



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

OF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

09-46047

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PREPARACION LIQUIDA QUE COMPRENDE UN COMPLEJO

DE PIMOBENDAN Y CICLODEXTRINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGE HEIM VETMEDICA GMBH

DOMICILIO

INGELHIEM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046047- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:29:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
VETMEDICA GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Martín A. FOLGER**
Eisenacher Strasse 18,
55218 Ingelheim am Rhein,
Alemania2. **Stefan LEHNER**
Sonnenberger Strasse 90,
65193 Wiesbaden,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/061879Fecha: 5 de noviembre de 2007Publicación Internacional No. WO 2008/055871 A1Fecha: 15 de mayo de 2008

6

Título (54)**PREPARACIÓN LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN COMPLEJO DE PIMOBENDAN Y
CICLODEXTRINA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 047/048

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

7 de noviembre de 2006

(31) Número de Solicitud

06123567.7

9

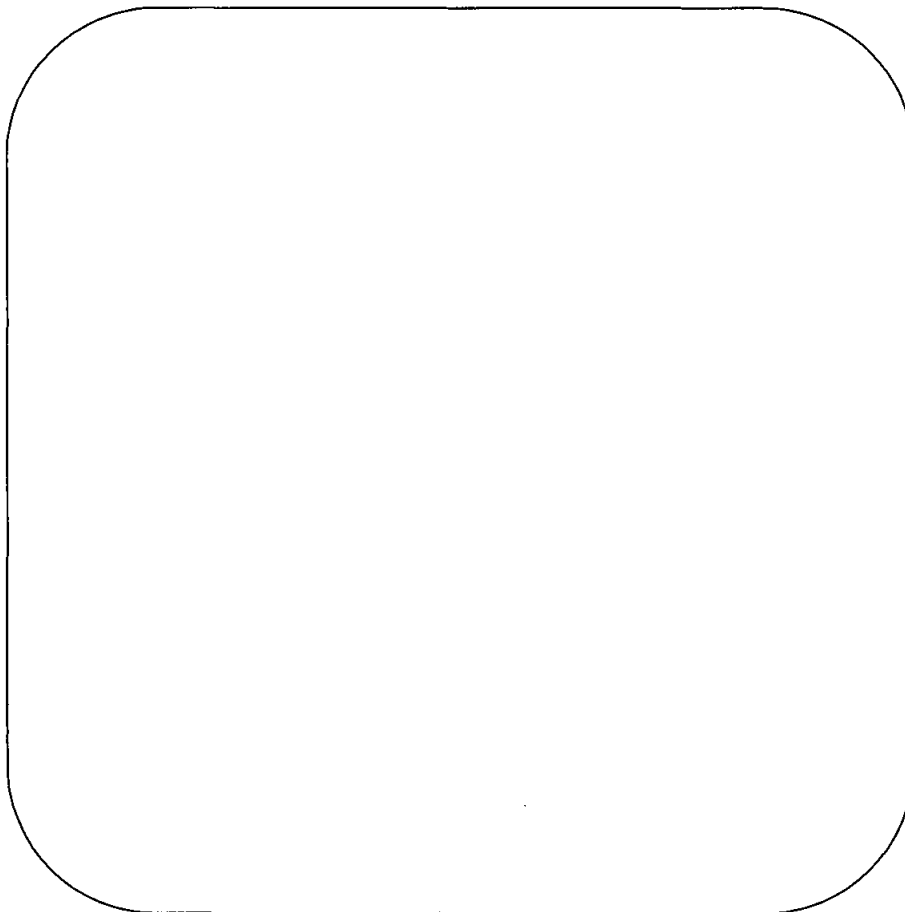
Comprobante de pago No.: 09-29,818**Fecha:** 20 de abril de 200909-23,10725 de marzo de 200909-27,578 y 09-27,57914 de abril de 2009

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$200.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:EMILIO FERRERO**FIRMA:**

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/055871 A1

Descripción:

Páginas 23 en el idioma original

Páginas 22 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
LA FASE INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen,
Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und
Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica
y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

4484

0569

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

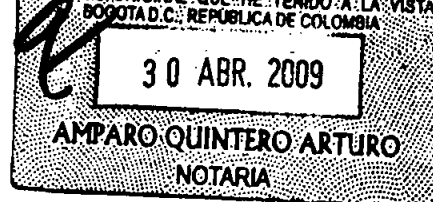
wohnhaft in / domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein**
Federal Republic of Germany

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

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

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Erfindungen, Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Handelsnamen, Marken, Werbeslogans, Handelsnamen, EL ORIGINAL BOEHRINGER VETMEDICA GMBH BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA



Weiter →

A la vuelta →

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.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüche verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Lösch-Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf-verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtliche Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen u. die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy August 2, 1996

Ingelheim am Rhein

In/en

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

ppa.

Unterschrift

Firma

Reinhold Fleschhut

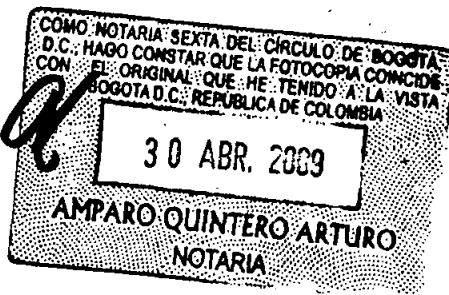
Dr. Dieter Laudien

Managing Director
LEGALIZACION

Director of Corporate Patent Department
BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.



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.

Umseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften von:

1. Herrn (Dr.) Reinhold F l e s c h h u t, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55218 Ingelheim, Am Mühlborn 16,
2. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

- mir vorgestellt durch die Sekretärin Frau Ingrid May, dienstansässig bei der Firma Boehringer Ingelheim GmbH, die sich durch Vorlage ihres Führerscheines ausgewiesen hat -

beglaubige ich hiermit.

Aufgrund meiner heutigen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen bescheinige ich hiermit:

Die Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein wurde am 12. Juni 1978 im Handelsregister unter HR B 1491 eingetragen und die Herren (Dr.) Reinhold Fleschhut und Dr. Dieter Laudien sind gemeinsam zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt.

Weiter bescheinige ich, daß die Gesellschaft ihren Sitz in Ingelheim am Rhein hat.

Gegenstand des Unternehmens ist die Entwicklung, die Herstellung und der Vertrieb von veterinärmedizinischen Präparaten und anderen Produkten zur Gesunderhaltung von Tieren.

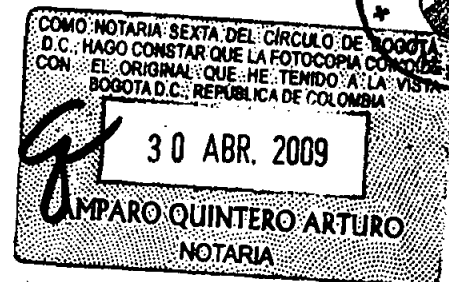
Ingelheim am Rhein, den 02. August 1996/hün



Notarassessor als amtlich bestellter Vertreter
des Notarassessors Dr. Peter Wirth als amtlich
bestelltem Notariatsverweser anstelle von
Notar Justizrat Prof. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Scholl als amtlich bestellter Vertreter 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 *100,-*)

JVKostO. v. 26.7.1957

BGBI. I S. 881

DM *ab-*

... 0. April 1996



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 131

El suscrito Cónsul General de Colombia

CERTIFICA:

Que el señor(a) **Dr. HAS PAUL TÜTTENBERG**, quién autética la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional de Mainz.-----

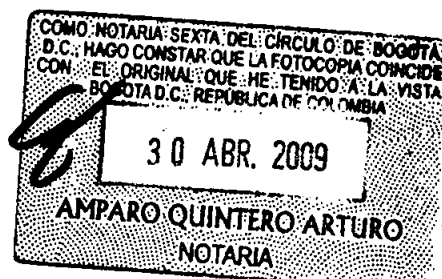
Que la firma **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH** está registrada en el Registro Mercantil del Juzgado Municipal 653 de Bingen / Rhein, bajo el **número HR B 1491** y que está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las Leyes de la República de Alemania.-----

Que el señor **Dr. DIETER LAUDIN** y el Señor **REINHOLD FLESCHHUT**, quién(es) firma(n) el presente documento tiene(n) facultad legal y 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, a 23 de agosto de 1996


RICARDO MOSQUERA MESA
Cónsul General de Colombia



Derechos para la Nación	US \$ 6.-	PAGADO
Fondo Rotatorio	US \$ 100.-	
Tasa Consular	US \$ 1,00 = DM 1.60 = DM 169.60	

HO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]
205408

AMB SET - *[Signature]*

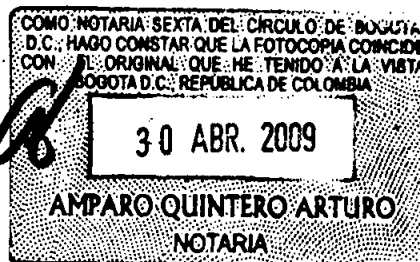
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COYA FIRMA APARECE
DOCUMENTO DESEMPEÑAN
LAS FUNCIONES INDICADAS



COYA FIRMA
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES

COYA
FIRMA



COYA
FIRMA
DOCUMENTO
LAS FUNCIONES

7

TRADUCCION OFICIAL No. 5446

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

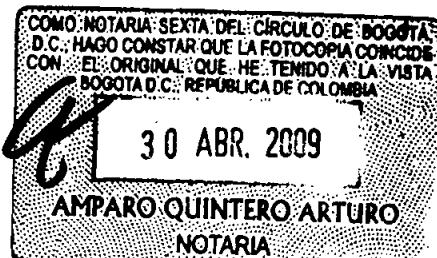
(A continuación de la representación y el poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, domiciliada en D-55216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

Legalización

Protocolo notarial No. 1656/96 V

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

1. Reinhold F l e s c h h u t, Dipl.Chem. domiciliado en 55218 Ingelheim, Am Mühlborn 16,
2. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,



8

-presentados por la secretaria señora Ingrid May, con domicilio comercial en la Boehringer Ingelheim GmbH, quien a su vez se identificó con su licencia de conducción-.

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen:

Que la firma Boehringer Vetmedica Ingelheim GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, fue inscrita bajo el No. HR B 1491 el 12 de junio de 1978 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Reinhold Fleschhut y Dr. Dieter Laudien, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad. Además certifico que el domicilio de la sociedad es Ingelheim am Rhein.

El objeto social es el desarrollo, producción y venta de preparados médico-veterinarios y otros productos para la salud animal.

Ingelheim am Rhein, 2 de agosto de 1996/hün

Fdo.: firma ilegible

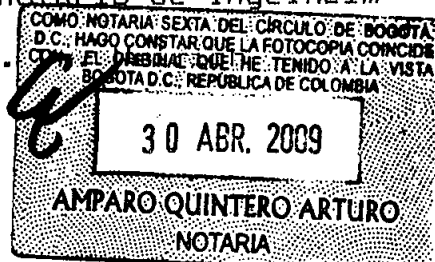
(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof.



9

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

910 E 1

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

Mainz, nueve de agosto de mil novecientos
noventa y seis

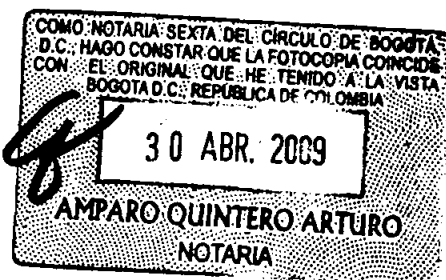
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

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



10

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Munich (Certificación) bajo el No. 131 del 23 de agosto de 1996, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 205408 del 6 de septiembre de 1996.

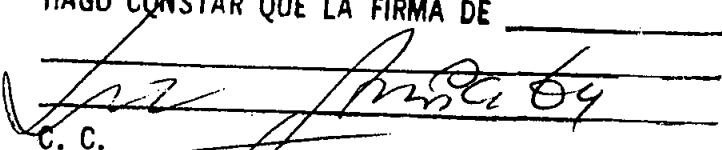
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 10 de septiembre de 1996.

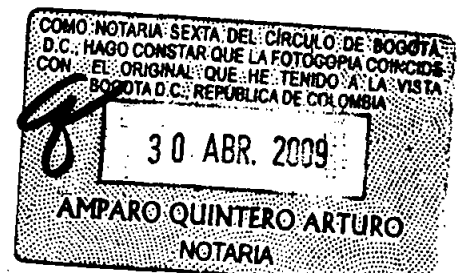
LUZ ARRIAS DE REYES
TRADUCTORA
Resolución No. 5 de 1996

COMO NOTARIO SEXTO DE SNTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE _____


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

16 SET. 1996

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

208896

208896

208896

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESENPEÑADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1976 SET 13 A 17:32

JEFE DE LEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
30 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

BOGOTA D.C. 30 ABR 2009

BOGOTA D.C. 30 ABR 2009

BOGOTA D.C. 30 ABR 2009

BOGOTA D.C. 30 ABR 2009

BOGOTA D.C. 30 ABR 2009

CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX 145479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 41, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (1) 2120100

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

Poder conferido el: 02-08-96

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

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

Señor Jefe,

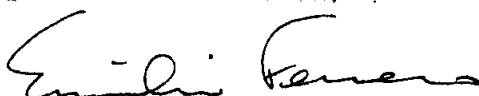


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

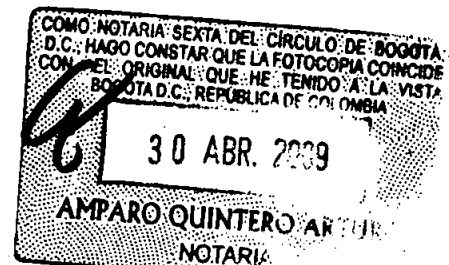
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

06 SET 1998

Ante Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron personalmente,

[Signature]

[Signature]

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

438019

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

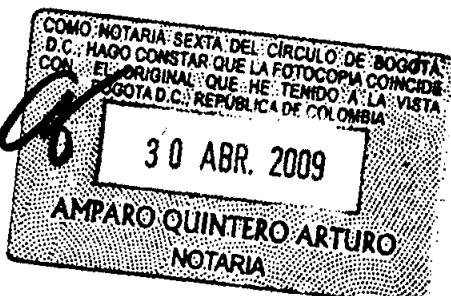
2877924

77622 7721924

diciendo que en Bogotá, y declaré(aron) que la(s) firma(s) que
se exhibió(aron) es(son) la(s) suya(s) y que
en consecuencia se hizo esta diligencia.

