92	0.62
Ácido oleico	46.72	45.27	46.72
Aceite de ricino de polioxilo 35	23.36	30.69	23.36
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos	19.47	0.00	19.47
Polisorbato 80	0.00	11.51	0.00
Etanol	0.00	0.00	9.73
Polietilenglicol 600	9.73	7.67	0.00
Lecitina de soya (30%)	0.00	3.84	0.00
Hidroxianisol butilado	0.08	0.08	0.08
Hidroxitolueno butilado	0.02	0.02	0.02

La composición de los Ejemplos 29 y 31 se preparó dispersando NRC-AN-019 con solvente, seguido por la adición de fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente tensoactivo bajo agitación con la aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta obtener una solución clara. Se añadió hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado como antioxidantes.

La composición del Ejemplo 30 se preparó dispersando NRC-AN-019 en una mezcla de lecitina de soya y ácido oleico, seguido por la adición de aceite de ricino de polioxilo 35, polietilenglicol 600 y polisorbato 80 bajo agitación con la aplicación de calor. Se añadieron antioxidantes a la mezcla anterior.

Tabla: 10

Componentes	Ejemplo 32 % (p/p)	Ejemplo 33 % (p/p)	Ejemplo 34 % (p/p)
NRC-AN-019	1.10	5.80	0.98
Ácido oleico	46.49	19.32	44.51
Aceite de ricino de polioxilo 35	7.88	14.49	22.63
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	31.52	0.00	15.09
Polietilenglicol 600	11.82	24.15	10.18
Alcohol bencílico	1.18	1.45	0.00
Dimetilacetamida	0.00	5.80	6.51
Acetato de vitamina E	0.00	14.49	0.00
Laurilsulfato de sodio	0.00	4.83	0.00
d-alfa-tocoferilo-succinato de polietilenglicol 1000	0.00	9.66	0.00
Hidroxianisol butilado	0.00	0.00	0.08
Hidroxitolueno butilado	0.00	0.00	0.02

La composición del Ejemplo 32 se preparó mezclando ácido oleico, caprilcaproilo polioxil-8 glicéridos, aceite de ricino de polioxilo 35, polietilenglicol 600 y alcohol bencílico seguido por la adición de NRC-AN-019 bajo agitación con la aplicación de calor.

La composición del Ejemplo 33 se preparó disolviendo alguna cantidad de NRC-AN-019 en

dimetilacetamida, seguido por la adición de una cantidad restante de NRC-AN-019 en una mezcla de aceite de ricino de polioxilo 35, alcohol bencílico, polietilenglicol 600, laurilsulfato de sodio, d-alfa-tocoferilo-succinato de polietilenglicol 1000 y acetato de vitamina E bajo agitación.

La composición del Ejemplo 34 se preparó disolviendo alguna cantidad de NRC-AN-019 en dimetilacetamida y polietilenglicol 600, seguido por la adición de una cantidad restante de NRC-AN-019 en una mezcla de aceite de ricino de polioxilo 35, caprilcaproilo polioxil-8 glicéridos y ácido oleico bajo agitación con la aplicación de calor. Se añadió hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado a lo anterior.

Las composiciones de los Ejemplos 35 a 43, contenían ácido graso junto con otros componentes lipofílicos como la fase lipofílica.

Tabla: 11

Componentes	Ejemplo 35 % (p/p)	Ejemplo 36 % (p/p)	Ejemplo 37 % (p/p)	Ejemplo 38 % (p/p)
NRC-AN-019	0.51	0.50	0.51	0.50
Ácido ricinoleico	45.69	19.90	19.04	0.00
Ácido oleico	0.00	0.00	10.24	19.90
Triglicéridos de cadena media	0.00	19.90	0.00	19.90
Aceite de linaza	0.00	0.00	19.04	0.00
Monocaprilcaprato de glicerol	9.14	9.95	0.00	9.95
Polisorbato 80	0.00	4.98	0.00	4.98
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	0.00	4.98	16.38	4.98
Aceite de ricino de polioxilo 35	40.61	29.85	24.56	29.85
Polietilenglicol 600	4.06	8.96	10.24	8.96
Alcohol bencílico	0.00	1.00	0.00	1.00

Las composiciones de los Ejemplos 35 a 38 se prepararon dispersando NRC-AN-019 con fase de solvente, seguido por la adición de fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente tensoactivo bajo agitación con

la aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta obtener una solución clara.

