

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117644- -00006-0000

Fecha: 2012-09-13 17:11:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 48

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente **No. 08.117.644**
Asunto : Solicitud de Patente para:
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Clase : A61K 009/016, A61K 009/032, A61P 003/010
Fecha de Solicitud : 05 de noviembre de 2008

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de conformidad con la sustitución de poder otorgada a mí por el doctor Emilio FERRERO, me refiero al oficio No. **7207** notificado por fijación en lista del 08 de junio de 2012.

2. Mediante memorial radicado el 23 de julio pasado, solicité la prórroga de treinta (30) días para dar respuesta al oficio No. **7207**, por lo cual esta respuesta se presenta oportunamente.

3. Mediante el oficio No.7207 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 De la solicitud de patente

2.1.1 Reivindicaciones

De manera resumida el Examinador ha expuesto lo siguiente:

- La reivindicación 1 y sus dependientes carecen de concisión, debido a que no se limita el alcance de la solicitud por el uso de términos funcionales tales como “diluyente”,

“aglutinante”, “disgregante”, “lubricante”; de igual forma, dichos términos abarcan compuestos existentes como aquellos que pueden desarrollarse a futuro y que posean la misma funcionalidad.

2.1 Análisis de patentabilidad

2.2.1 Novedad

Para la evaluación de este requerimiento se emplea el documento D1: US 2004097510. El Examinador afirma que las reivindicación 1, 17, y sus reivindicaciones dependientes 2-16 y 18-20 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas de estos documentos.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones.

Así, siguiendo las amables sugerencias del Examinador se presenta un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por catorce (14) reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se han especificado los inhibidores de DPP IV en la reivindicación 1.
- Se ha mencionado la combinación específica de excipientes de la antigua reivindicación 10 en la nueva reivindicación 1.
- Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2-10.
- Se han agregado las nuevas reivindicaciones 12-14.

La combinación de excipientes (diluyentes, lubricante, aglutinante y disgregante) especificada en la nueva reivindicación 1 encuentra soporte en la descripción (Página 2, líneas 27-30).

La nueva reivindicación 12 hace referencia a la misma composición de la reivindicación 1 con cantidades definidas del ingrediente activo (Página 2, líneas 31-33).

Las nuevas reivindicaciones 13 y 14 son formas particulares de la composición farmacéutica y el proceso de fabricación de la misma, en la cual el inhibidor de DPP-IV es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

Por lo anterior, es posible establecer que el pliego reivindicatorio define claramente la composición farmacéutica de inhibidores de DPP-IV, y su proceso de preparación.

Así entonces, consideramos que las modificaciones efectuadas son suficientes para aclarar la materia reivindicada y no ampliarla y las mismas deben tenerse por sustentadas en la descripción,

En consecuencia, se han atendido las recomendaciones del Examinador con respecto a las objeciones claridad y concisión. Por lo tanto, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad de la solicitud.

3.2 Solicitud de Divisional de la Presente Solicitud

Adicional a las modificaciones al capítulo reivindicatorio actual, se desea presentar una solicitud divisional del presente asunto conformada por 20 reivindicaciones. Esta nueva solicitud encuentra sustento con la descripción y por lo tanto, se solicita amablemente se lleve a cabo su examen de patentabilidad.

3.3 Argumentos a favor de la patentabilidad de la presente solicitud

3.3.1 Novedad

Siguiendo los lineamientos establecidos para el análisis de novedad, es posible establecer que una anterioridad afecta la novedad de una solicitud cuando revela todas y cada una de las características técnicas del producto.

El Examinador considera que el documento citado D1 es una anterioridad que afecta la novedad de la presente invención. Respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo por las razones mencionadas a continuación:

El documento D1 hace referencia a compuestos con actividades de inhibición de DPP-IV, así como a composiciones farmacológicas que los comprenden. Específicamente, en los

CAVELIER

ABOGADOS

ejemplos 4 a 11 de D1 se muestran distintas preparaciones farmacéuticas en forma de tabletas, cápsulas, supositorios y ampollas.

Sin embargo, con las modificaciones acá presentadas, en ninguna parte de D1 se revela o se sugiere una composición farmacéutica o la preparación de esta composición combinando específicamente:

- Un inhibidor de DPP-IV
- Manitol
- Almidón pregelatinizado
- Copovidona
- Almidón de maíz y
- Estearato de magnesio.

Por lo anterior, la presente solicitud es novedosa frente a D1 por cuanto esta anterioridad no revela todas y cada una de las características de la composición farmacéutica.

Con los argumentos y las modificaciones acá presentadas se da por superada la objeción de novedad.

3.3.2 Nivel Inventivo

A pesar de que el Examinador no objetó el nivel inventivo de la presente solicitud, se quiere suministrar la siguiente información con el fin de demostrar que la invención también cumple con el requerimiento de nivel inventivo, lo cual no obsta para que de considerarse procedente una objeción en este sentido se deba trasladar la misma mediante una nueva acción oficial, so pena de violarse el tenor literal y espíritu del artículo 45 de la Decisión 486:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada.

Tal y como una persona medianamente versada en la materia sabría, en el campo del diseño de formulaciones farmacéuticas, pronosticar las propiedades y comportamientos de una determinada composición es complicado y se tiene poca confiabilidad de las predicciones hechas. La preparación de numerosas y distintas formulaciones, formas y composiciones es a veces necesaria para la obtención de una combinación de ingredientes activos y excipientes que muestren las propiedades deseadas, con perfiles farmacológicos aceptables. Es frecuente encontrar objeciones de obviedad partiendo de las enseñanzas reveladas por la invención, sin embargo este análisis no es permitido de acuerdo a la ley de patentes ya que los análisis de patentabilidad se deben hacer con los conocimientos que se tienen antes de la invención.