[Signature]

[Signature]



CAVELIER**374**

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Martin A. FOLGER**(2) Stefan LEHNER**

domiciliado(s) en

**(1) Eisenacher Str. 18, 55218 Ingelheim am Rhein,
Alemania****(2) Sonnenberger Str. 90, 65193 Wiesbaden,
Alemania**declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es)

de la invención:

*preparación líquida que comprende
un complejo de pimobendan y ciclodextrina*declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad**BOEHRINGER INGELHEIM****VETMEDICA GMBH**

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemaniadomiciliada en **Binger Strasse 173,****55216 Ingelheim am Rhein,****Alemania**todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.**ASSIGNMENT**

I (we), the undersigned

(1) Martin A. FOLGER**(2) Stefan LEHNER**

of

**(1) Eisenacher Str. 18, 55218 Ingelheim am Rhein,
Germany****(2) Sonnenberger Str. 90, 65193 Wiesbaden,
Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

**"LIQUID PREPARATION COMPRISING A COMPLEX OF
PIMOBENDAN AND CYCLODEXTRIN"**state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of**BOEHRINGER INGELHEIM****VETMEDICA GMBH**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germanydomiciled in **Binger Strasse 173,****55216 Ingelheim am Rhein,****Germany**all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

March 16, 2009

en/in

Ingelheim

por/by

Martin A. FOLGER

Firma/Signature

Martin A. Folger

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in

March 16, 2008

por/by **Stefan LEHNER**

Firma/Signature

Stefan Lehner

UR.Nr. 455/2009

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 16th day of March

200 9 before me, a Notary Public of

Ingelheim am Rhein

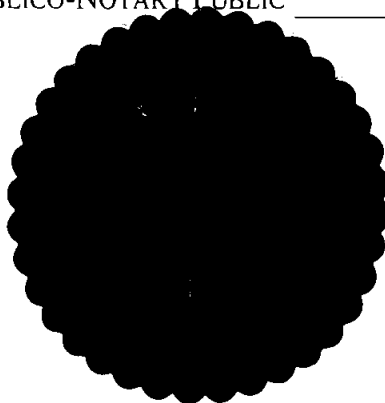
personally appeared Mr. Martin A. Folger and

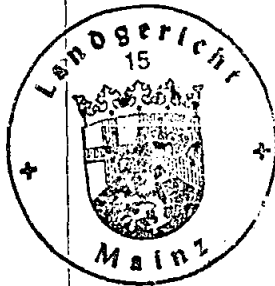
Mr. Stefan Lehner

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who ~~has~~(have) legal capacity to
execute it.

Stefan Lehner

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC





Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 50.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 33,00 €

Mainz, 16.03.09

Beyer
(Beyer)

Justizbeschäftigte

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Horst Heintskill

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim
am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 16.03.2009

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

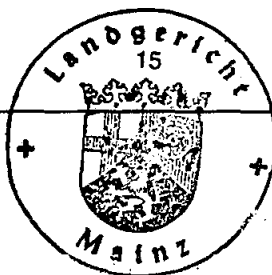
8. unter Nr. 358/2009

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

In Vertretung:

Dr. Harald Binz
(Dr. Harald Binz)
Vizepräsident



APOSTILLE**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. Country:
- This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

15

La presente traducción oficial No. 0037/09 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán, que acompaña al Protocolo Notarial No. 455/2009 en idioma inglés, en un DOCUMENTO DE CESIÓN.



Factura de gastos:

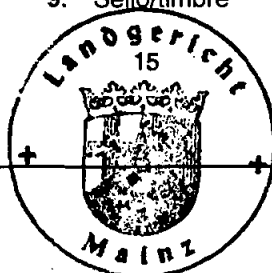
Tasa por impartir la legalización
Valor: 50.000,00 €
JVKostO¹ del. 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 33,00 €

Maguncia, 16.03.09

(Beyer)

Funcionaria de justicia

APOSTILLA	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	República Federal de Alemania
Este documento público	
2. está firmado por	Horst Heintskill
3. en su calidad de	Notario
4. lleva el sello de	Horst Heintskill - Notario in Ingelheim am Rhein
Certificado	
5. en	Maguncia
6. el	16 de marzo de 2009
7. por el	Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No.	358/2009
9. Sello/timbre	
10. Firma	
En representación:	
(Dr. Harald Binz)	
Vicepresidente	



SELLO: TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 3 de abril de 2009

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 May 2008 (15.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/055871 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 47/48 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/061879

(22) International Filing Date:
5 November 2007 (05.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06123567.7 7 November 2006 (07.11.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
(DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FOLGER, Martin**
A. [DE/DE]; Eisenacher Str. 18, 55218 Ingelheim Am
Rhein (DE). **LEHNER, Stefan** [DE/DE]; Sonnenberger
Str. 90, 65193 Wiesbaden (DE).

(74) Agent: **HAMMANN ET AL., Heinz**; c/o Boehringer In-
gelheim GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am
Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments



WO 2008/055871 A1

(54) Title: LIQUID PREPARATION COMPRISING A COMPLEX OF PIMOBENDAN AND CYCLODEXTRIN

(57) Abstract: The invention relates to novel liquid preparation comprising a substituted benzimidazol, preferably pimobendan as pharmaceutically active compound. In particular, the present invention relates to liquid preparation comprising an etherified cyclodextrin derivative, preferably in a concentration of about 20 to 70% (w/v) and 5 said substituted benzimidazol, preferably in a concentration of about 0.005 to 0.15 % (w/w).

LIQUID PREPARATION COMPRISING A COMPLEX OF PIMOBENDAN AND CYCLODEXTRIN

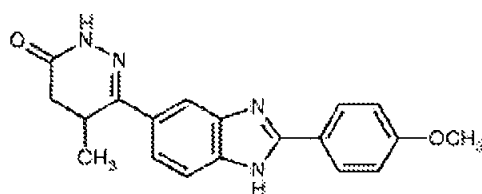
FIELD OF INVENTION

The invention relates to the field of medicine. In particular, the invention relates to novel liquid preparation comprising a substituted benzimidazol, preferably pimobendan as pharmaceutically active compound.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Pimobendan is a well-known compound for the treatment of congestive heart failure (CHF) originating for example from dilated cardiomyopathy (DCM) or decompensated endocardiosis (DCE) in animals, especially dogs (WO 2005/092343). Pimobendan is also approved as a drug product for cardiovascular treatment of humans.

Pimobendan (4,5-dihydro-6-[2-(4-methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-5-methyl-3(2H)-pyridazinone) is disclosed in EP B-008 391, herein incorporated by reference in its entirety, and having the formula:



As already was described in EP A-439 030 and WO 2005/08467, pimobendan drug substance is insoluble in water, 1 g substance is soluble in more than 10000 ml. At pH 7 the solubility of pimobendan is about 0.1 mg per 100 ml.

The substance is administered by the oral route twice daily. Yet no liquid preparation comprising pimobendan is available. In order to achieve an immediate onset of action for all the innovative indications mentioned above, an injectable solution for parenteral administration by the i.v. and/or s.c. route is obligatory. An aqueous formulation is required to administer a drug product by the i.v. / s.c. route to either humans or animals, formulations with a non-aqueous solvent are neither acceptable nor state of the art due to the risk of severe tolerance problems.

18

Solubility in aqueous solutions is depending on the pH. The solubility of pimobendan is significantly higher at pH 1 to 3, however, the chemical stability in solution is reduced so that a stable solution with a reasonable shelf-life cannot be achieved. In addition, the local tolerance of such a formulation is very poor. This is due to the fact that the target dose would require a drug concentration in solution which can only be achieved by a pH of about pH3 and lower. The required concentration in solution exceeds the solubility of pimobendan in water by a factor of about 250, a factor of 1 to 1000 might be the maximum required increase.

10 Certain etherified beta-cyclodextrin derivatives are known to improve solubility of sparingly soluble drugs (WO85/02767). However, in WO85/02767 only the use of etherified beta-cyclodextrin derivatives up to a concentration of 10 % is described. A molar ratio of drug to etherified beta-cyclodextrin derivative of 1:6 to 4:1 was thought.

15 The solubility of flubendazol within the above given ratio was only increased by a factor 30. However, those formulations are not suitable for the preparation of liquid preparations comprising pimobendan, or any other substituted benzimidazol in therapeutically effective amounts of up to 5 mg/ml, preferably of 0.5 to 3 mg/ml, even more preferably of 0.5 to 1.5 mg/ml. As mentioned above, at least pimobendan formulation comprising up to 1.5 mg/ml needs an increase in solubility at pH 7 by a factor of about 1000 to 1500.

25 The objective underlying the present invention was to provide liquid preparations comprising a substituted benzimidazol, preferably pimobendan as pharmaceutically active compound.

The objective underlying the present invention was to provide a pharmaceutically acceptable solution comprising a substituted benzimidazol, preferably pimobendan as pharmaceutically active compound.

30 Another objective underlying the present invention was to provide injectable solutions comprising a substituted benzimidazol, preferably pimobendan as pharmaceutically active compound.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

Description of the Figures

Figures 1 and 2 show the saturated solubility of pimobendan, a substituted benzimidazol in an aqueous solution comprising various concentrations of the etherified cyclodextrin derivative hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP β CD) at pH 3, 5, and 7.

Figure 3 shows the saturated solubility of pimobendan, a substituted benzimidazol in an aqueous solution comprising various 20 to 25 % (w/v) of the etherified cyclodextrin-derivative hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP β CD) dissolved in 10 mM phosphate buffer at pH 7.

Figure 4 shows the saturated solubility of pimobendan, a substituted benzimidazol in an aqueous solution comprising 24 % (w/v) of the etherified cyclodextrin-derivative hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP β CD) dissolved in 10 mM phosphate buffer and sodium chloride at pH 7.

Figure 5 shows the effect of autoclaving on the soluble formulation of pimobendan, a substituted benzimidazol.

Detailed Description of the Invention

Before the embodiments of the present invention it shall be noted that as used herein and in the appended claims, the singular forms "a", "an", and "the" include plural reference unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "a preparation" includes a plurality of such preparations, reference to the "carrier" is a reference to one or more carriers and equivalents thereof known to those skilled in the art, and so forth. Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meanings as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. All given ranges and values may vary by 1 to 5 % unless indicated otherwise or known otherwise by the person skilled in the art, therefore, the term "about" was omitted from the description. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in

the practice or testing of the present invention, the preferred methods, devices, and materials are now described. All publications mentioned herein are incorporated herein by reference for the purpose of describing and disclosing the substances, excipients, carriers, and methodologies as reported in the publications which might
5 be used in connection with the invention. Nothing herein is to be construed as an admission that the invention is not entitled to antedate such disclosure by virtue of prior invention.

The solution to the above technical problem is achieved by the description and the
10 embodiments characterized in the claims.

The present invention is based on the unexpected observation that a non-linear relationship exists between the rise in concentration of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP β CD), an etherified cyclodextrin derivative, and the increase in
15 solubility of pimobendan a structurally member of a substituted benzimidazol at a pH of about 5 or 7. Solutions containing a target concentration for pimobendan of about 0.5 to 1.5 mg/ml could be obtained by the use of HP β CD concentration of more than 15 %, preferably of about 20% (w/v) to up to 70% (w/v) of the final formulation. Figure 1 teaches, that based on such a non-linear relationship, a HP β CD concentration of
20 more than 20 (w/v) caused in a significant increased solubility of pimobendan, which is used in an exemplarily manner for a substituted benzimidazol. In general, by "(w/v)" as used herein is meant weight of substance per volume of the final preparation/formulation.

25 In addition, it was an unexpected observation that the solubility enhancement achieved by HP β CD did not decrease at an increasing pH. Solubility of pimobendan at low pH values was in principle higher than at higher pH values. This effect was already known from WO 2005/08467. This also was found for solutions comprising the etherified cyclodextrin derivative HP β CD (See Figure 1). However, this effect
30 surprisingly is reversed at pH 7.0. The solubility of pimobendan at pH 5 in the presence of HP β CD was significantly reduced as compared to pH 3. Contrary, at pH 7 the solubility of pimobendan in the presence of HP β CD is significantly higher than

that pH 5. The relationship between increasing HP β CD concentrations (by mass) and increase in saturated solubility of pimobendan was linear at pH 3, but non-linear at pH 7 (see Figure 1). The higher the concentration of HP β CD the higher the solubility of pimobendan. This non-linear effects allows an increase of solubility of more than
5 factor 1000, which is needed for the preparation of liquid preparation of pimobendan, or any other substituted benzimidazol comprising therapeutically effective amounts of those active ingredients.

Thus according to one aspect, the present invention relates to a liquid preparation
10 comprising an etherified cyclodextrin derivative and a substituted benzimidazol, wherein the etherified cyclodextrin derivative is selected from the group consisting of: alpha-, beta, and gamma-cyclodextrin ether.