Tabla: 12

Componentes	Ejemplo 39 % (p/p)	Ejemplo 40 % (p/p)	Ejemplo 41 % (p/p)
NRC-AN-019	1.27	0.60	0.50
Ácido oleico	23.77	27.30	0.00
Ácido ricinoleico	0.00	0.00	35.00
Aceite de linaza	0.00	0.00	10.00
Aceite de ricino de polioxilo 35	23.77	32.00	35.00
Trioleato de sorbitán	0.00	4.00	0.00
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos	15.85	8.00	0.00
Triglicéridos de cadena media	20.86	16.00	0.00
Monocaprilocaprato de glicerol	0.00	0.00	10.00
Laurilsulfato de sodio	1.90	0.00	0.00
Hidroxianisol butilado	0.08	0.10	0.00
Hidroxitolueno butilado	0.02	0.02	0.00
Glicerina	11.89	0.00	0.00
Alcohol bencílico	0.59	0.00	0.00
Polietilenglicol 300	0.00	12.00	0.00
Polietilenglicol 600	0.00	0.00	9.50

Las composiciones de los Ejemplos 39 a 41 se prepararon dispersando NRC-AN-019 con fase de solvente, seguido por la adición de fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente tensoactivo bajo agitación con la aplicación de calor para mezclado íntimo hasta obtener una solución clara. Se añadió hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado además como antioxidantes en el Ejemplo 39 y el Ejemplo 40.

Tabla: 13

Componentes	Ejemplo 42 % (p/p)	Ejemplo 43 % (p/p)
NRC-AN-019	0.50	0.5
Ácido oleico	29.85	19.90
Monodiglicérido de ácido cáprico	0.00	9.95
Aceite de girasol y mezcla de aceite de maíz	9.95	0.00
Monocaprilcaprato de glicerol	9.95	0.00
Monooleato de glicerol	0.00	19.90
Triglicéridos de cadena media	9.95	0.00
Aceite de ricino de polioxilo 35	34.83	29.85
Caprilcaproil polioxil-8 glicéridos	0.00	4.98
Oleato de etilo	4.48	0.00
Alcohol bencílico	0.50	1.00
Polietilenglicol 600	0.00	8.96
Polisorbato 80	0.00	4.98

La composición de los Ejemplos 42 y 43 se preparó dispersando NRC-AN-019 con solvente, seguido por la adición de fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente tensoactivo bajo agitación con la aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta obtener una solución clara.

Las composiciones de los Ejemplos 44 a 46 contenían monodiglicéridos como la fase lipofílica principal.

Tabla: 14

Componentes	Ejemplo 44 % (p/p)	Ejemplo 45 % (p/p)	Ejemplo 46 % (p/p)
NRC-AN-019	0.99	0.99	0.99
Monocaprilcaprato de glicerol	19.80	39.60	59.41
Aceite de ricino de polioxilo 35	39.60	29.70	9.90
Polisorbato 80	19.80	9.90	9.90
Polietilenglicol 600	9.90	9.90	9.90
Éter monoetilico de dietilenglicol	9.90	9.90	9.90

Las composiciones de los Ejemplos 44 a 46 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito bajo los Ejemplos 1 a 3, reemplazando el ácido oleico por monocaprilcaprato de glicerol como la fase lipofílica.