La referencia citada no revela o sugiere composiciones de acuerdo a la nueva reivindicación 1, o composiciones similares que con algunas modificaciones lleguen a la invención de la presente solicitud.

Dada la ausencia de información en el documento D1 sugiriendo las composiciones farmacéuticas reclamadas, una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido obtener las composiciones de la reivindicación 1 mediante modificaciones a las composiciones conocidas en el estado del arte. Por lo anterior, las reivindicaciones modificadas presentan nivel inventivo. Aun más, los procesos de obtención de la composición también tienen nivel inventivo dada la especificación de excipientes en el capítulo reivindicatorio y a las condiciones especiales a las cuales es llevado el proceso.

Finalmente, respetuosamente ponemos de presente que el nivel inventivo de la presente solicitud ha sido reconocido en la Oficina de Patentes Europea, al otorgar la patente en ese territorio para la misma invención que acá se estudia: EP2023902.

3.4 Conclusión

Con las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio y los argumentos de novedad y nivel inventivo acá presentados, se superan las objeciones formuladas por el Examinador en el oficio No. 7207.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En todo caso, en el evento que ese Despacho considere que alguna de las reivindicaciones no cumple con el requisito de patentabilidad, solicito que el privilegio de patente se otorgue de forma parcial. Adicionalmente, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 7207, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones.
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.
- Comprobante de pago de 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por concepto de 120.000 pesos.
- Tasa por concepto de presentación de solicitud divisional.
- Formulario de la solicitud divisional.
- Pliego reivindicatorio de la solicitud divisional conformado por 20 reivindicaciones.
- Comprobante de pago de 10 reivindicaciones adicional después de la décima reivindicación por concepto de 300.000 pesos.
- Memoria descriptiva de la solicitud divisional con anexos.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

✓
COLO-09255-0841-111-9
COLO-09255-0841-170-5
CNV\CNVID-225554\WPCL9255
No. M-2012-225554\CNV

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**1. Identificación del Trámite**

- ☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/Pais de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein	Ingelheim am Rhein
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

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

3. Datos del apoderado:Apellidos y Nombre
De Páez Luz ClemenciaDocumento de identificación
C.C. 35.456.344Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 08.117.644

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 14 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.



Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$120.000.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>Luz Clemencia de Paez</i>
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555 <i>TP #23555 055</i>

6 CNVINCAIWPC9255ID-225599



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein	Ingelheim am Rhein
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 -35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente : 08.117.644

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No 12-0088685 Fecha: 29 de agosto de 2012
Comprobante de Pago No 12-0091217 Fecha: 05 de septiembre de 2012

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$300.000.
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C 35.456.344 de Usaquén

Firma

Tarjeta Profesional T.P. 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 08.117.644. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 7207 notificado por fijación en lista del 08 de junio de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2008 y la prioridad que allí se reivindica del 04 de mayo de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 08.117.644

Reivindicaciones:

1. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto inhibidor de DPP IV con un grupo amino, seleccionado entre:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(1,5]naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina
- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina, y
- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina

o una sal del mismo,

un primer diluyente que es manitol, un segundo diluyente que es almidón pregelatinizado, un aglutinante que es copovidona, un disgregante que es almidón de maíz y un lubricante que es estearato de magnesio.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende

0,5-20 %	ingrediente activo
40-88 %	diluyente 1,
3-40 %	diluyente 2,
1-5 %	aglutinante,
5-15 %	disgregante, y

0,1-4 % lubricante

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende

0,5-7 % ingrediente activo

50-75 % diluyente 1,

5-15 % diluyente 2,

2-4 % aglutinante,

8-12 % disgregante, y

0,5-2 % lubricante

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la forma de dosificación de cápsulas, comprimidos o comprimidos revestidos por una película.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende un 2-4% de película de revestimiento.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la película de revestimiento comprende un agente formador de película, un plastificante, un agente deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que la película de revestimiento comprende hidroxipropil metil celulosa (HPMC), poli(etilenglicol) (PEG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro.

8. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende

a. disolver el aglutinante en un disolvente para producir un líquido de granulación;

b. mezclar el inhibidor de DPP-IV, el diluyente y el disgregante para producir una premezcla;

c. humedecer la premezcla con el líquido de granulación y subsiguientemente granular la premezcla humedecida;

d. opcionalmente, tamizar la premezcla granulada a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 1,0 mm;

e. secar el granulado a una temperatura de aproximadamente 40-75°C hasta obtener la pérdida deseada en el valor de secado, en el intervalo de 1-5%;

f. tamizar el granulado seco a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 0,6 mm;

g. añadir el lubricante al granulado para el mezclado final.

9. El proceso según la reivindicación 8, que adicionalmente comprende
 - h. comprimir la mezcla final para formar núcleos de comprimidos;
 - i. preparar una suspensión de revestimiento;
 - j. revestir los núcleos de los comprimidos con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproximadamente 2-4 %, para producir comprimidos revestidos por una película.
10. El proceso según la reivindicación 8, en el que parte de los excipientes se añaden de modo extragranular, previamente al mezclado final de la etapa g.
11. El proceso según la reivindicación 8, en el que el granulado producido en las etapas a-e se produce en el recipiente utilizado en el proceso de granulación de alto cizallamiento y subsiguientemente se seca en el recipiente de una granuladora.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene el ingrediente activo en una dosis de 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 5 mg o 10 mg.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el inhibidor de DPP IV es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.
14. El proceso según la reivindicación 8 o 9, donde el inhibidor de DPP IV es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0091201
		Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2012 - 16:36:23

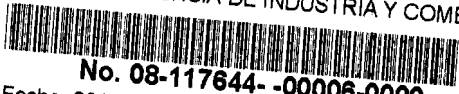
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446243490	05/09/2012	12.844.300.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN N. CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	120.000.00
			\$120.000.00

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

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-117644- -00006-0000
Fecha: 2012-09-13 17:11:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 48

COLO: 09255-841-111-9



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117644- -00006-0000

Fecha: 2012-09-13 17:11:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 48**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES****1. Identificación del Trámite**

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein	Ingelheim am Rhein
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

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

3. Datos del apoderado:Apellidos y Nombre
De Páez Luz ClemenciaDocumento de identificación
C.C. 35.456.344Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica		No. Fax
cavelier@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente : 08.117.644

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No 12-0088685 Fecha: 29 de agosto de 2012
Comprobante de Pago No 12-0091217 Fecha: 05 de septiembre de 2012

6. Anexos



Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación



Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$300.000.



Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación



Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C 35.456.344 de Usaquén

Firma

Luz Clemencia De Paez

Tarjeta Profesional T.P. 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 08.117.644. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 7207 notificado por fijación en lista del 08 de junio de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2008 y la prioridad que allí se reivindica del 04 de mayo de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 08.117.644

FORMULACIONES DE INHIBIDORES DE DPP IV

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de inhibidores de DPP IV seleccionados, a su preparación y a su uso para tratar dolencias médicas seleccionadas.

La enzima DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV), también conocida como CD26, es una serina proteasa conocida por llevar a la escisión de un dipéptido del extremo N-terminal de un número de proteínas que poseen en su extremo N-terminal un resto prolina o alanina. Debido a esta propiedad, los inhibidores de DPP-IV interfieren en el nivel plasmático de péptidos bioactivos, incluido el péptido GLP-1, y se consideran como fármacos prometedores para el tratamiento de la diabetes mellitus.

En intentos de preparar composiciones farmacéuticas de inhibidores de DPP-IV seleccionados, se ha observado que los inhibidores de DPP-IV con un grupo amino primario o secundario presentan incompatibilidades, problemas de degradación o problemas de extracción con un número de excipientes habituales, tales como celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio, ácido tartárico, ácido cítrico, glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa y maltodextrinas. Si bien los compuestos son en sí mismos muy estables, reaccionan con muchos excipientes usados en formas sólidas de dosificación y con impurezas de excipientes, especialmente en el contacto estrecho proporcionado en comprimidos y en altas proporciones excipiente/fármaco. El grupo amino parece reaccionar con azúcares reductores y con otros grupos carbonílicos reactivos, así como con grupos funcionales ácido carboxílico formados, por ejemplo, en la superficie de la celulosa microcristalina por oxidación. Estas dificultades imprevistas se observan principalmente en las gamas de dosificación bajas que se requieren debido a la potencia sorprendente de los inhibidores seleccionados. Así, se requieren composiciones farmacéuticas para resolver estos problemas técnicos asociados con la inesperada potencia de los compuestos inhibidores de DPP-IV seleccionados.

Una composición farmacéutica según la presente invención se destina al tratamiento de pacientes de diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 para conseguir el control glicémico, y comprende un inhibidor de DPP-IV con un grupo amino, especialmente un grupo amino libre o primario, como ingrediente activo, un primero y un segundo diluyentes, un aglutinante, un disgregante y un lubricante. Un disgregante adicional y un agente deslizante adicional constituyen una opción adicional. Adicionalmente, las composiciones se pueden usar para tratar artritis reumatoide, obesidad y osteoporosis, así como para el soporte de trasplantes alogénicos.

Diluyentes adecuados para una composición farmacéutica según la invención son celulosa en polvo, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidratado, eritritol, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, manitol, almidón

pregelatinizado o xilitol. Entre esos diluyentes, los preferidos son manitol y almidón pregelatinizado.

Los diluyentes preferidos como segundo diluyente son los diluyentes almidón pregelatinizado e hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC) anteriormente mencionados, que presentan propiedades aglutinantes adicionales.

Los lubricantes adecuados para una composición farmacéutica según la invención son talco, poli(etilenglicol), behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio. El lubricante preferido es el estearato de magnesio.

Los aglutinantes adecuados para una composición farmacéutica según la invención son copovidona (copolimerizados de vinil pirrolidona con otros vinilderivados), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), poli(vinil pirrolidona) (povidona), almidón pregelatinizado e hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC), prefiriéndose copovidona y almidón pregelatinizado.

Los aglutinantes almidón pregelatinizado y L-HPC anteriormente mencionados presentan propiedades diluyentes y disgregantes adicionales y pueden también usarse como segundo diluyente o disgregante.

Los disgregantes adecuados para una composición farmacéutica según la presente invención son almidón de maíz, crospovidona, hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC) o almidón pregelatinizado, prefiriéndose el almidón de maíz.

Como agente deslizante opcional puede usarse dióxido de silicio coloidal.

Una composición a modo de ejemplo según la presente invención comprende el diluyente manitol, almidón pregelatinizado como diluyente con propiedades aglutinantes adicionales, el aglutinante copovidona, el disgregante almidón de maíz y estearato de magnesio como lubricante.

Las formas de dosificación preparadas con composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen ingredientes activos en el intervalo de dosificación de 0,1-100 mg. Las dosificaciones preferidas son 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg y 10 mg.

Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden (% en peso)

- 0,5-20 % ingrediente activo
- 40-88 % diluyente 1,
- 3-40 % diluyente 2,
- 1-5 % aglutinante,
- 5-15 % disgregante, y
- 0,1-4 % lubricante

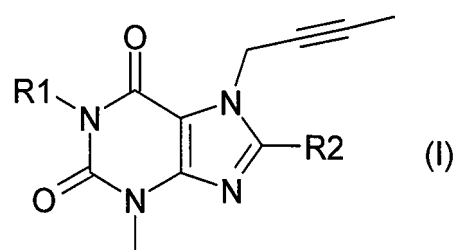
Las composiciones farmacéuticas preferidas comprenden (% en peso)

- 0,5-7 % ingrediente activo
- 50-75 % diluyente 1,

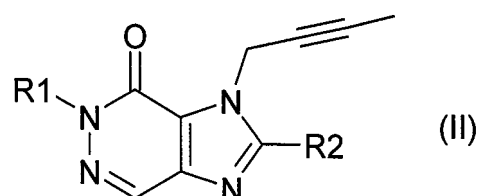
5-15 % diluyente 2,
2-4 % aglutinante,
8-12 % disgregante, y
0,5-2 % lubricante

Las composiciones farmacéuticas según la invención se destinan a uso oral y se pueden usar en las formas de dosificación de cápsulas, comprimidos o comprimidos revestidos por película. Típicamente, la película del revestimiento representa un 2-4%, preferiblemente 3%, de la composición, comprendiendo un agente formador de la película, un plastificante, un deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos. A modo de ejemplo, una composición de revestimiento puede comprender hidroxipropil metil celulosa (HPMC), poli(etilenglicol) (PEG), talco, dióxido de titanio y opcionalmente óxido de hierro.

Los ingredientes activos preferidos en el contexto de la presente invención son inhibidores de DPP-IV con un grupo amino primario y sales de los mismos, tales como cualquier inhibidor de DPP-IV y sales de los mismos definidos por la fórmula (I)



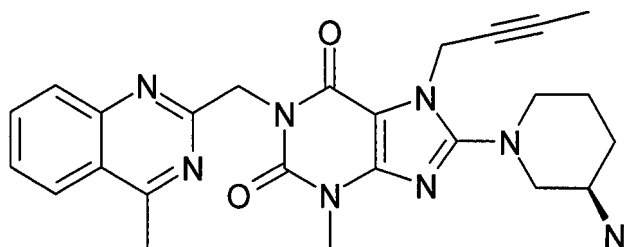
o la fórmula (II)



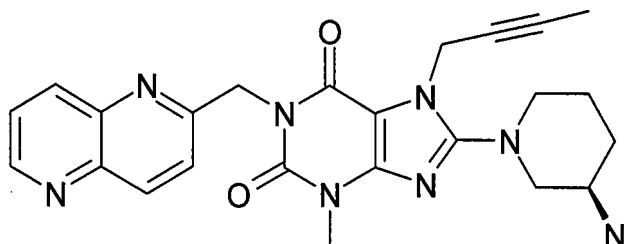
en las que **R1** es ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-Ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo ó (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo, y **R2** es 3-(*R*)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino ó (2-(*S*)-amino-propil)-metilamino.

Los compuestos inhibidores de DPP IV preferidos son los compuestos siguientes y las sales de los mismos:

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2004/018468, ejemplo 2(142)):

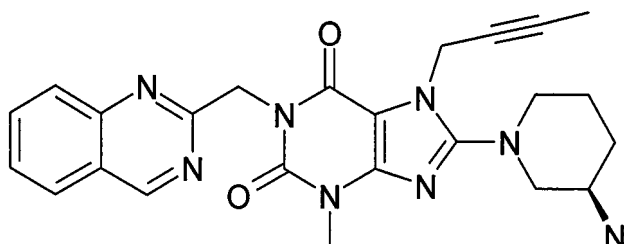


- 1-[(1,5-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2004/018468, ejemplo 2(252)):



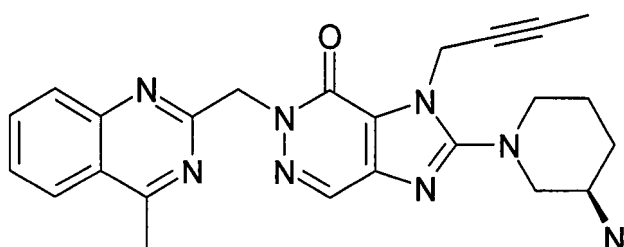
5

- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2004/018468, ejemplo 2(80)):



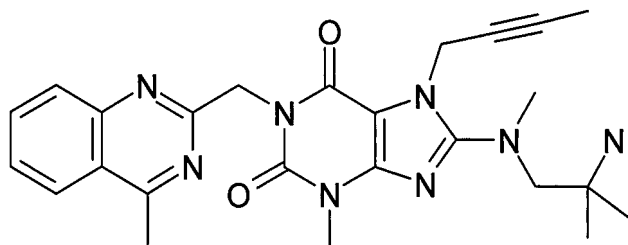
10

- 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(but-2-inil)-5-(4-metil-quinazolin-2-ilmetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona (comparar con WO 2004/050658, ejemplo 136):

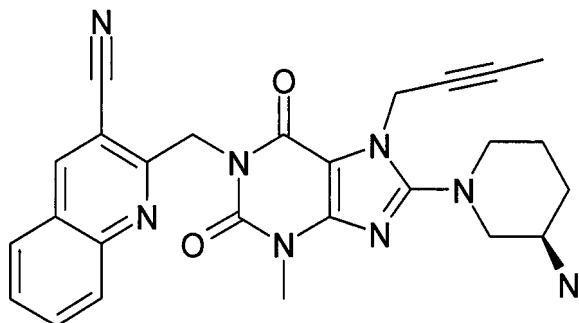


15

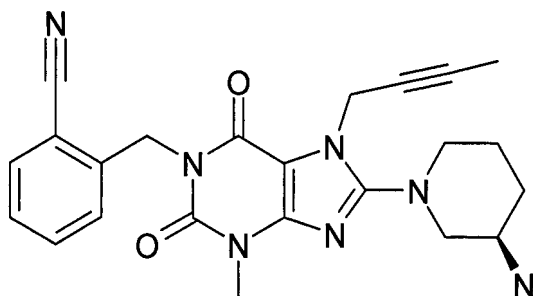
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina (comparar con WO 2006/029769, ejemplo 2(1)):