The term "liquid preparation" as used herein, simply means that the majority of the
15 preparation is present in liquid form. The term "liquid preparation" as used herein, includes any form of an aqueous solution as well as any kind of suspension. If the liquid preparation is obtained in the form of a suspension, it is a dispersed system. By a "dispersed system" is meant, in general terms, a systems consisting of two or more phases in which one type of form (dispersed phase) is finely divided in the
20 other type of form (dispersion agent). By a "suspension" is meant, according to the invention, a mixture of solid particles in a liquid. Preferably, the liquid preparation according to the invention is an aqueous solution, more preferably a non-alcoholic aqueous solution. Even more preferably, those liquid preparations are aqueous solutions that are suitable as injectable solutions for i.v. and / or s.c. application in
25 animals. The term "aqueous solution" as used herein, simply means that the majority of the preparation is present in a dissolved form. The term non-alcoholic aqueous solutions as used herein means that preparation is present in a dissolved form but do not include alcoholic or other organic solvents.

Thus according to a further aspect, the present invention relates an aqueous
30 solutions comprising an etherified cyclodextrin derivative and a substituted benzimidazol, wherein the etherified cyclodextrin derivative is selected from the group consisting of: alpha-, beta, and gamma-cyclodextrin ether. Preferably, those

aqueous solutions are injectable solutions for i.v. and / or s.c. application in animals, or can be used for the preparation of injectable solutions for i.v. and / or s.c. application in animals.

- 5 The term etherified cyclodextrin derivatives as used herein includes but is not limited to alpha-, beta- or gamma-cyclodextrins. Preferably the etherified cyclodextrin derivatives as used herein means etherified beta-cyclodextrins, more preferably of the formula:

10 (beta-CD)-OR (formula I),

in which the residues R are hydroxyalkyl groups and part of the residues R may optionally be alkyl groups. A partially etherified beta-cyclodextrin of formula I is preferably used in which the residues R are hydroxyethyl, hydroxypropyl or
15 dihydroxypropyl groups. Optionally part of the residues R may for instance be methyl or -ethyl groups; the use of partially - methylated beta-cyclodextrin ethers with 7 to 14 methyl groups in the beta-cyclodextrin molecule as they are known from German Offenlegungsschrift 31 18 218 do not come under the present invention. Partial
ethers of beta-cyclodextrin comprising only alkyl groups (methyl, ethyl) may be
20 suitable in accordance with the invention if they have a low degree of substitution (as defined below) of 0.05 to 0.2.

Even more preferably, the etherified cyclodextrin derivative as used herein is hydroxyethyl-beta-cyclodextrin, hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, dihydroxypropyl-
25 beta-cyclodextrin.. Most preferably, the etherified cyclodextrin derivative as used herein is hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP β CD), for example as described in the European Pharmacopoeia (5th Edition 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, France, <http://www.pheur.org>). Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin
30 (HP β CD) of pharmaceutical grade is marketed for example under the Trademark Kleptose® HP and can be ordered from Roquette, France.

Beta-cyclodextrin is a compound with ring structure consisting of 7 anhydro glucose units; it is also referred to as cycloheptaamylose. Each of the 7 glucose rings contains in 2-,3-, and 6-position three hydroxy groups which may be etherified. In the partially etherified β -cyclodextrin derivatives used according to the invention only part of these hydroxy groups is etherified with hydroxyalkyl groups and optionally further with alkyl groups. When etherifying with hydroxy alkyl groups which can be carried out by reaction with the corresponding alkylene oxides, the degree of substitution is stated as molar substitution (MS), viz. in mole alkylene oxide per anhydroglucose unit, compare U.S. Patent 3,459,731, column 4. In the hydroxyalkyl ethers of beta-cyclodextrin used in accordance with the invention the molar substitution is between 0.05 and 10, preferably between 0.2 and 2. Particularly preferred is a molar substitution of about 0.40 to about 1.50. The etherification with alkyl groups may be stated directly as degree of-substitution (DS) per glucose unit which as stated above - is 3 for complete substitution. Partially etherified beta-cyclodextrins are used within the invention which comprise besides hydroxyalkyl groups also alkyl groups, especially a methyl or ethyl groups, up to a degree of substitution of 0.05 to 2.0, preferably 0.2 to 1.5. Most preferably the degree of substitution with alkylgroups is between about 0.5 and about 1.2.

Thus, according to a further aspect, the present invention relates to liquid preparations as described above, comprising an etherified cyclodextrin derivative and a substituted benzimidazol, wherein the etherified cyclodextrin derivative is etherified beta-cyclodextrin. Preferably, that etherified beta-cyclodextrin is hydroxyethyl-beta-cyclodextrin, hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, or dihydroxypropyl-beta-cyclodextrin. Even more preferably, that etherified beta-cyclodextrin is hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP β CD), for example as described in the European Pharmacopoeia (5th Edition 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, France, <http://www.pheur.org>). Most preferably, that etherified beta-cyclodextrin is Kleptose® HP (Roquette, France).

The term "substituted benzamidazol" as used herein means, but is not limited to thiabendazol, fuberidazol, oxibendazol, parabendazol, cambendazol, mebendazol,

fenbendazol, flubendazol, albendazol, oxfendazol, nocodazol, astemisol and pimobendan, pharmaceutical acceptable salts, derivatives, metabolites or pro-drugs thereof. Preferably, the term substituted benzimidazol as used herein means pimobendan, or any pharmaceutical acceptable salts, derivatives, metabolites or pro-drugs thereof. Pimobendan as such is described *supra*.

Thus, according to a further aspect, the present invention relates to liquid preparations as described above, comprising an etherified cyclodextrin derivative and a substituted benzimidazol, wherein:

10

a) the etherified cyclodextrin derivative is etherified beta-cyclodextrin, preferably, hydroxyethyl-beta-cyclodextrin, hydroxypropyl-beta-cyclodextrin, or dihydroxypropyl-beta-cyclodextrin, even more preferably hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP β CD), and most preferably, Kleptose® HP (Roquette, France); and

15

b) the substituted benzimidazol is thiabendazol, fuberidazol, oxibendazol, parbendazol, cambendazol, mebendazol, fenbendazol, flubendazol, albendazol, oxfendazol, nocodazol, astemisol or pimobendan, pharmaceutical acceptable salts, derivatives, metabolites or pro-drugs thereof, preferably pimobendan as described *supra* or any pharmaceutical acceptable salt, derivative, metabolite or pro-drug thereof.

20

The amount of etherified cyclodextrin that is needed for the liquid preparation depends on the pH of the final liquid preparation, the substituted benzimidazol and the portion that is used. However, it was surprisingly found, that the use of about 15 – 70% (w/v) of etherified cyclodextrin derivative, preferably HP β CD in the final preparation is appropriate to dissolve an therapeutically effective amount of any of the substituted benzimidazol described above. In particular, it is shown, that the use of about 15 – 70% (w/v) of etherified cyclodextrin derivatives as described above, preferably of HP β CD in the final preparation is appropriate to dissolve an therapeutically effective amount pimobendan. Thus, according to a further aspect, any of the final liquid preparation as described herein, comprises about 15 to 70% (w/v) etherified cyclodextrin derivative, preferably HP β CD. Preferably the portion of

25

30

etherified cyclodextrin derivative, preferably of HP β CD; of the final liquid preparation is 20 – 50% (w/v), even preferably 20 – 40%, even more preferably 20 – 30% (w/v), even more preferably 22 – 28%, even more preferably 23 – 27% (w/v), even more preferably 24 – 26% (w/v), for example the portion of the final preparation is 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 % (w/v) or any fraction thereof.

- 10 The portion of the substituted benzimidazol of the liquid preparation as described herein is as a rule between 0.005 and 0.15 % (w/v); preferably between 0.01 and 0.15% (w/w), further preferred between 0.05 and 0.15 % (w/w), and even further preferred between 0.075 and 0.10 % (w/w). Consequently, the portion is, for example, 0.001, 0.002, 0.003 ... 0.008, 0.009, etc.; 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, ... 0.08 0.09 etc.; 0.10, 0.11, 0.12 ... 0.14, 0.15% (w/v). Preferably, the substituted benzimidazol is anyone of those described herein, preferably pimobendan.

Thus according to further aspect, the present invention relates to a liquid preparation comprising an etherified cyclodextrin derivative, and a substituted benzimidazol as described above, preferably HP β CD and pimobendan, wherein that liquid preparation comprises:

- a) about 15 to 70% (w/v), preferably 20 – 50% (w/v), even preferably 20 – 40%, even more preferably 20 – 30% (w/v), even more preferably 22 – 28%, even more preferably 23 – 27% (w/v), most preferably 24 – 26% (w/v) of such etherified cyclodextrin derivative, preferably of HP β CD; and
- b) between 0.005 and 0.15 % (w/v), preferably between 0.01 and 0.15% (w/w), further preferred between 0.05 and 0.15 % (w/w), and even further preferred between 0.075 and 0.1 % (w/w) of a substituted benzimidazol as described herein, preferably of pimobendan.

The general therapeutic effective target dose, in particular for the treatment of acute CHF, but also for any other therapeutic use as described herein is about 0.05 to 0.5

26

mg pimobendan per kg body weight of the animal, preferably about 0.1 to 0.3 mg
pimobendan per kg body weight of the animal, even more preferably about 0.15 mg
pimobendan per kg body weight of the animal. The target concentration of
pimobendan in the drug product should be set to 0.75 mg / ml allowing the
5 administration of safe and even injection volumes. E.g. a dog with a weight of 10 kg
would receive exactly a dose of 2 ml containing 1.5 mg of pimobendan. Thus
according to a further aspect, the present invention relates to a liquid preparation,
preferably an aqueous solutions for injection, comprising an etherified cyclodextrin
derivative as described above, preferably HP β CD and 0.75 mg/ml (0.075 % (w/v))
10 pimobendan. More preferably, the portion of etherified cyclodextrin derivative in that
liquid preparation comprises about 15 to 70% (w/v), preferably 20 – 50% (w/v), even
preferably 20 – 40% (w/v), even more preferably 20 – 30% (w/v), even more
preferably 22 – 28% (w/v), even more preferably 23 – 27% (w/v), most preferably 24
– 26% (w/v) of such etherified cyclodextrin derivative. Most preferred is a liquid
15 preparation, preferably an aqueous solutions for injection, that comprises 0.75 mg/ml
(0.075 % (w/v)) pimobendan and about 15 to 70% (w/v), preferably 20 – 50% (w/v),
even preferably 20 – 40% (w/v), even more preferably 20 – 30% (w/v), even more
preferably 22 – 28% (w/v), even more preferably 23 – 27% (w/v), most preferably 24
– 26% (w/v) HP β CD of the final formulation.

20 The liquid preparations are tolerable to the addition of buffers, antioxidants such as
sodium edetate, isotonic agents such as sodium chloride, and are suitable as single-
use injectable solutions for i.v. and / or s.c. application in animals, especially dogs.
Preservatives can be added, too. Thus, according to a further aspect, the present
25 invention relates to any of the above mentioned liquid preparations, preferably to
aqueous solutions for injection, that comprise an etherified cyclodextrin derivative as
described herein, preferably HP β CD, and a substituted benzimidazol as described
herein, preferably pimobendan, wherein such preparation further comprises
pharmaceutical acceptable excipients, and/or salts.

30 Purely by way of example, the excipients in a standard liquid preparation, in
particular in a solution for injection according to the present invention might be
meglumine, macrogol, poloxamer 188, parabens and glycine. The formulations

according to the invention may contain complexing agents as other ingredients. By complexing agents are meant within the scope of the present invention molecules which are capable of entering into complex bonds. Preferably, these compounds should have the effect of complexing cations, most preferably metal cations. The formulations according to the invention preferably contain edetic acid (EDTA) or one of the known salts thereof, e.g. sodium EDTA or disodium EDTA dihydrate (sodium edetate), as complexing agent. Preferably, sodium edetate is used, optionally in the form of its hydrates, more preferably in the form of its dihydrate. If complexing agents are used within the formulations according to the invention, their content is preferably in the range from 1 to 20 mg per 10 ml, more preferably in the range from 2 to 10 mg per 10 ml of the formulation according to the invention. Preferably, the formulations according to the invention contain a complexing agent in an amount of about 5 mg per 10 ml of the formulation according to the invention. Of course, other excipients known to the skilled man may also be used.

Thus, according to a further aspect, the present invention relates to any of the above mentioned liquid preparations, preferably to aqueous solutions for injection, that comprise an etherified cyclodextrin derivative as described herein, preferably HP β CD, and a substituted benzimidazol as described herein, preferably pimobendan, wherein such preparation further contains one or more suitable preservative(s), preferably selected from the group consisting of meglumin, macrogol, parabens and EDTA.

In the case of the salts these are, for example, inorganic salts such as chloride, sulfate, phosphate, diphosphate, bromide and / or nitrate salts. Furthermore, the powders according to the invention may also contain organic salts such as malate, maleate, fumarate, tartrate, succinate, ethylsuccinate, citrate, acetate, lactate, methansulfonate, benzoate, ascorbate, para-toluensulfonate, palmoate, salicylate, stearate, estolate, gluceptate or lactobionate salts, for example. At the same time, corresponding salts may contain pharmaceutically acceptable cations such as sodium, potassium, calcium, aluminum; ammonium, for example.