Tabla: 15

Componentes	Ejemplo 47 % (p/p)	Ejemplo 48 % (p/p)
NRC-AN-019	1.03	1.00
Aceite de ricino de polioxilo 35	30.54	0.00
Monocaprilcaprato de glicerol	39.10	0.00

Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos	14.32	12.00
Polietilenglicol 600	0.00	30.00
Ácido láctico	4.40	0.00
Dimetilacetamida	0.00	6.00
Acetato de vitamina E	0.00	19.00
d-alfa-tocoferilo-succinato de polietilenglicol 1000	0.00	20.00
Etanol	10.00	12.00
Hidroxianisol butilado	0.08	0.00
Hidroxitolueno butilado	0.02	0.00
Sabor	0.51	0.00

La composición del Ejemplo 47 se preparó dispersando NRC-AN-019 con solvente, seguido por la adición de fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente tensoactivo bajo agitación con la aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta obtener una solución clara. Se añadió hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado como antioxidantes. El ácido láctico estuvo presente en una cantidad de 4.4% p/p en la composición del Ejemplo 47.

La composición del Ejemplo 48 se preparó mezclando NRC-AN-019 con dimetilacetamida seguido por la adición de d-alfa-tocoferilo-succinato de polietilenglicol 1000 fundido, polietilenglicol 600, caprilocaproilo polioxil-8 glicéridos, acetato de vitamina E y etanol con agitación.

La composición del Ejemplo 49, contenían aceites vegetales como la fase lipofílica principal.

Tabla: 16

Componentes	Ejemplo 49 % (p/p)
NRC-AN-019	0.99
Aceite de oliva	19.80
Aceite de girasol	19.80
Aceite de canola	19.80
Aceite de ricino de polioxilo 35	29.70
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos	4.95
Polietilenglicol 600	4.95

La composición del Ejemplo 49 se preparó dispersando NRC-AN-019 con solvente, seguido por la adición de fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente

tensoactivo bajo agitación con la aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta obtener una solución clara.

Las composiciones de los Ejemplos 50-52, contenían monoglicéridos como la fase lipofílica principal.

Tabla: 17

Componentes	Ejemplo 50 % (p/p)	Ejemplo 51 % (p/p)	Ejemplo 52 % (p/p)
NRC-AN-019	0.50	0.50	0.50
Ácido oleico	0.00	0.00	15.90
Monooleato de glicerilo	44.16	30.84	30.84
Aceite de linaza	0.00	15.92	0.00
Aceite de ricino de polioxilo 35	23.77	24.62	25.24
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos	15.85	16.12	15.10
Polietilenglicol 600	15.72	12.00	12.42

La composición de los Ejemplos 50 a 52 se preparó dispersando NRC-AN-019 con solvente, seguido por la adición de fase lipofílica, co-agente tensoactivo y fase de agente tensoactivo bajo agitación con la aplicación de calor para el mezclado íntimo hasta obtener una solución clara.

Tabla: 18

Componentes	Ejemplo comparativo 1 % (p/p)
NRC-AN-019	40.00
Copolímero de bloque de polioxietileno- polioxipropileno	20.00
Laurilsulfato de sodio	6.00
Dióxido de silicio coloidal	0.40
Crospovidona XL	20.00
Celulosa microcristalina	12.80
Estearato de magnesio	0.80

La composición del Ejemplo Comparativo 1 se preparó mediante el siguiente procedimiento NRC-AN-019, laurilsulfato de sodio, copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, crospovidona XL, celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal se tomó en cantidad requerida y se tamizó a través de tamiz de malla 18 en un cambiador mecánico seguido por el procedimiento de mezclado en un

mezclador de doble cono. Después el material mezclado se cargó en un compactador de mini rodillo y las masas compactadas se recogieron en una poli-bolsa de doble revestimiento. Las masas fueron nuevamente compactadas en un compactador de rodillos y subsiguientemente desplazadas a través de un tamiz de malla 18. Posteriormente, el material retenido fue recolectado, molido y los gránulos desplazados fueron cargados en un compactador de rodillos para compactación. Al contenido anterior se añadió una cantidad requerida de estearato de magnesio como lubricante y se mezcló apropiadamente seguido por el llenado de corazas de cápsula con el mismo.