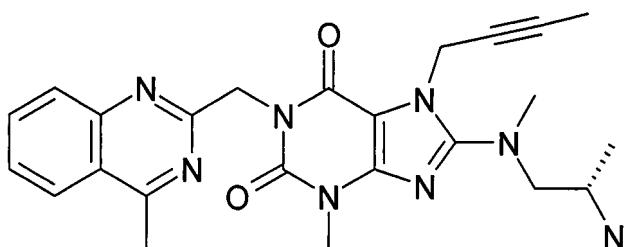
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(30)):



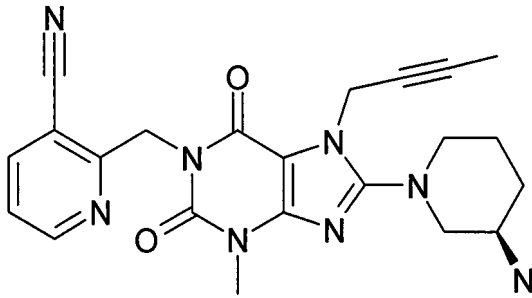
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(39)):



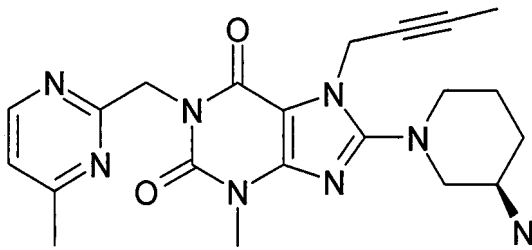
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(*S*)-(2-amino-propil)-metilamino]-xantina (comparar con WO 2006/029769, ejemplo 2(4)):



- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(52)):

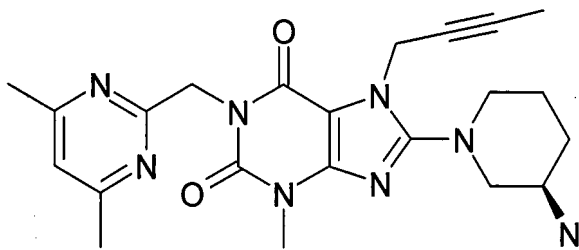


- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(81)):



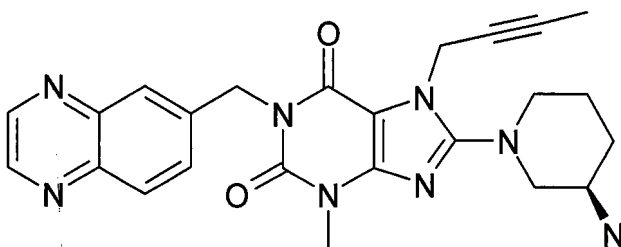
5

- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(82)):



10

- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina (comparar con WO 2005/085246, ejemplo 1(83)):



15

Para preparar composiciones según la invención, puede prepararse un granulado mediante un proceso de granulación por vía húmeda. Métodos alternativos para la granulación del ingrediente activo y los excipientes con un líquido de granulación son granulación en lecho fluido o granulación en recipiente.

En el proceso de granulación por vía húmeda el líquido de granulación es un disolvente, tal como agua, etanol, metanol, isopropanol o acetona, siendo preferiblemente agua purificada, y contiene un aglutinante, tal como copovidona. El disolvente es un

20

componente volátil, que no permanece en el producto final. El ingrediente activo y los otros excipientes, con excepción del lubricante, se premezclan y se granulan con el líquido acuoso de granulación mediante el uso de una granuladora de alto cizallamiento. A la etapa de granulación por vía húmeda le sigue una etapa opcional de tamizado por vía húmeda, seguida del secado y tamizado en seco de los gránulos. Puede usarse entonces para el secado, por ejemplo, un secador de lecho fluido.

Los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz apropiado. Después de la adición de los otros excipientes, con excepción del lubricante, la mezcla se mixtura en una mezcladora convencional adecuada, tal como una mezcladora de caída libre, a lo que le sigue la adición del lubricante, tal como estearato de magnesio, y el mezclado final en la mezcladora.

Así, a modo de ejemplo, un proceso de granulación por vía húmeda para la preparación de una composición farmacéutica según la presente invención, comprende

- a. disolver un aglutinante, tal como copovidona, en un disolvente, tal como agua purificada, a temperatura ambiente, para producir el líquido de granulación;
- b. mezclar un inhibidor de DPP-IV, un diluyente y un disgregante en una mezcladora adecuada, para producir una premezcla;
- c. humedecer la premezcla con el líquido de granulación y subsiguientemente granular la premezcla húmeda en, por ejemplo, una mezcladora de alto cizallamiento;
- d. opcionalmente, tamizar la premezcla granulada a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 1,0 mm y preferiblemente de 3 mm;
- e. secar el granulado a una temperatura de entrada del aire de aproximadamente 40-75°C y preferiblemente de 55-65°C en, por ejemplo, un secador de lecho fluido, hasta obtener la pérdida deseada en el valor de secado, comprendida en el intervalo de 1-5%;
- f. retirar los grumos del granulado seco mediante, por ejemplo, el tamizado a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm-1,6 mm, preferiblemente de 1,0 mm; y
- g. añadir al granulado un lubricante, preferiblemente tamizado, para efectuar el mezclado final en, por ejemplo, una cuba mezcladora.

En un proceso alternativo, una parte de los excipientes, tal como una parte del disgregante (por ejemplo, almidón de maíz) o del diluyente (por ejemplo, almidón pregelatinizado), o un disgregante adicional (crospovidona), puede añadirse de modo extragranular, previamente al mezclado final de la etapa g.

En otra versión alternativa del proceso, el granulado producido en la etapas a a e se produce en el recipiente usado en el proceso de granulación de alto cizallamiento y subsiguientemente se seca en el recipiente de una granuladora.

Para la preparación de cápsulas, la mezcla final se dispone posteriormente en cápsulas.