28

However, it is shown by the present invention, that the salt might reduce the solubility of pimobendan in the presence of fix amount of HP β CD. There are two ways to overcome this problem. The first option is to further increase the concentration of HP β CD. The other way is to keep restrict the amount of salts. It was shown, that after

5 addition of phosphates resulting in an osmolality of about 300 mOsm/Kg the solubility of pimobendan in an exemplarily manner was not affected. Thus, according to a further aspect, the present invention relates to any of the above mentioned liquid preparations, preferably to aqueous solutions for injection, that comprise an etherified cyclodextrin derivative as described herein, preferably HP β CD, and a substituted

10 benzimidazol as described herein, preferably pimobendan, wherein such liquid preparation contains an osmolality of about 250 to 350 mOsm/Kg, preferably of about 270 to 320 mOsm/Kg, even more preferably of about 280 to 300 mOsm/Kg. A person skilled in the art is able to adjust the osmolality of any of such liquid preparations to the above mentioned ranges by means well known in the art. For example, a liquid

15 preparation that comprises about 24 % (w/v) HP β CD and 0.75 mg/ml pimobendan may contain 10 mM of an alkali phosphate, preferably of sodium phosphate to adjust the osmolality of the final liquid preparation to about 290 to 300 mOsm/kg.

The pH of the liquid preparation according to the invention is preferably between 5.5

20 and 8.5. In particular, in case of an injectable solution, the pH is preferably between 6.5 and 7.5. Preferred buffer systems that can be used to adjust the pH to 6.5 to 7.5 are, for example, phosphate, acetate and citrate buffer systems. Preparations of any of those buffer systems are described for example in the European Pharmacopoeia (5th Edition 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM),

25 European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, France, <http://www.pheur.org>). Thus, according to a further aspect, the present invention relates to any of the above mentioned liquid preparations, preferably to aqueous solutions for injection, that comprise an etherified cyclodextrin derivative as described herein, preferably HP β CD, and a substituted benzimidazol as described herein,

30 preferably pimobendan, wherein such liquid preparation is adjusted to pH 5.5 to 8.5, preferably to pH 6.5 to 7.5 in case of an injectable solution.

As described above, a preferred embodiment of the present invention relates to an injectable solution adjusted to pH 6 to 7.5, that comprise an etherified cyclodextrin derivative as described herein, preferably HP β CD, and a substituted benzimidazol as described herein, preferably pimobendan. In such case, the preparation of an isotonic solution would further be preferred.

In order to achieve an immediate onset of action of the substituted benzimidazol, preferably of pimobendan for all suitable indications, an injectable solution for parenteral administration by the i.v. and/or s.c. route is obligatory. An aqueous formulation is required to administer a drug product by the i.v. / s.c. route to either humans or animals, formulations with a non-aqueous solvent are neither acceptable nor state of the art due to the risk of severe tolerance problems.

Thus according to a further aspect, the current invention relates to an injectable solution, i.e. for parenteral administration by the i.v. and/or s.c. route, comprising any of the liquid preparation as described above. It might be useful to administer the drug continuously over a defined period of time and not in a one-shot application. In such case, administration of an aqueous solution comprising the substituted benimidazol, preferably pimobendan by infusion is advantageous. Thus according to a further aspect, the current invention relates to an injectable solution for infusion, comprising any of the liquid preparation as described above.

A solution is absolutely necessary for i.v. administration, suspended particles bear a high risk of emboli and have to be excluded. Ready-to-use solutions are preferred compared to lyophilised products which have to be reconstituted by adding a diluent / solvent before administration. The reconstitution of a drug product to be administered will add several minutes to the treatment which has to be avoided in a life-threatening situation as this. In addition local tolerance will depend on the isotonicity and pH range of the formulation. A pH in the neutral range of about pH 7 is usually preferred, the higher the actual pH deviates from this target the more likely the risk of not acceptable local tolerance.

Thus, according to a further aspect, the invention relates to any of the liquid preparations described herein and comprising an etherified cyclodextrin derivative as described herein, preferably HP β CD and a substituted benzimidazol as described herein, preferably pimobendan, wherein the liquid solution is a Ready-to use solution.

- 5 The Ready-to-use solution is in general adjusted to a pH of about 6.5 to 7.5, preferably of about 6.8 to 7.2, even more preferred of about 7.0. Moreover, that Ready-to-use solution is also adjusted to an osmolality of about 250 to 350 mOsm/Kg, preferably of about 270 to 320 mOsm/Kg, even more preferably of about 280 to 300 mOsm/Kg. It was surprisingly found, that the addition of some salts
- 10 resulting in about 300 mOsm/Kg significantly reduce the solubility of the substituted benzimidazol, in particular of pimobendan. However, it is in the knowledge of a person skilled in the art to slightly increase the osmolality of that Read-to-use solution to about 300 mOsm/Kg, e.g. to about 305 to 310 mOsm/Kg, that an appropriate solubility of the substituted benzimidazol, in particular of pimobendan is ensured.

15

According to a further aspect, the present invention relates to a liquid preparation as described supra, wherein the preparation comprises about i) 20 to 30% (w/w) of a HP β CD; ii) 0.005 to 0.15 % (w/w) pimobendan, a pharmaceutical acceptable salt, derivative, metabolite or pro-drug thereof; and optional iii) 0.025 to 0.075% (w/w) of

20 stabilizer preferably EDTA; and wherein the pH of the liquid preparation is adjusted to about 6.5 to 7.5 and the osmolality is about 280 to 300 mOsm/Kg.

According to a further aspect, the present invention also relates to a manufacturing process for the production of any of the liquid preparation as described herein. In the

25 knowledge of the specific formulation of any of the above described liquid formulation, those formulations can be prepared according to stand procedures known to a person skilled in the art. That process comprises the steps:

- a) Dissolving the etherified cyclodextrin derivative in a solvent;
- 30 b) Adding the substituted benzimidazol to the solution obtained in step (a); and
- c) Admixing the mixture obtained in step (b) to obtain the liquid preparation in the form of an aqueous solution.

Preferably, that etherified cyclodextrin derivative is HP β CD. Moreover, the solvent preferably is water for injection.

According to more preferred embodiment that manufacturing process comprises the

5 steps:

- a) Weight the etherified cyclodextrin, preferably HP β CD into the manufacturing container;
- b) Add water to approximately 40 to 80% of the final volume;
- 10 c) Mix until the etherified cyclodextrin dissolves using magnetic stirred or paddle stirrer;
- d) Add any buffer component(s) , transfer with water and mix until dissolved;
- e) Check pH to ensure that it is close to the set-point. Adjust with sodium hydroxide or hydrochloric acid if required;
- 15 f) Add the substituted benzimidazol, preferably pimobendan, transfer with water and mix until dissolved;
- g) Make to volume with water;

According to a even more preferred aspect, the manufacturing process comprises

20 the steps:

- h) Filter the liquid preparation of step g) and dispense into vials;
- i) Autoclave the vials, preferably for 30 min at 121 °C.

According to a further aspect, the present invention relates to the use of any of the

25 liquid preparation as described herein as a medicament. Preferably that medicament is a veterinary medicament. Even more preferred, that medicament is a solution for injection. That solution for injection is, according to a further aspect an infusion solution.

30 As described *supra*, there is an unmet need in the field of medicine regarding the treatment of acute congestive heart failure (acute CHF) in animals and humans, and especially in dogs. Thus, the liquid preparation as provided herewith can be used in human and veterinary medicine, preferably in veterinary medicine. No product is

licensed in veterinary medicine for this indication so far. So the treatment of acute CHF in a life-threatening situation would be an important innovation allowing to save the animal's life in an acute crisis situation. Due to an immediate onset of action, the rapid visual change of the animal's status would allow both the veterinarian and the animal owner to evaluate the success of the measures taken to overcome the situation. Additionally, this way of treatment would be a therapy option in cases where oral treatment is not possible. Peri-operative administration to maintain cardiovascular function and/or renal perfusion during anaesthesia as well as treatment of shock and/or gastric dilation volvulus situations are other potential indications for a pimobendan formulation with an immediate onset.

Thus, according to a further embodiment, the present invention also relates the use of any of the liquid preparation comprising pimobendan described herein for preparing a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of diseases in a subject in need of such treatment, selected from among the indications: congestive heart failure (CHF), acute CHF, decompensated endocardiosis (DCE), dilated cardiomyopathy (DCM), asymptomatic (occult) CHF, asymptomatic DCM, maintenance of cardiovascular function and/or renal perfusion during anaesthesia, shock, gastric dilation, volvulus, myocardial and renal ischemia. As described *supra*, the general therapeutically effective amount of pimobendan is about 0.05 to 0.5 mg pimobendan per kg body weight of the animal and application, preferably about 0.1 to 0.3 mg pimobendan per kg body weight of the animal and application, even more preferably about 0.15 mg pimobendan per kg body weight of the animal. Preferably, one dose is to be administered per day.

According to a further aspect, the present invention also relates to method of treatment and/or prevention of diseases, wherein cardiotonic, hypotensive, anti-inflammatory and anti-thrombotic substances have a therapeutic benefit comprising the step: administering to such subject in need of such treatment a therapeutically effective amount of any of the liquid preparations as described herein. Preferably, the liquid preparation is administered to a therapeutically effective amount of about 0.05 to 0.5 mg pimobendan per kg body weight of the animal and application, preferably about 0.1 to 0.3 mg pimobendan per kg body weight of the animal and

application, even more preferably about 0.15 mg pimobendan per kg body weight of the animal. Preferably, one dose is to be administered per day.

As mentioned above, pimobendan is a well established medicament in the treatment of congestive heart failure (CHF), decompensated endocardiosis (DCE), dilated cardiomyopathy (DCM), asymptomatic (occult) CHF, asymptomatic DCM, among others. Thus according to a further aspect, the present invention directly relates to a method of treatment and/or prevention a subject suffering on or having a congestive heart failure (CHF), decompensated endocardiosis (DCE), dilated cardiomyopathy (DCM), asymptomatic (occult) CHF, asymptomatic DCM, myocardial and renal ischemia, shock, comprising the step: administering to said subject in need thereof any of the liquid preparations described herein and comprising a therapeutically effective amount of pimobendan. In particular, the therapeutically effective amount for the treatment of CHF is about 0.05 to 0.5 mg pimobendan per kg body weight of the animal and application, preferably about 0.1 to 0.3 mg pimobendan per kg body weight of the animal and application, even more preferably about 0.15 mg pimobendan per kg body weight of the animal and application. Preferably, one dose is to be administered per day. Such a treatment is also advantageous in the case of maintenance of cardiovascular function and/or renal perfusion during anaesthesia, shock, gastric dilation or volvulus, for examples caused by surgery, especially gastrointestinal surgery as well as trauma.

The subject in need of any such treatment mentioned above is a mammal, preferably a human or an animal. The term animal as used herein includes but is not limited to companion animals such as dogs, cats, guinea pigs, hamsters, horses, cattle, goats, sheep or the like. Preferably, the subject in need of such treatment is a dog, horse or cat, most preferably a dog. However, such animal in need of such treatment also includes zoo animals such as monkeys, elephants, giraffes and other ungulates, bears, mice and other small mammals.

The present invention furthermore relates to a kit of parts, that comprises

- a) a container with a liquid preparation, preferably an injectable solution, according to the present invention as described herein,

- b) and a package leaflet including the information that the liquid preparation, preferably the injectable solution, according to the present invention is to be used, preferably via injection (s.c. or i.v.), for the prevention and/or treatment of congestive heart failure in a subject in need of such prevention or treatment, preferably in a mammal as defined above.

In case of the treatment of an animal, that package leaflet preferably includes the information that the pimobendan is to be used at a dose as described *supra*, preferably of about 0.15 mg per kg body weight and application. Preferably, one dose is to be administered per day. More preferably, the package-leaflet includes the specific indication as described above.

According to a further aspect, the container comprises 2 ml, 5 ml, 10 ml, 50 ml, or 250 ml of the liquid preparation. Preferably the container comprises 3.75, 7.5 or 37.5 mg pimobendan.

EXAMPLES

The following examples serve to further illustrate the present invention; but the same should not be construed as a limitation of the scope of the invention disclosed herein.

Example: 1

Solubility of pimobendan in the presence of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP β CD) at different pH values

The solubility of pimobendan, a substituted benzimidazol, was tested at various concentrations of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP β CD) and at pH 3, 5 and 7. Kleptose® HP (Roquette, France) was used as HP β CD of pharmaceutical grade. Saturated solubility of pimobendan was investigated at 10 to 40% (w/v) of HP β CD at pH 3, 5, and 7. The solutions were buffered with a sodium phosphate solution. The sample solutions were prepared using the following method:

35

- 19 -

- a) Approximately 3 ml of the solution under test was placed in a 7 ml glass vial with a magnetic stirring bar.
- b) The pH was adjusted with hydrochloric acid
- c) An excess of pimobendan was added. The sample was placed in an ultrasonic bath and sonicated for 5 min. to ensure an excess of pimobendan was present and more added if required;
- d) The samples were placed in a water bath at 25°C and stirred for at least 16 hours.
- e) The samples were filtered using 0.2 µm PVDF syringe filter.
- f) The samples were assayed by HPLC.

The results are shown in Figure 1 and 2. It was surprisingly found that due to a non-linear relationship between the rise in concentration of HPβCD and the increase in solubility of pimobendan both at a pH of about 5 or 7, solutions containing the target concentration for pimobendan could be obtained by the use of (HPβCD) concentration of more than 15 % (see Figure 1). In addition, it was an unexpected observation that the solubility enhancement achieved by HPβCD did not increase with decreasing pH, but that at pH 7 the solubility at a certain HPβCD concentration was lower at pH 7 than at pH 3, but higher than at pH 5. The relationship between increase of HPβCD concentration (by mass) and increase in saturated solubility of pimobendan was linear at pH 3, but non-linear at pH 5 and pH 7 (see Figure 2).