Estudio de biodisponibilidad para las composiciones de conformidad con la invención

Cuatro ratas (Wistar albinas, machos, que pesaban 120-180 gramos) se dividieron en dos conjuntos de estudio (dos ratas en cada conjunto) y se dejaron en ayunas durante la noche antes de la dosificación, pero se les permitió agua *ad libitum*. La preparación de la muestra y dilución subsiguiente se hizo de acuerdo al protocolo con un vehículo, seguido por la administración de la muestra a través de vía oral. Se recolectaron muestras de sangre mediante punción del seno retro-orbital de las ratas anestesiadas (con éter anestésico) a intervalos definidos de 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480 y 720 minutos después de la administración. La recolección de sangre se hizo en tubos de centrifugación con heparina previamente llenados.

Las muestras de sangre recolectadas fueron sometidas a centrifugación subsiguiente y seguidas por un

procedimiento analítico con el uso de la técnica de LCMS. Las áreas bajo las curvas de concentración de fármaco en la sangre versus tiempo se calcularon por la regla trapezoidal. El análisis se hizo con respecto a AUC (área bajo la curva), C_{máx} (concentración máxima) y T_{máx} (tiempo de concentración máxima).

Los valores de AUC promedio (ng hora/mL), T_{máx} (min) y C_{máx} (en ng/mL) de operaciones de ensayo típicas se muestran en la siguiente tabla.

Tabla: 19

No. de ejemplo	AUC (ng hora/mL)	T _{máx} (hora)	C _{máx} (ng/mL)
16	8868.4	6.0	1043.0
26	6661.6	2.0	1172.3
31	3097.5	8.0	643.3
32	11721.5	4.0	1409.4
33	800.9	1.0	115.7
34	8478.6	6.0	976.3
40	3106.8	1.0	384.6
48	1165.4	1.0	120.6
Ejemplo comparativo 1 (cápsula)	204.8	4.0	82.3
Ingrediente activo farmacéutico	430.0	8.7	35.21

Como se verá a partir de la tabla anterior, las composiciones de conformidad con la presente invención presentan biodisponibilidad alta (AUC y C_{máx}). La tabla antes mencionada da una cantidad de la biodisponibilidad mejorada de la formulación de la invención que aquella de la forma de dosis de cápsula y la API.

Ventajas de la invención

a) Se prepara solución oral a base de lípido de un derivado de fenilaminopirimidina, por ejemplo NRC-AN-019, el

cual se usa como inhibidor de tirosina quinasa de BCR-ABL para el tratamiento de leucemia mieloide crónica y contra otros tumores como cáncer de cabeza y cuello y cáncer de próstata.

b) La ventaja también radica en la obtención de mejor biodisponibilidad que las formas de dosis de tableta y cápsula.

c) La ventaja además abarca los aspectos de estabilidad y se encuentra que la formulación es estable durante todo el período del estudio de estabilidad.

d) El acatamiento por el paciente se puede lograr con la solución oral ya que es fácil de administrar porque es particularmente preferible en pacientes pediátricos y geriátricos.

e) Aplicabilidad industrial: un fácil procedimiento de fabricación para lotes de escalación ascendente.

f) Particularmente hasta la fecha, no se ha reportado literatura con respecto al uso de dicho derivado en una solución oral administrable por vía oral, que se refiere a la novedad de la presente invención.

g) La formulación provee una concentración terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo extremadamente insoluble en agua.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0080332

Bogotá D.C., Julio 29 de 2014 - 17:11:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636818781	29/07/2012	12.056.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-236457- -00006-0000

Fecha: 2014-08-12 16:48:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 48

Código: 27766-841-003-4

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

, Julio 29 de 2014 - 17:11:54