Para la preparación de comprimidos o de núcleos de comprimidos, la mezcla final se comprime posteriormente en comprimidos del peso elegido del núcleo del comprimido y con tamaño y resistencia al impacto adecuados, mediante el uso de una prensa de comprimidos apropiada.

5 Para la preparación de comprimidos revestidos por una película, se prepara una suspensión de revestimiento y los núcleos comprimidos de los comprimidos se revisten con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproximadamente 2-4%, preferiblemente aproximadamente 3%, mediante el uso de una revestidora estándar de películas. El disolvente del revestimiento en película es un componente volátil, que no
10 permanece en el producto final. Para reducir la cantidad requerida de lubricante en los comprimidos, una opción es usar un sistema de lubricación externo.

Ejemplos

15 **Ejemplo 1 - Formulación para compresión directa**

Se mezclan en una mezcladora de alto cizallamiento un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario y todos los otros excipientes, con excepción del estearato de magnesio. Esta premezcla se tamiza a través de un tamiz de 1 mm. Después de la adición del estearato de magnesio, la premezcla se mezcla en una mezcladora de
20 caída libre para producir la mezcla final. La mezcla final se comprime en comprimidos mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada. Pueden obtenerse las siguientes composiciones:

Componente	mg/ comprimid o	%/ comprimid o	mg/ comprimid o	%/ comprimid o
Ingrediente activo	1,000	2,000	2,500	2,000
Manitol	43,250	86,500	108,125	86,500
Almidón pregelatinizado	5,000	10,000	12,500	10,000
Estearato de magnesio	0,750	1,500	1,875	1,500
Total	50,000	100,000	125,000	100,000

Componente	mg/ comprimid o	%/ comprimid o	mg/ comprimid o	%/ comprimido
Ingrediente activo	5,000	2,000	10,000	2,000
Manitol	216,250	86,500	432,500	86,500
Almidón pregelatinizado	25,000	10,000	50,000	10,000
Estearato de magnesio	3,750	1,500	7,500	1,500
Total	250,000	100,000	500,000	100,000

Ejemplo 2 - **Formulación alternativa para compresión directa**

5 Se mezclan en una mezcladora de alto cizallamiento un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario y todos los otros excipientes, con excepción del estearato de magnesio. Esta premezcla se tamiza a través de un tamiz de 1 mm. Después de la adición del estearato de magnesio, la premezcla se mezcla en una mezcladora de caída libre para producir la mezcla final. La mezcla final se comprime en comprimidos mediante el uso de una prensa de comprimidos adecuada. Pueden obtenerse las
10 siguientes composiciones:

Componente	mg/ comprimid o	%/ comprimid o	mg/ comprimid o	%/ comprimid o
Ingrediente activo	1,000	1,667	0,500	0,833
Fosfato cálcico dibásico, Anhidro	46,400	77,333	46,900	78,177
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	12,000	20,000	12,000	20,000
Estearato de magnesio	0,600	1,000	0,600	1,000
Total	60,000	100,000	60,000	100,000

Componente	mg/ comprimid o	%/ comprimid o	mg/ comprimid o	%/ comprimid o
Ingrediente activo	10,000	1,667	10,000	2,222
Fosfato cálcico dibásico, Anhidro	464,000	77,333	344,000	76,788
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	120,000	20,000	90,000	20,000
Estearato de magnesio	6,000	1,000	6,000	1,000
Total	600,000	100,000	450,000	100,000

Ejemplo 3 - Formulación de los comprimidos

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación. Se mezclan en una mezcladora adecuada un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario, manitol y una parte del almidón pregelatinizado, con objeto de producir la premezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y a continuación se granula. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,6-3,0 mm. Se seca el granulado a una temperatura de 55°C en un secador adecuado hasta un contenido residual en humedad correspondiente a una pérdida de 2-5% durante el secado. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. Se mezcla el granulado con una parte del almidón pregelatinizado en una mezcladora adecuada. Se añade estearato de magnesio a esta mezcla después de su paso a través de un tamiz de 1,0 mm para retirar los grumos. Subsiguientemente, se produce la mezcla final mediante el mezclado final en una mezcladora adecuada y se somete a presión para formar los comprimidos. Puede obtenerse la siguiente composición de comprimidos:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	10,000	1,667
Almidón pregelatinizado	210,000	35,000
Manitol	236,000	39,333
Copovidona	18,000	3,000
Total (granulado)	474,000	79,000

Almidón pregelatinizado	120,000	20,000
Estearato de magnesio	6,000	1,000
Total	600,000	100,000

Ejemplo 4 - Formulación de comprimidos revestidos

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación. Se mezclan en una mezcladora adecuada un ingrediente activo 5 inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario, manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz, con objeto de producir la premezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y a continuación se granula mediante el uso de una mezcladora de alto cizallamiento. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,6-3,0 mm. El granulado se seca a una temperatura de 10 aproximadamente 60°C en un secador de lecho fluido hasta obtener una pérdida en el valor de secado de 2-4%. La Mezcla Final se somete a presión para formar los núcleos de los comprimidos.

Para formar la suspensión de revestimiento, se suspenden en agua purificada, en una mezcladora adecuada y a temperatura ambiente, hidroxipropil metil celulosa, 15 poli(etilenglicol), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro. Se revisten los núcleos de los comprimidos con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproximadamente 3%, para producir comprimidos revestidos por una película. Pueden obtenerse las siguientes composiciones de comprimidos:

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente activo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Almidón pregelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Almidón de maíz	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Estearato de magnesio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Masa total (núcleo del comprimido)	90,000	90,000	90,000	180,000	180,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titanio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250

Talco	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de hierro, amarillo	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Masa Total (comprimido revestido)	93,000	93,000	93,000	185,000	185,000

Ejemplo 5 - **Formulación de comprimidos**

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación. Se mezclan en una mezcladora adecuada un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario, manitol y almidón pregelatinizado, con objeto de producir la premezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y a continuación se granula. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz adecuado. Se seca el granulado a una temperatura de aproximadamente 50°C en un secador adecuado hasta obtener una pérdida en el valor de secado de 3-5%. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