Example: 2

Formulation Development

25

1. Level of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPβCD)

Saturated solubility of pimobendan was investigated at 20 to 25% (w/v) of HPβCD in 10 mM phosphate buffer pH 7.0. The study was carried out on three different batches of HPβCD and each solution tested in duplicate (see Figure 3). The solutions were prepared using the following method:

30

- a) Approximately 3 ml of the solution under test was placed in a 7 ml glass vial with a magnetic stirring bar.

- 3b
- b) An excess of pimobendan was added. The sample was placed in an ultrasonic bath and sonicated for 5 min. to ensure an excess of pimobendan was present and more added if required.
 - c) The samples were placed in a water bath at 25°C and stirred for at least 16 hours.
 - d) The samples were filtered using 0.2 µm PVDF syringe filter.
 - e) The samples were assayed by HPLC.

A level of 22 to 24% (w/v) HPβCD was chosen for the formulations comprising 0.5, 0.75 and 1.0 mg/ml pimobendan.

2. Osmolality:

An isotonic solution was required for the formulation. The formulation with 24% (w/v) HPβCD and 10 mM phosphate buffer had an osmolality of 287 mOsm/Kg. Sodium chloride was added to increase the osmolality to 303 mOsm/Kg. Saturated solubility of pimobendan 0.75 mg/ml at 24% (w/v) HPβCD were investigated and results were compared with those formulations that were not supplemented with sodium chloride. Results are shown in Figure 4. The amount of soluble pimobendan dramatically decrease from about 1.23 mg/ml to about 0.71 mg/ml.

3. Physical Stability:

A sample of the final formulation comprising 24% (w/v) HPβCD, 0.75 mg/ml pimobendan, 10 mM phosphate buffer, pH 7.0 was filtered through a 0.2 µm syringe PVDF filter into two screw cap glass vials. One vial was stored at room temperature and the other at 5°C. Samples were assessed initially, after one and after two weeks for changes in appearance and sign of precipitation. No changes in appearance and no sign of precipitation were observed.

3. Filter studies and Autoclaving studies:

A) A sample of the final formulation comprising 24% (w/v) HPβCD, 0.75 mg/ml pimobendan, 10 mM phosphate buffer, pH 7.0 was filtered through three different filters (Fluorodyne® 0.2 µm (Pall); Durapore®, 0.22 µm (Millipore) and Supor® 0.2 µm (Pall)). For each experiment, 30 ml of the test solution was placed in a 50 ml

37

syringe and then forced through an in-line holder housing a 47 mm membrane of each type. Filtrate samples were collected at sampling points 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 and 25 ml and analyzed to its pimobendan content. No change in the pimobendan content was measured for each filter system.

5

B) A sample of the final formulation comprising 24% (w/v) HPβCD, 0.75 mg/ml pimobendan, 10 mM phosphate buffer, pH 7.0 was filtered through a 0,2 μm syringe PVDF filter and the filtrate was autoclaved at 121°C for 30 min. The results are shown in Figure 5. Only a small amount of degradation was observed when the formulation was autoclaved. The level was very low and indicates that the formulation can be autoclaved.

10

Example: 3

Manufacturing process

15 The manufacturing process for the preparation of final formulation comprising HPβCD and pimobendan, is:

- a) Weight the HPβCD into the manufacturing container;
- b) Add water to approximately 60% of the final volume;
- c) Mix until HPβCD dissolves using magnetic stirred or paddle stirrer;
- 20 d) Add the buffer components, transfer with water and mix until dissolved;
- e) Check pH to ensure that it is close to pH 7.0. Adjust with sodium hydroxide or hydrochloric acid if required;
- f) Add pimobendan, transfer with water and mix until dissolved;
- g) Make to volume with water;
- 25 h) Filter the solution and dispense into vials;
- i) Autoclave the vials for 30 min at 121 °C.

Example: 4

Liquid preparations

30

A)

	mg / 10 ml
--	------------

Material	Formulation # 1	Formulation # 2
Pimobendan	10	7.5
Kleptose HP (HPβCD)	3000.0	3000.0
Citric acid monohydrate	200.0	200.0
NaOH 0.1N	q.s. ad pH 6.0	q.s. ad pH 6.0
Disodium edetate	5.0	5.0
Water for injection	q.s. to 10 ml	q.s. to 10 ml

B)

	mg / 10 ml	
Material	Formulation # 1	Formulation # 2
Pimobendan	10	7.5
Kleptose HP (HPβCD)	2600.0	2400.0
Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate	0.1343	0.1343
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate	0.0975	0.0975
Water for injection	q.s. to 10 ml	q.s. to 10 ml

c)

	mg / 10 ml	
Material	Formulation # 1	Formulation # 2
Pimobendan	10	7.5
Kleptose HP (HPβCD)	2600.0	2400.0
Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate	0.1343	0.1343
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate	0.0975	0.0975
Disodium edetate	5.0	5.0
Water for injection	q.s. to 10 ml	q.s. to 10 ml

5

D)

	mg / 10 ml	
Material	Formulation # 1	Formulation # 2
Pimobendan	10.0	7.5
Kleptose HP (HPβCD)	3300.0	3000.0
Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate	17.6	17.6
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate	8.0	8.0
Methyl paraben	20.0	10.0
Propyl paraben	5.0	5.0
Disodium edetate	5.0	5.0
Water for injection	q.s. to 10 ml	q.s. to 10 ml

E)

	mg / 10 ml	
Material	Formulation # 1	Formulation # 2
Pimobendan	10	7.5
Kleptose HP (HPβCD)	2500.0	2300.0
Disodium hydrogen phosphate dodecahydrate	17.6	17.6
Sodium dihydrogen phosphate dehydrate	8.0	8.0
Disodium edetate	5.0	5.0
Water for injection	q.s. to 10 ml	q.s. to 10 ml

CLAIMS:

1. A liquid preparation comprising an etherified cyclodextrin derivative and a substituted benzimidazol, wherein the etherified cyclodextrin derivative is selected from the group consisting of: alpha-, beta, and gamma-cyclodextrin ether.
5
2. The liquid preparation according to claim 1, wherein the etherified cyclodextrin derivative is hydroxypropyl-beta-cyclodextrin.
10
3. The liquid preparation according to claim 1 or 2, wherein the substituted benzimidazol is pimobendan, a pharmaceutical acceptable salt, derivative, metabolite or pro-drug thereof.
- 15 4. The liquid preparation according to anyone of claims 1 to 3, wherein the portion of the etherified cyclodextrin derivative contains about 15 to 70% (w/v).
5. The liquid preparation according to claim 4, wherein the portion of the etherified cyclodextrin derivative contains about 20 to 30% (w/v).
20
6. The liquid preparation according to anyone of claims 1 to 5, wherein the portion of substituted benzimidazol contains about 0.005 to 0.15 % (w/v).
7. The liquid preparation according to anyone of claims 1 to 6, wherein the preparation further comprises pharmaceutical acceptable carriers, excipients, and/or salts.
25
8. The liquid preparation according to anyone of claims 1 to 7, wherein the preparation is isotonic.
- 30 9. The liquid preparation according to anyone of claims 1 to 8, wherein the preparation has pH value of about 6.5 to 7.5 and an osmolality of about 280 to 300 mOsm/Kg.

41

10. The liquid preparation according to anyone of 1 to 9, wherein the preparation contains one or more suitable preservative/s.
- 5 11. The liquid preparation according to anyone of claims 1 to 10, wherein the preparation comprises about:
- a) 20 to 30% (w/w) of a hydroxypropyl-beta-cyclodextrin;
 - b) 0.005 to 0.15 % (w/w) pimobendan, a pharmaceutical acceptable salt, derivative, metabolite or pro-drug thereof;
- 10 and wherein the pH of the liquid is adjusted to about 6.5 to 7.5 and the osmolality is about 280 to 300 mOsm/Kg.
12. The liquid preparation according to claim 11, wherein the liquid preparation further comprises 0.025 to 0.075 % (w/v) of one or more stabilizers.
- 15 13. A process for producing a liquid preparation according to anyone of claims 1 to 12, comprising the steps:
- a) dissolving the etherified cyclodextrin derivative in a solvent,
 - b) adding the substituted benzimidazol to the solution obtained in step (a) and
 - 20 c) admixing the mixture obtained in step (b) to obtain the liquid preparation in the form of an aqueous solution.
14. The process according to claim 13, wherein the solvent is water.
- 25 15. A method of treatment and/or prevention of a subject having a congestive heart failure comprising the step: administering to said subject in need of such treatment a liquid preparation according to anyone of claims 1 to 12.
- 30 16. Use of a liquid preparation according to anyone of claims 1 to 12 as a medicament.
17. The use according to claim 15 as a veterinary medicine.

18. Use of a liquid preparation according to anyone of claims 1 to 12 for injection or infusion.
- 5 19. Use of a liquid preparation according to one of claims 1 to 12 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment or prevention of diseases in a subject in need of such treatment, selected from among the indications: congestive heart failure (CHF), acute CHF, decompensated endocardiosis (DCE), dilated cardiomyopathy (DCM), asymptomatic (occult) CHF,
10 asymptomatic DCM, maintenance of cardiovascular function and/or renal perfusion during anaesthesia, shock, gastric dilation, volvulus, myocardial and renal ischemia.
- 15 20. The use according to claim 18, wherein the subject in need of such treatment is a horse, dog or cat.
21. Use of a liquid preparation according to anyone of claims 1 to 12 for injection or infusion.
- 20 22. A method of treatment and/or prevention of a subject having a congestive heart failure comprising the step: administering to said subject in need of such treatment a liquid preparation according to anyone of claims 1 to 12.
23. A kit of parts that comprises:
- 25 a) liquid preparation according to anyone of claims 1 to 12; and
b) a package leaflet including the information that the liquid preparation is to be used for the prevention and/or treatment of congestive heart failure in a subject in need of such prevention or treatment.

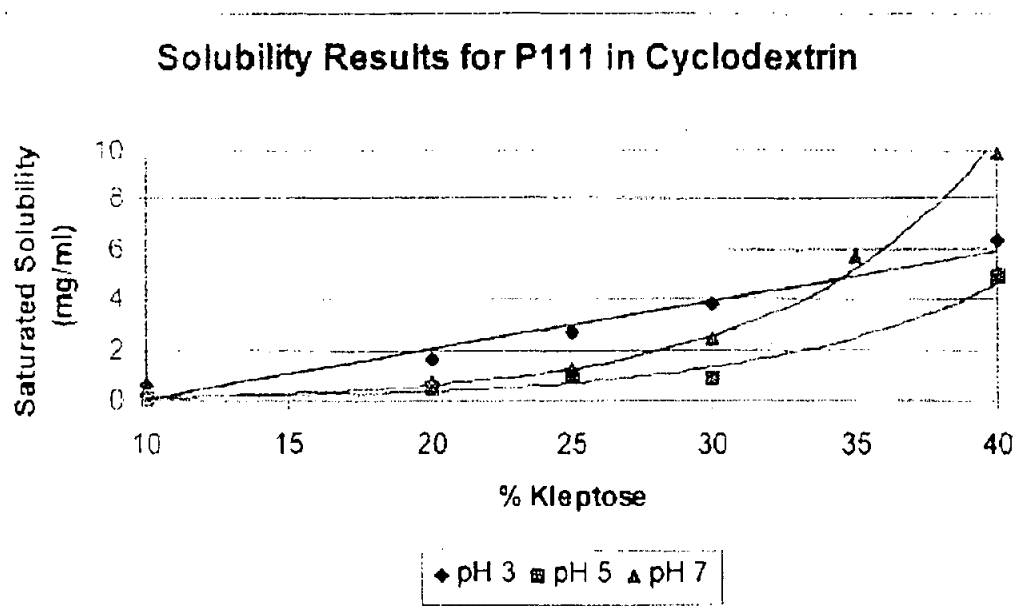
43

Figure 1:

P111 Cyclodextrin Solubility Results

Reference FD4063	Kleptose (%w/v)	Initial pH	pH of P111 Solution	Saturated Solubility (mg/ml)
113A	10	2.74	3.00	0.65
113D	20	2.78	3.24	1.59
113G	25	2.83	3.07	2.68
118E	30	2.76	3.30	3.82
113N	40	2.99	3.48	6.30
113B	10	4.94	4.92	0.10
113E	20	5.03	4.96	0.41
113H	25	5.05	4.99	0.96
118F	30	5.09	5.10	0.93
118H	40	5.26	5.29	4.88
113C	10	7.10	7.08	0.15
113F	20	7.11	7.05	0.70
118D	25	7.14	7.13	1.21
118G	30	7.14	7.14	2.41
134B	35	7.18	7.17	5.68
113Q	40	7.20	7.19	9.94

Figure 2:



24

Figure 3:

Concentration of HPβCD (% w/v)	Batch of HPβCD	Pimobendan Content (mg/ml)		Mean Pimobendan Content (mg/ml)
20	E0032	0.514	0.544	0.57
	E0033	0.559	0.510	
	E0035	0.773	0.524	
21	E0032	0.617	0.947	0.67
	E0033	0.630	0.566	
	E0035	0.570	0.692	
22	E0032	0.616	0.618	0.73
	E0033	0.642	1.039	
	E0035	0.779	0.656	
23	E0032	0.728	0.771	1.00
	E0033	0.710	1.100	
	E0035	1.206	1.501	
24	E0032	1.451	1.388	1.23
	E0033	1.099	1.383	
	E0035	1.000	1.061	
25	E0032	1.654	1.641	1.37
	E0033	1.095	1.027	
	E0035	ND	1.422	

ND – No Pimobendan peak detected, result not used in mean determination.

Figure 4:

Batch of HPβCD	Pimobendan Content (mg/ml)		Mean Pimobendan Content (mg/ml)
E0032	0.697	0.676	0.71
E0033	0.723	0.707	
E0035	0.716	0.728	

Figure 5:

Sample	Assay (mg/ml)	Impurity V (%)	Other Impurities
Autoclaved	0.74	0.08	Not detected
Not Autoclaved	0.74	Not detected	Not detected

PREPARACIÓN LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN COMPLEJO DE PIMOBENDAN Y CICLODEXTRINA

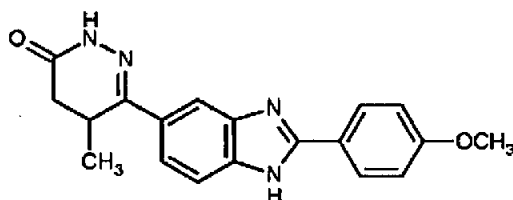
CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere al campo de la medicina. En particular, la invención se
5 refiere a una preparación líquida nueva que comprende un bencimidazol sustituido,
preferiblemente pimobendan como compuesto farmacéuticamente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Pimobendan es un compuesto conocido para el tratamiento de la insuficiencia
cardíaca congestiva (CHF) que se origina, por ejemplo, por cardiomiopatía dilatada
10 (DCM) o endocardiosis descompensada (DCE) en animales, especialmente en perros
(WO 2005/092343). Pimobendan está también aprobado como fármaco para el
tratamiento cardiovascular de seres humanos.

Pimobendan (4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-5-il]-5-metil-
3(2H)-piridazinona) se describe en el documento de patente europea EP B-008 391,
15 incorporado en esta memoria por referencia en su totalidad, y tiene la fórmula:



Como ya se describió en el documento de patente europea EP A-439 030 y en
el documento WO 2005/08467, la sustancia del fármaco pimobendan es insoluble en
agua, 1 g de sustancia es soluble en más de 10000 ml. A pH 7, la solubilidad de
20 pimobendan es aproximadamente 0,1 mg por 100 ml.

La sustancia se administra por vía oral dos veces al día. Aún no existe una
preparación líquida que comprenda pimobendan. Con el fin de lograr un inicio
inmediato de la acción para todas las indicaciones innovadoras anteriormente
mencionadas, es obligatoria una solución inyectable para administración parenteral por
25 vía intravenosa y/o subcutánea. Se requiere una formulación acuosa para administrar
un fármaco por vía intravenosa y/o subcutánea a seres humanos o animales, las
formulaciones con un disolvente no acuoso tampoco son aceptables ni son un estado
actual de la técnica debido al riesgo de problemas graves de tolerancia.

La solubilidad en soluciones acuosas depende del pH. La solubilidad del
30 pimobendan es significativamente superior a pH 1 a 3, no obstante, la estabilidad
química en solución se reduce de modo tal que no se puede lograr una solución
estable con una semivida razonable. Además, la tolerancia local de dicha formulación

es muy deficiente. Esto se debe a que la dosis diana requeriría una concentración del fármaco en solución que solamente puede lograrse con un pH de aproximadamente pH3 e incluso inferior. La concentración requerida en solución excede la solubilidad de pimobendan en agua por un factor de aproximadamente 250, un factor de 1 a 1000 podría ser el incremento requerido máximo.

Se sabe que ciertos derivados de beta-ciclodextrina eterificada mejoran la solubilidad de los fármacos poco solubles (WO85/02767). No obstante, en el documento WO85/02767 se describe únicamente el uso de derivados de beta-ciclodextrina eterificada hasta una concentración del 10%. Se describió una relación molar de fármaco a derivado de beta-ciclodextrina eterificada de 1:6 a 4:1. La solubilidad de flubendazol dentro de la relación anteriormente mencionada aumentó únicamente por un factor 30. Sin embargo, esas formulaciones no son adecuadas para la elaboración de preparaciones líquidas que comprenden pimobendan, o cualquier otro bencimidazol sustituido en cantidades terapéuticamente eficaces de hasta 5 mg/ml, preferiblemente de 0,5 a 3 mg/ml, incluso más preferiblemente de 0,5 a 1,5 mg/ml. Como se mencionó previamente, la formulación de pimobendan que comprende hasta 1,5 mg/ml necesita por lo menos un incremento en la solubilidad a pH 7 por un factor de aproximadamente 1000 a 1500.

El objetivo subyacente de la presente invención fue proporcionar preparaciones líquidas que comprenden un bencimidazol sustituido, preferiblemente pimobendan, como compuesto farmacéuticamente activo.

El objetivo subyacente de la presente invención fue proporcionar una solución farmacéuticamente activa que comprende un bencimidazol sustituido, preferiblemente pimobendan, como compuesto farmacéuticamente activo.

Otro objetivo subyacente de la presente invención fue proporcionar soluciones inyectables que comprenden un bencimidazol sustituido, preferiblemente pimobendan, como compuesto farmacéuticamente activo.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Descripción de las figuras

Las Figuras 1 y 2 muestran la solubilidad saturada de pimobendan, un bencimidazol sustituido en una solución acuosa que comprende diversas concentraciones del derivado de ciclodextrina eterificada hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) a pH 3, 5 y 7.

La Figura 3 muestra la solubilidad saturada de pimobendan, un bencimidazol sustituido en una solución acuosa que comprende de 20 a 25% (p/v) del derivado de

ciclodextrina eterificada hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) disuelto en tampón de fosfato 10 mM a pH 7.

La Figura 4 muestra la solubilidad saturada de pimobendan, un bencimidazol sustituido en una solución acuosa que comprende 24% (p/v) del derivado de
5 ciclodextrina eterificada hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) disuelto en tampón de fosfato 10 mM y cloruro de sodio a pH 7.

La Figura 5 muestra el efecto de esterilizar en autoclave la formulación soluble de pimobendan, un bencimidazol sustituido.

Descripción detallada de la invención

10 Antes de las realizaciones de la presente invención, se debe observar que como se usan en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la", incluyen la referencia en plural, a no ser que en el contexto se indique claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una preparación" incluye una pluralidad de dichas preparaciones, la referencia al
15 "vehículo" es una referencia a uno o más vehículos y a equivalentes de los mismos, conocidos para los expertos en la materia, etcétera. A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que los que entiende generalmente un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Todos los intervalos y valores dados
20 pueden variar entre 1 y 5% a no ser que se indique de otro modo o que la persona experta en la técnica conozca de otro modo, por ello, el término "aproximadamente" se ha omitido de la memoria descriptiva. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento puede usarse en la práctica o ensayos de la presente invención, los métodos, mecanismos y materiales preferidos se describen a continuación. Todas las publicaciones mencionadas en la presente
25 memoria se incorporan en la misma como referencia con el fin de describir y exponer las sustancias, excipientes, vehículos y metodologías tal y como se mencionan en las publicaciones que se pueden utilizar en relación con la invención. Nada en esta memoria debe ser interpretado como una admisión de que la invención no tiene
30 derecho a ser un precedente de tal descripción en virtud de la invención anterior.

La solución al problema técnico anterior se consigue por la descripción y las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

La presente invención se basa en la observación inesperada de que existe una relación no lineal entre el aumento en la concentración de hidroxipropil-beta-
35 ciclodextrina (HP β CD), un derivado de ciclodextrina eterificada, y el aumento en la

solubilidad de pimobendan, estructuralmente un miembro de un bencimidazol sustituido a un pH de aproximadamente 5 ó 7. Las soluciones que contienen una concentración diana para pimobendan de aproximadamente 0,5 a 1,5 mg/ml podrían obtenerse con el uso de una concentración de HP β CD de más de 15%,
5 preferiblemente de aproximadamente 20% (p/v) hasta 70% (p/v) de la formulación final. La Figura 1 describe, que en base a dicha relación no lineal, una concentración de HP β CD de más de 20 (p/v) causó un aumento significativo de la solubilidad del pimobendan, que se utiliza como modo ilustrativo para un bencimidazol sustituido. En general, por "(p/v)", como se emplea en esta memoria, se entiende el peso de la
10 sustancia por volumen de la preparación/formulación final.

A su vez, se observó inesperadamente que el aumento de la solubilidad logrado por la HP β CD no disminuyó con un pH en aumento. La solubilidad de pimobendan en valores de pH bajos fue en principio superior que en valores de pH mayores. Este efecto ya se conoce por el documento WO 2005/08467. Esto también
15 se halló en soluciones que comprenden el derivado de ciclodextrina eterificada HP β CD (véase Figura 1). No obstante, este efecto sorprendentemente se revierte a pH 7,0. La solubilidad del pimobendan a pH 5 en presencia de HP β CD se redujo significativamente en comparación con pH 3. De modo contrario, a pH 7, la solubilidad del pimobendan en presencia de HP β CD es significativamente mayor que aquella con
20 pH 5. La relación entre las concentraciones en aumento de HP β CD (en masa) y el incremento de solubilidad saturada de pimobendan fue lineal a pH 3, pero no lineal a pH 7 (véase Figura 1). Cuanto más alta es la concentración de HP β CD, mayor es la solubilidad del pimobendan. Estos efectos no lineales permiten un incremento de la solubilidad de más de un factor 1000, necesaria para la elaboración de una
25 preparación líquida de pimobendan, o cualquier otro bencimidazol sustituido que comprende cantidades eficaces de esos ingredientes activos.

Por tanto, de acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a una preparación líquida que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada y un bencimidazol sustituido, donde el derivado de ciclodextrina eterificada se selecciona
30 del grupo que consiste en: éter de alfa, beta y gamma-ciclodextrina.

La expresión "preparación líquida", como se emplea en esta memoria, simplemente significa que la mayor parte de la preparación está presente en forma líquida. La expresión "preparación líquida", como se emplea en esta memoria, incluye cualquier forma de una solución acuosa, como también cualquier clase de suspensión.

Si la preparación líquida se obtiene en la forma de una suspensión, es un sistema dispersado. Por un "sistema dispersado" se entiende, en términos generales, un sistema que consiste en dos o más fases en las que un tipo de forma (fase dispersada) se divide finamente en otro tipo de forma (agente de dispersión). Por una "suspensión" se entiende, de acuerdo con la invención, una mezcla de partículas sólidas en un líquido. Preferiblemente, la preparación líquida de acuerdo con la invención es una solución acuosa, más preferiblemente una solución acuosa no alcohólica. Incluso más preferiblemente, esas preparaciones líquidas son soluciones acuosas que son adecuadas como soluciones inyectables, para aplicación intravenosa y/o subcutánea en animales. La expresión "solución acuosa", como se emplea en esta memoria, simplemente significa que la mayor parte de la preparación está presente en forma disuelta. La expresión soluciones acuosas no alcohólicas, como se emplea en esta memoria, significa que la preparación está presente en forma disuelta pero no incluye disolventes alcohólicos u orgánicos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a soluciones acuosas que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada y un bencimidazol sustituido, donde el derivado de ciclodextrina eterificada se selecciona del grupo que consiste en: éter de alfa, beta y gamma-ciclodextrina. Preferiblemente, aquellas soluciones acuosas son soluciones inyectables para aplicación intravenosa y/o subcutánea en animales, o se pueden utilizar para la preparación de soluciones inyectables para aplicación intravenosa y/o subcutánea en animales.

La expresión derivados de ciclodextrina eterificada, como se emplea en esta memoria, incluye, aunque sin limitación, alfa, beta o gamma-ciclodextrinas. Preferiblemente, derivados de ciclodextrina eterificada, tal como se emplea en esta memoria, significa beta-ciclodextrinas eterificadas, más preferiblemente de la fórmula:



donde los residuos R son grupos hidroxialquilo y parte de los residuos R puede opcionalmente ser grupos alquilo. Preferiblemente, se usa una beta-ciclodextrina parcialmente eterificada de fórmula I, en la que los residuos R son grupos hidroxietilo, hidroxipropilo o dihidroxipropilo. Opcionalmente, parte de los residuos R puede, por ejemplo, ser grupos metilo o etilo; el uso de éteres de beta-ciclodextrina parcialmente metilados con 7 a 14 grupos metilo en la molécula beta-ciclodextrina, como se sabe a partir de German Offenlegungsschrift 31 18 218, no se incluye en la presente invención. Los éteres parciales de beta-ciclodextrina que comprenden solamente

grupos alquilo (metilo, etilo) pueden ser adecuados según la invención, si tienen un bajo grado de sustitución (según se define a continuación) de 0,05 a 0,2.

Incluso más preferiblemente, el derivado de ciclodextrina eterificada, según se utiliza en esta memoria, es hidroxietil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, dihidroxipropil-beta-ciclodextrina. Más preferiblemente, el derivado de ciclodextrina eterificada, como se usa en esta memoria, es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD), por ejemplo, según se describe en la European Pharmacopoeia (Farmacopea Europea) (5^{ta} Edición 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, Francia, <http://www.pheur.org>). La hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) de grado farmacéutico se comercializa, por ejemplo, bajo la marca Kleptose® HP y puede ordenarse a Roquette, Francia.