Se pasa estearato de magnesio a través de un tamiz de 1,0 mm y se añade al granulado. Subsiguientemente, se produce la mezcla final mediante el mezclado final en una mezcladora adecuada y la mezcla final se somete a presión para formar los comprimidos. Pueden obtenerse las siguientes composiciones de comprimidos:

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente activo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	27,500	27,000	67,500	135,000	130,000
Almidón pregelatinizado	20,000	20,000	50,000	100,000	100,000
Copovidona	1,500	1,500	3,750	7,500	7,500
Estearato de magnesio	0,500	0,500	1,250	2,500	2,500
Masa total del comprimido	50,000	50,000	125,000	250,000	250,000

Ejemplo 6 - **Variantes de la formulación de los comprimidos**

Se disuelve copovidona en agua purificada a temperatura ambiente para producir el líquido de granulación. Se mezclan en una mezcladora adecuada un ingrediente activo inhibidor de DPP IV con un grupo amino primario y una parte del manitol, almidón pregelatinizado y almidón de maíz, con objeto de producir la premezcla. Se humedece la premezcla con el líquido de granulación y a continuación se granula. Se tamiza el granulado húmedo a través de un tamiz adecuado. El granulado se seca a una

temperatura de entrada del aire de aproximadamente 60°C en un secador de lecho fluido hasta obtener una pérdida en el valor de secado de 1-4%. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm.

Se pasa el estearato de magnesio a través de un tamiz para retirar los grumos y se añade al granulado. Adicionalmente, se añade en esta etapa del proceso la parte remanente de los excipientes de modo extragranular. Subsiguientemente, se produce la mezcla final mediante el mezclado final en una mezcladora adecuada y se somete a presión para formar los núcleos de los comprimidos.

Para formar la suspensión de revestimiento, se suspenden en agua purificada, en una mezcladora adecuada y a temperatura ambiente, hidroxipropil metil celulosa, poli(etilenglicol), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro. Se revisten los núcleos de los comprimidos con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproximadamente 3%, para producir comprimidos revestidos por una película. Pueden obtenerse las siguientes variantes de la formulación:

Ejemplo 6.1 - Variantes de la formulación con excipientes extragranulares

Componente	Formulación E		Formulación F	
	mg/	%/	mg/	%/
	Comprimido	Comprimido	Comprimido	Comprimido
Ingrediente activo	1,000	1,111	1,000	1,111
Manitol	23,300	25,889	66,950	74,389
Almidón pregelatinizado	4,500	5,000	4,500	5,000
Almidón de maíz	4,500	5,000	4,500	5,000
Copovidona	1,350	1,500	2,700	3,000
Total (granulado)	34,650	38,500	79,650	88,500
Almidón de maíz	4,500	5,000	4,500	5,000
Almidón pregelatinizado	4,500	5,000	4,500	5,000
Manitol	45,000	50,000		
Estearato de magnesio	1,350	1,500	1,350	1,500
Total (núcleo del comprimido)	90,000	100,000	90,000	100,000

Ejemplo 6.2 - Variantes de la formulación con un disgregante extragranular adicional

Componente	mg	mg	mg	mg	mg
Ingrediente activo	0,500	1,000	2,500	5,000	10,000
Manitol	67,450	66,950	65,450	130,900	125,900
Almidón pregelatinizado	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Almidón de maíz	9,000	9,000	9,000	18,000	18,000
Copovidona	2,700	2,700	2,700	5,400	5,400
Masa Total (granulado)	88,650	88,650	88,650	177,300	177,300
Estearato de magnesio	1,350	1,350	1,350	2,700	2,700
Crospovidona	2,000	2,000	2,000	4,000	4,000
Masa total (núcleo del comprimido)	92,000	92,000	92,000	184,000	184,000
HPMC	1,500	1,500	1,500	2,500	2,500
PEG	0,150	0,150	0,150	0,250	0,250
Dióxido de titanio	0,750	0,750	0,750	1,250	1,250
Talco	0,525	0,525	0,525	0,875	0,875
Óxido de hierro, amarillo	0,075	0,075	0,075	0,125	0,125
Masa Total (comprimido revestido)	95,000	95,000	95,000	189,000	189,000

34

Ejemplo 6.3 - Formulaciones D de dosificación elevada

Componente	mg/ comprimid o	%/ comprimid o	mg/ comprimid o	%/ comprimid o
Ingrediente activo	25,000	27,778	50,000	27,778
Manitol	40,700	45,222	81,400	45,222
Almidón pregelatinizado	9,000	10,000	18,000	10,000
Almidón de maíz	9,000	10,000	18,000	10,000
Copovidona	2,700	3,000	5,400	3,000
Total (granulado)	86,400	96,000	172,800	96,000
Crospovidona	2,700	3,000	5,400	3,000
Estearato de magnesio	0,900	1,000	1,800	1,000
Total (núcleo del comprimido)	90,000	100,000	180,000	100,000
Hidroxipropil metil celulosa	1,500	1,667	2,500	1,389
Poli(etileglicol)	0,150	0,167	0,250	0,139
Dióxido de titanio	0,750	0,833	1,250	0,694
Talco	0,525	0,583	0,875	0,486
Óxido de hierro amarillo	0,075	0,083	0,125	0,069
Total (comprimido revestido por película)	93,000	103,333	185,000	102,778

Reivindicaciones:

1. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto inhibidor de DPP IV con un grupo amino o una sal del mismo, un primer diluyente, un segundo diluyente, un aglutinante, un disgregante y un lubricante.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende un disgregante adicional.

3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende un agente deslizante adicional.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el diluyente es celulosa en polvo, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidratado, eritritol, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el lubricante es talco, poli(etilenglicol), behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el aglutinante es copovidona (copolimerizados de vinil pirrolidona con otros vinilderivados), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC) o poli(vinil pirrolidona) (Povidona).

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el disgregante es almidón de maíz.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el disgregante adicional es crospovidona.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el agente deslizante opcional es dióxido de silicio coloidal.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el primer diluyente es manitol, el segundo diluyente es almidón pregelatinizado, el aglutinante es copovidona, el disgregante es almidón de maíz y el lubricante es estearato de magnesio.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende
- | | |
|----------|--------------------|
| 0,5-20 % | ingrediente activo |
| 40-88 % | diluyente 1, |
| 3-40 % | diluyente 2, |
| 1-5 % | aglutinante, |
| 5-15 % | disgregante, y |
| 0,1-4 % | lubricante |

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende
- | | |
|---------|--------------------|
| 0,5-7 % | ingrediente activo |
| 50-75 % | diluyente 1, |
| 5-15 % | diluyente 2, |
| 2-4 % | aglutinante, |
| 8-12 % | disgregante, y |
| 0,5-2 % | lubricante |

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la forma de dosificación de cápsulas, comprimidos o comprimidos revestidos por una película.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que comprende un 2-4% de película de revestimiento.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la película de revestimiento comprende un agente formador de película, un plastificante, un agente deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que la película de revestimiento comprende hidroxipropil metil celulosa (HPMC), poli(etilenglicol) (PEG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro.

17. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende

- disolver un aglutinante en un disolvente para producir un líquido de granulación;
- mezclar un inhibidor de DPP-IV, un diluyente y un disgregante para producir una premezcla;
- humedecer la premezcla con el líquido de granulación y subsiguientemente granular la premezcla humedecida;

d. opcionalmente, tamizar la premezcla granulada a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 1,0 mm;

e. secar el granulado a una temperatura de aproximadamente 40-75°C hasta obtener la pérdida deseada en el valor de secado, en el intervalo de 1-5%;

5 f. tamizar el granulado seco a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 0,6 mm;

g. añadir el lubricante al granulado para el mezclado final.

18. El proceso según la reivindicación 17, que adicionalmente comprende

10 h. comprimir la mezcla final para formar núcleos de comprimidos;

i. preparar una suspensión de revestimiento;

j. revestir los núcleos de los comprimidos con la suspensión de revestimiento hasta ganar un peso de aproximadamente 2-4 %, para producir comprimidos revestidos por una película.

15 19. El proceso según la reivindicación 17, en el que parte de los excipientes se añaden de modo extragranular, previamente al mezclado final de la etapa g.

20 20. El proceso según la reivindicación 17, en el que el granulado producido en las etapas a-e se produce en el recipiente utilizado en el proceso de granulación de alto cizallamiento y subsiguientemente se seca en el recipiente de una granuladora.

RESUMEN

FORMULACIONES DE INHIBIDORES DE DPP IV

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de inhibidores de
DPP IV con un grupo amino, a su preparación y a su uso para tratar diabetes mellitus.

10

15

20

25

CNV\CNV\ID-225538\WPCL9255

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz. -----

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

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER -----

quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

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

Munich, 18 de Diciembre de 1995

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Ricardo
05/10/55

146 ENE - 4 A 11:44

COPIA DE
DOCUMENTO DE SERVICIO
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

7-04-5133 *flaut*



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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255

0569

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

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

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppa.

ppa.

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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

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

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

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

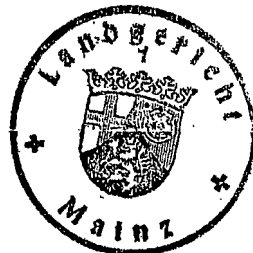
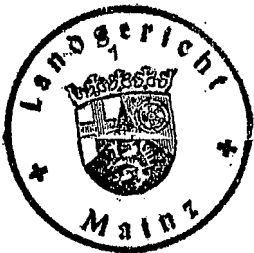
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

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

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.00.-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Amtsinspektor

42

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

LUZ S.R.L.
CALLE 100 N. 100-100
Resolución No. 001-2019

Fdo.: firma ilegible

El notario suplente

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

910 E 1

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial.I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 129 del 13 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE MENDOZA
DIRECTORA DE INTERIORES CIVIL
Fdo. Luz Arriaga de Mendoza
No. 13.599 Interiores

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

Jay Alvarez
Jed Forber

C. C. _____

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

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

001911

CUYA FIRMA A LA PRESENTA
DOCUMENTO EN LA PENAL
LA FUNCION DE ENCARGADO

CAVELIER

ABOGADOS

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

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

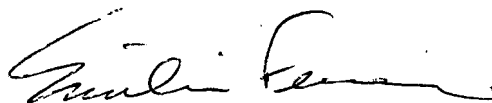
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
 Compareció (eron) *Antônio Pereira*
Pereira, Cleonice de
Pereira
 Quien(es) exhibió (aron) la(s) C.C.
Cc 74.38.019-17-71429
Cc 73.5456-04-7773355
 Y declaró (aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilia Suarez
Luz Cleonice de Pereira



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0088685

Bogotá D.C., Agosto 29 de 2012 - 08:03:44

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	446243486	28/08/2012	17.380.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117644- -00006-0000

Fecha: 2012-09-13 17:11:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 48

COLO: 69255 - 841-570-5

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

Agosto 29 de 2012 - 08:03:50

47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0091217

Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2012 - 16:36:23

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	446243490	05/09/2012	12.844.300.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	300.000.00
				<u>\$300.000.00</u>

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117644- -00006-0000

Fecha: 2012-09-13 17:11:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 48

0020:09255-841-J70-5

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

Septiembre 5 de 2012 - 16:36:31



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ FORMULACIONES DE INHIBIDORES DE DD DPP IV

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO _____ INGELHEIM AM RHEIN

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____