La beta-ciclodextrina es un compuesto con estructura de anillos que consiste en 7 unidades de anhidro glucosa; también se la denomina cicloheptamilosa. Cada uno de los 7 anillos de glucosa contiene, en la posición 2, 3 y 6, tres grupos hidroxilo que pueden estar eterificados. En los derivados de β -ciclodextrina parcialmente eterificada de acuerdo con la invención, solamente parte de estos grupos hidroxilo está eterificado con grupos hidroxialquilo y opcionalmente con grupos alquilo. Cuando se eterifica con grupos hidroxialquilo que se pueden llevar a cabo por la reacción con los correspondientes óxidos de alquileo, el grado de sustitución se define como sustitución molar (MS), es decir, en moles de óxido de alquileo por unidad de anhidroglucosa, compárese la patente estadounidense 3,459,731, columna 4. En los éteres hidroxialquilo de beta-ciclodextrina utilizados según la invención, la sustitución molar está entre 0,05 y 10, preferiblemente entre 0,2 y 2. Se prefiere particularmente una sustitución molar de aproximadamente 0,40 a aproximadamente 1,50. La eterificación con grupos alquilo puede definirse directamente como el grado de sustitución (DS) por unidad de glucosa que, como se definió arriba, es 3 para la sustitución completa. Las beta-ciclodextrinas parcialmente eterificadas que se usan dentro de la invención comprenden, además de grupos hidroxialquilo, grupos alquilo, especialmente grupos metilo o etilo, hasta un grado de sustitución de 0,05 a 2,0, preferiblemente 0,2 a 1,5. Más preferiblemente, el grado de sustitución con grupos alquilo está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,2.

Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a preparaciones líquidas según lo anteriormente descrito, que comprenden un derivado

de ciclodextrina eterificada y un bencimidazol sustituido, donde el derivado de ciclodextrina eterificada es beta-ciclodextrina eterificada. Preferiblemente, esa beta-ciclodextrina eterificada es hidroxietil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina o dihidroxipropil-beta-ciclodextrina. Incluso más preferiblemente, esa beta-ciclodextrina eterificada es hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD), por ejemplo, según se describe en la European Pharmacopoeia (5^{ta} Edición 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, Francia, <http://www.pheur.org>). Más preferiblemente, esa beta-ciclodextrina eterificada es Kleptose® HP (Roquette, Francia).

La expresión "benzamidazol sustituido", como se emplea en esta memoria, significa, aunque sin limitación, tiabendazol, fuberidazol, oxibendazol, parbendazol, cambendazol, mebendazol, fenbendazol, flubendazol, albendazol, oxfendazol, nocodazol, astemisol y pimobendan, sus sales, derivados, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, la expresión bencimidazol sustituido, como se emplea en esta memoria, significa pimobendan, o cualquiera de sus sales, derivados, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables. Pimobendan, como tal, se ha descrito previamente en la presente memoria.

Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a preparaciones líquidas como las anteriormente descritas, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada y un bencimidazol sustituido, donde:

- a) el derivado de ciclodextrina eterificada es beta-ciclodextrina eterificada, preferiblemente, hidroxietil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina o dihidroxipropil-beta-ciclodextrina, incluso más preferiblemente hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD), y lo más preferiblemente, Kleptose® HP (Roquette, Francia); y
- b) el benzamidazol sustituido es tiabendazol, fuberidazol, oxibendazol, parbendazol, cambendazol, mebendazol, fenbendazol, flubendazol, albendazol, oxfendazol, nocodazol, astemisol o pimobendan, sus sales, derivados, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables, preferiblemente pimobendan, como se describió anteriormente, o cualquiera de sus sales, derivados, metabolitos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

La cantidad de ciclodextrina eterificada necesaria para la preparación líquida depende del pH de la preparación líquida final, el bencimidazol sustituido y la porción que se utiliza. No obstante, se descubrió sorprendentemente que el uso de aproximadamente 15 – 70% (p/v) de derivado de ciclodextrina eterificada, preferiblemente HP β CD en la preparación final, es adecuado para disolver una

cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los bencimidazoles sustituidos anteriormente descritos. En particular, se muestra que el uso de aproximadamente 15 – 70% (p/v) de los derivados de ciclodextrina eterificada según se describió previamente, preferiblemente de HP β CD en la preparación final, es adecuado para disolver una cantidad terapéuticamente eficaz de pimobendan. Por lo tanto, según otro aspecto, cualquiera de las preparaciones líquidas finales descritas en la presente memoria comprende aproximadamente 15 a 70% (p/v) de derivado de ciclodextrina eterificada, preferiblemente HP β CD. Preferiblemente, la porción del derivado de ciclodextrina eterificada, preferiblemente de HP β CD; de la preparación líquida final es 20 – 50% (p/v), incluso preferiblemente 20 – 40%, incluso más preferiblemente 20 – 30% (p/v), incluso más preferiblemente 22 – 28%, incluso más preferiblemente 23 – 27% (p/v), incluso más preferiblemente 24 – 26% (p/v), por ejemplo, la porción de la preparación final es 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70% (p/v) o cualquiera de sus fracciones.

La porción del bencimidazol sustituido de la preparación líquida descrita en la presente memoria está como norma entre 0,005 y 0,15% (p/v), preferiblemente entre 0,01 y 0,15% (p/p), incluso más preferiblemente entre 0,05 y 0,15% (p/p), e incluso más preferiblemente entre 0,075 y 0,10% (p/p). En consecuencia, la porción es, por ejemplo, 0,001, 0,002, 0,003, 0,008, 0,009, etc.; 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,08, 0,09 etc.; 0,10, 0,11, 0,12, 0,14, 0,15% (p/v). Preferiblemente, el bencimidazol sustituido es cualquiera de los descritos en esta memoria, preferiblemente pimobendan.

Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a una preparación líquida que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada, y un bencimidazol sustituido según lo anteriormente descrito, preferiblemente HP β CD y pimobendan, en donde esa preparación líquida comprende:

- a) aproximadamente 15 a 70% (p/v), preferiblemente 20 – 50% (p/v), incluso preferiblemente 20 – 40%, incluso más preferiblemente 20 – 30% (p/v), incluso más preferiblemente 22 – 28%, incluso más preferiblemente 23 – 27% (p/v), lo más preferiblemente 24 – 26% (p/v) de dicho derivado de ciclodextrina eterificada, preferiblemente de HP β CD; y
- b) entre 0,005 y 0,15% (p/v), preferiblemente entre 0,01 y 0,15% (p/p), preferiblemente además entre 0,05 y 0,15% (p/p), e incluso más preferiblemente entre

0,075 y 0,1% (p/p) de un bencimidazol sustituido, según se describe en esta memoria, preferiblemente de pimobendan.

La dosis diana terapéutica eficaz general, en particular para el tratamiento de CHF aguda, pero también para cualquier otro uso terapéutico descrito en esta memoria es de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal, preferiblemente aproximadamente 0,1 a 0,3 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal, incluso más preferiblemente aproximadamente 0,15 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal. La concentración diana de pimobendan en el fármaco deberá fijarse hasta 0,75 mg / ml, permitiendo la administración de volúmenes de inyección seguros y uniformes. P. ej., un perro con un peso de 10 kg recibiría exactamente una dosis de 2 ml que contiene 1,5 mg de pimobendan. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a una preparación líquida, preferiblemente disoluciones acuosas para inyección, que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada como se describió anteriormente, preferiblemente HP β CD y 0,75 mg/ml (0,075% (p/v)) de pimobendan. Más preferiblemente, la porción del derivado de ciclodextrina eterificada en esa preparación líquida comprende aproximadamente 15 a 70% (p/v), preferiblemente 20 – 50% (p/v), incluso preferiblemente 20 – 40% (p/v), incluso más preferiblemente 20 – 30% (p/v), incluso más preferiblemente 22 – 28% (p/v), incluso más preferiblemente 23 – 27% (p/v), lo más preferiblemente 24 – 26% (p/v) de dicho derivado de ciclodextrina eterificada. Lo que más se prefiere es una preparación líquida, preferiblemente una solución acuosa para inyección, que comprende 0,75 mg/ml (0,075% (p/v)) de pimobendan y aproximadamente 15 a 70% (p/v), preferiblemente 20 – 50% (p/v), incluso preferiblemente 20 – 40% (p/v), incluso más preferiblemente 20 – 30% (p/v), incluso más preferiblemente 22 – 28% (p/v), incluso más preferiblemente 23 – 27% (p/v), lo más preferiblemente 24 – 26% (p/v) de HP β CD de la formulación final.

Las preparaciones líquidas son tolerables a la adición de tampones, antioxidantes tales como edetato sódico, agentes isotónicos como cloruro de sodio, y son adecuadas como soluciones inyectables de un solo uso para aplicación intravenosa y/o subcutánea en animales, especialmente perros. También pueden añadirse conservantes. Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente mencionadas, preferiblemente a soluciones acuosas para inyección, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada como se describe en esta memoria, preferiblemente HP β CD, y

un bencimidazol sustituido según se describe en esta memoria, preferiblemente pimobendan, donde dicha preparación comprende además excipientes farmacéuticos aceptables y/o sales.

Exclusivamente a modo de ejemplo, los excipientes en una preparación líquida convencional, en particular en una solución para inyección según la presente invención, podrían ser meglumina, macrogol, poloxámero 188, parabenos y glicina. Las formulaciones según la invención pueden contener agentes complejantes, como otros ingredientes. Por agentes complejantes se entiende dentro del alcance de la presente invención moléculas que son capaces de formar enlaces en complejos. Preferiblemente, estos compuestos deben tener el efecto de cationes complejantes, más preferiblemente cationes metálicos. Las formulaciones según la invención preferiblemente contienen ácido edético (EDTA) o una de sus sales conocidas, p. ej. EDTA sódico o EDTA dihidratado (edetato sódico), como agente complejante. Preferiblemente, se usa edetato sódico, opcionalmente en la forma de sus hidratos, más preferiblemente en la forma de su dihidrato. Si se utilizan agentes complejantes dentro de las formulaciones según la invención, su contenido está preferiblemente en el intervalo de 1 a 20 mg cada 10 ml, más preferiblemente en el intervalo de 2 a 10 mg cada 10 ml de la formulación según la invención. Preferiblemente, las formulaciones según la invención contienen un agente complejante en una cantidad de aproximadamente 5 mg cada 10 ml de la formulación según la invención. Desde ya, se pueden emplear también otros excipientes conocidos por el experto en la técnica.

Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente mencionadas, preferiblemente a soluciones acuosas para inyección, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada como se describe en esta memoria, preferiblemente HP β CD, y un bencimidazol sustituido como se describe en esta memoria, preferiblemente pimobendan, en donde dicha preparación contiene además uno o más conservantes adecuados, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en meglumina, macrogol, parabenos y EDTA.

En el caso de las sales, éstas son, por ejemplo, sales inorgánicas tales como sales de cloruro, sulfato, fosfato, difosfato, bromuro y/o nitrato. Además, los polvos según la invención pueden también contener sales orgánicas tales como sales de malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, etilsuccinato, citrato, acetato, lactato, metansulfonato, benzoato, ascorbato, para-toluensulfonato, palmoato, salicilato, estearato, estolato, gluceptato o lactobionato, por ejemplo. Al mismo tiempo, las sales

correspondientes pueden contener cationes farmacéuticamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio, aluminio, amonio, por ejemplo.

No obstante, la presente invención muestra que la sal podría reducir la solubilidad del pimobendan en presencia de una cantidad fija de HP β CD. Hay dos maneras de superar este problema. La primera opción es aumentar más la concentración de HP β CD. La otra es restringir la cantidad de sales. Se demostró que después de la adición de fosfatos que producen una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/Kg, la solubilidad del pimobendan en un modo ilustrativo no se vio afectada. Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente mencionadas, preferiblemente a soluciones acuosas para inyección, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada como se describe en esta memoria, preferiblemente HP β CD, y un bencimidazol sustituido como se describe en esta memoria, preferiblemente pimobendan, en donde dicha preparación líquida contiene una osmolalidad de aproximadamente 250 a 350 mOsm/Kg, preferiblemente de aproximadamente 270 a 320 mOsm/Kg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 280 a 300 mOsm/Kg. La persona con experiencia en la técnica es capaz de ajustar la osmolalidad de cualquiera de las preparaciones líquidas hasta los intervalos anteriormente mencionados a través de medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, una preparación líquida que comprende aproximadamente 24% (p/v) de HP β CD y 0,75 mg/ml de pimobendan puede contener 10 mM de un fosfato alcalino, preferiblemente de fosfato de sodio para ajustar la osmolalidad de la preparación líquida final hasta aproximadamente 290 a 300 mOsm/kg.

El pH de la preparación líquida según la invención está preferiblemente entre 5,5 y 8,5. En particular, en el caso de una solución inyectable, el pH está preferiblemente entre 6,5 y 7,5. Los sistemas tampón preferidos que pueden emplearse para ajustar el pH hasta 6,5 a 7,5 son, por ejemplo, sistemas tampón de fosfato, acetato y citrato. Las preparaciones de cualquiera de los sistemas tampón se describen, por ejemplo, en la European Pharmacopoeia (5^{ta} Edición 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, Francia, <http://www.pheur.org>). Por lo tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente mencionadas, preferiblemente a soluciones acuosas para inyección, que comprenden un derivado de ciclodextrina eterificada como se describe

en esta memoria, preferiblemente HP β CD, y un bencimidazol sustituido según se describe en esta memoria, preferiblemente pimobendan, donde dicha preparación líquida se ajusta hasta pH 5,5 a 8,5, preferiblemente hasta pH 6,5 a 7,5 en el caso de una solución inyectable.

5 Como se describió anteriormente, una realización preferida de la presente invención se refiere a una solución inyectable ajustada hasta pH 6 a 7,5, que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada como se describe en esta memoria, preferiblemente HP β CD, y un bencimidazol sustituido como se describe en esta memoria, preferiblemente pimobendan. En tal caso, se preferiría incluso la
10 preparación de una solución isotónica.

 Con el fin de lograr un inicio inmediato de la acción del bencimidazol sustituido, preferiblemente de pimobendan para todas las indicaciones adecuadas, es obligatoria una solución inyectable para administración parenteral por vía intravenosa y/o subcutánea. Se requiere una formulación acuosa para administrar un fármaco por la
15 vía intravenosa y/o subcutánea bien a seres humanos o animales, las formulaciones con un disolvente no acuoso tampoco son aceptables ni son un estado actual de la técnica debido al riesgo de problemas graves de tolerancia.

 Por tanto, según otro aspecto, la presente invención se refiere a una solución inyectable, es decir, para administración parenteral por vía intravenosa y/o
20 subcutánea, que comprende cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente descritas. Podría ser útil administrar el fármaco continuamente durante un período definido de tiempo y no en una aplicación de una sola inyección. En tal caso, es ventajosa la administración de una solución acuosa que comprenda el bencimidazol sustituido, preferiblemente pimobendan, por infusión. Por lo tanto, según otro aspecto,
25 la presente invención se refiere a una solución inyectable para infusión, que comprende cualquiera de las preparaciones líquidas anteriormente descritas.

 Es absolutamente necesaria una solución para administración intravenosa, las partículas suspendidas tienen alto riesgo de émbolos y deben excluirse. Se prefieren las soluciones listas para usar en comparación con productos liofilizados que deben
30 reconstituirse añadiendo un diluyente / disolvente antes de la administración. La reconstitución de un fármaco a administrar añadirá varios minutos al tratamiento, que deben obviarse en una situación potencialmente mortal como ésta. Además, la tolerancia local dependerá de la isotonicidad y el intervalo de pH de la formulación. En general se prefiere un pH en el intervalo neutro de aproximadamente 7, cuanto más se

desvíe el pH real de esta diana, más probable será el riesgo de tolerancia local no aceptable.

Por lo tanto, según otro aspecto, la invención se refiere a cualquier preparación líquida descrita en esta memoria y que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada según se describe en esta memoria, preferiblemente HPβCD y un bencimidazol sustituido según se describe en esta memoria, preferiblemente pimobendan, en donde la solución líquida es una solución lista para usar. La solución lista para usar en general se ajusta a un pH de aproximadamente 6,5 a 7,5, preferiblemente de aproximadamente 6,8 a 7,2, incluso más preferiblemente de aproximadamente 7,0. Además, esa solución lista para usar también se ajusta a una osmolalidad de aproximadamente 250 a 350 mOsm/Kg, preferiblemente de aproximadamente 270 a 320 mOsm/Kg, incluso más preferiblemente de aproximadamente 280 a 300 mOsm/Kg. Sorprendentemente, se descubrió que la adición de algunas sales, que producen aproximadamente 300 mOsm/Kg, reducen significativamente la solubilidad del bencimidazol sustituido, en particular del pimobendan. No obstante, la persona con experiencia en la técnica sabrá aumentar levemente la osmolalidad de esa solución lista para usar hasta aproximadamente 300 mOsm/Kg, p. ej. hasta aproximadamente 305 a 310 mOsm/Kg, como para garantizar una solubilidad adecuada del bencimidazol sustituido, en particular de pimobendan.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a una preparación líquida según se describió anteriormente, en donde la preparación comprende aproximadamente i) 20 a 30% (p/p) de un HPβCD; ii) 0,005 a 0,15% (p/p) de pimobendan, su sal, derivado, metabolito o profármaco farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente iii) 0,025 a 0,075% (p/p) de un estabilizador, preferiblemente EDTA; y donde el pH de la preparación líquida se ajusta hasta aproximadamente 6,5 a 7,5, y la osmolalidad es de aproximadamente 280 a 300 mOsm/Kg.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere además a un procedimiento de fabricación para la producción de cualquiera de las preparaciones líquidas descritas en esta memoria. Conociendo la formulación específica de cualquiera de las formulaciones líquidas anteriormente descritas, esas formulaciones pueden prepararse según procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Esos procedimientos comprenden las etapas de:

- a) Disolver el derivado de ciclodextrina eterificada en un disolvente;
- b) Añadir el bencimidazol sustituido a la solución obtenida en la etapa (a); y

c) Mezclar la mezcla obtenida en la etapa (b) para obtener la preparación líquida en la forma de una solución acuosa.

Preferiblemente, ese derivado de ciclodextrina eterificada es HP β CD. Además, el disolvente preferiblemente es agua para inyección.

5 Según una realización más preferida, ese procedimiento de fabricación comprende las etapas de:

a) Pesar la ciclodextrina eterificada, preferiblemente HP β CD en el recipiente de fabricación;

b) Añadir agua hasta aproximadamente 40 a 80% del volumen final;

10 c) Mezclar hasta que la ciclodextrina eterificada se disuelva usando agitación magnética o un agitador de paletas;

d) Añadir cualquier componente(s) tampón, transferir con agua y mezclar hasta disolver;

15 e) Controlar el pH para asegurar que esté cercano al valor establecido. Ajustar con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, si se requiere;

f) Añadir el bencimidazol sustituido, preferiblemente pimobendan, transferir con agua y mezclar hasta disolver;

g) Llevar a volumen con agua.

20 Según un aspecto más preferido, el procedimiento de fabricación comprende las etapas de:

h) Filtrar la preparación líquida de la etapa g) y dispensar en viales;

i) Esterilizar en autoclave los viales, preferiblemente durante 30 min a 121°C.

25 Según otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de cualquiera de las preparaciones líquidas descritas en esta memoria como medicamento. Preferiblemente, ese medicamento es un medicamento veterinario. Incluso más preferiblemente, ese medicamento es una solución para inyección. Esa solución para inyección es, según otro aspecto, una solución para infusión.

30 Como se describió anteriormente, existe la necesidad en el campo de la medicina de un tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva aguda (CHF aguda) en animales y seres humanos, y especialmente en perros. Por lo tanto, la preparación líquida, según se provee en esta memoria, puede usarse en medicina humana y veterinaria, preferiblemente en medicina veterinaria. Hasta el momento, no hay ningún producto autorizado en medicina veterinaria para esta indicación. De modo que el
35 innovación importante que permitiría salvar la vida de un animal en una situación de

crisis aguda. Debido a un inicio inmediato de la acción, el rápido cambio visual del estado de animal permitiría tanto al veterinario como al propietario del animal evaluar el éxito de las medidas tomadas para superar la situación. Además, este modo de tratamiento sería una opción de terapia en casos en los que no es posible el tratamiento oral. La administración peri-operatoria para mantener la función cardiovascular y/o la perfusión renal durante la anestesia, como también el tratamiento de choque y/o situaciones de vólvulo son otras indicaciones potenciales para una formulación de pimobendan con un inicio inmediato.

Por lo tanto, según otra realización, la presente invención también se refiere al uso de cualquiera de las preparaciones líquidas que comprenden pimobendan descritas en esta memoria para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que se seleccionan entre las siguientes indicaciones: insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), CHF aguda, endocardiosis descompensada (DCE), cardiomiopatía dilatada (DCM), CHF asintomática (oculta), DCM asintomática, mantenimiento de la función cardiovascular y/o perfusión renal durante la anestesia, choque, dilatación gástrica, vólvulo, isquemia de miocardio y renal. Como se describió anteriormente, la cantidad terapéuticamente eficaz general de pimobendan es de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal y por aplicación, preferiblemente aproximadamente 0,1 a 0,3 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal y por aplicación, incluso más preferiblemente aproximadamente 0,15 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal. Preferiblemente, se ha de administrar una dosis por día.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere además a un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades, en donde las sustancias cardiotónicas, hipotensoras, antiinflamatorias y antitrombóticas tienen un beneficio terapéutico que comprende la etapa de: administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las preparaciones líquidas descritas en esta memoria. Preferiblemente, la preparación líquida se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal y por aplicación, preferiblemente aproximadamente 0,1 a 0,3 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal y por aplicación, incluso más preferiblemente aproximadamente 0,15 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal. Preferiblemente, se ha de administrar una dosis por día.

Como se mencionó anteriormente, el pimobendan es un medicamento consolidado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), endocardiosis descompensada (DCE), cardiomiopatía dilatada (DCM), CHF asintomática (oculta), DCM asintomática, entre otras. Por consiguiente, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere directamente a un método de tratamiento y/o prevención en un sujeto que padece o tiene insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), endocardiosis descompensada (DCE), cardiomiopatía dilatada (DCM), CHF asintomática (oculta), DCM asintomática, isquemia de miocardio y renal, choque, que comprende la etapa de: administrar a dicho sujeto que lo necesita, cualquiera de las preparaciones líquidas descritas en esta memoria y que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pimobendan. En particular, la cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de CHF es de aproximadamente 0,05 a 0,5 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal y por aplicación, preferiblemente aproximadamente 0,1 a 0,3 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal y por aplicación, incluso más preferiblemente aproximadamente 0,15 mg de pimobendan por kg de peso corporal del animal y por aplicación. Preferiblemente, se ha de administrar una dosis por día. Dicho tratamiento es también ventajoso en el caso de mantenimiento de la función cardiovascular y/o perfusión renal durante la anestesia, choque, dilatación gástrica o vólvulo, por ejemplo a causa de cirugía, especialmente cirugía gastrointestinal, como también traumatismo.

El sujeto que necesita el tratamiento previamente mencionado es un mamífero, preferiblemente un ser humano o un animal. El término animal, como se emplea en esta memoria, incluye, aunque sin limitación, animales de compañía tales como perros, gatos, cobayas, hámsteres, caballos, ganado, cabras, ovejas o similares. Preferiblemente, el sujeto que necesita dicho tratamiento es un perro, caballo o gato, lo más preferiblemente un perro. No obstante, el animal que necesita dicho tratamiento también incluye animales de zoológico tales como monos, elefantes, jirafas y otros ungulados, osos, ratones y otros mamíferos pequeños.

La presente invención también se refiere a un kit de partes, que comprende

- a) un recipiente con una preparación líquida, preferiblemente una solución inyectable, según la presente invención y como se describe en esta memoria,
- b) y un prospecto que incluye información sobre cómo usar la preparación líquida de acuerdo con la invención, preferiblemente la solución inyectable, preferiblemente por inyección (subcutánea o intravenosa), para la prevención y/o el tratamiento de la

insuficiencia cardíaca congestiva en un sujeto que necesita dicha prevención o tratamiento, preferiblemente en un mamífero, como se definió previamente.

En el caso del tratamiento de un animal, ese prospecto preferiblemente incluye la información sobre cómo usar el pimobendan en una dosis como la que se definió
5 anteriormente, preferiblemente de aproximadamente 0,15 mg por kg de peso corporal y por aplicación. Preferiblemente, se ha de administrar una dosis por día. Más preferiblemente, el prospecto incluye la indicación específica anteriormente descrita.

Según otro aspecto, el recipiente contiene 2 ml, 5 ml, 10 ml, 50 ml o 250 ml de la preparación líquida. Preferiblemente, el recipiente comprende 3,75, 7,5 ó 37,5 mg
10 de pimobendan.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención; pero los mismos no deberían considerarse como una limitación del alcance de la invención dada a conocer en la presente memoria.

15 Ejemplo: 1

Solubilidad del pimobendan en presencia de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) en diferentes valores de pH

La solubilidad del pimobendan, un bencimidazol sustituido, se ensayó en distintas concentraciones de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) y a pH 3, 5 y 7.
20 Kleptose® HP (Roquette, Francia) se usó como HP β CD de grado farmacéutico. La solubilidad saturada de pimobendan se investigó a 10 a 40% (p/v) de HP β CD a pH 3, 5 y 7. Las soluciones se tamponaron con una solución de fosfato sódico. Las soluciones de muestra se prepararon usando el siguiente método:

- a) Aproximadamente 3 ml de la solución bajo ensayo se dispusieron en un vial de
25 vidrio de 7 ml con una barra agitadora magnética.
- b) El pH se ajustó con ácido clorhídrico
- c) Se añadió un exceso de pimobendan. La muestra se dispuso en un baño ultrasónico y se sonicó durante 5 min. para asegurar que estuviese presente un exceso de pimobendan, y si añadió más si fue necesario;
- 30 d) Las muestras se dispusieron en un baño de agua a 25°C y se agitaron durante por lo menos 16 horas.
- e) Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa PVDF de 0,2 μ m.
- f) Las muestras se ensayaron por HPLC.

Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2. Se descubrió sorprendentemente que debido a una relación no lineal entre el aumento de la concentración de HP β CD y el incremento de la solubilidad del pimobendan ambos a pH de aproximadamente 5 ó 7, podrían obtenerse soluciones que contienen la

5 concentración diana de pimobendan, mediante el uso de una concentración (HP β CD) de más del 15% (véase Figura 1). Además, se observó inesperadamente que la potenciación de la solubilidad lograda por HP β CD no incrementó con menor pH, sino que a pH 7 la solubilidad en determinada concentración de HP β CD fue inferior a pH 7 que a pH 3, pero superior que a pH 5. La relación entre el incremento de la

10 concentración de HP β CD (en masa) y el incremento en solubilidad saturada de pimobendan fue lineal a pH 3, pero no lineal a pH 5 y pH 7 (véase Figura 2).

Ejemplo: 2

Desarrollo de la formulación

1. Nivel de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD)

15 Se investigó la solubilidad saturada de pimobendan de 20 a 25% (p/v) de HP β CD en tampón fosfato 10 mM a pH 7,0. El estudio se llevó a cabo en tres lotes diferentes de HP β CD, y cada solución se ensayó por duplicado (véase Figura 3). Las soluciones se prepararon usando el siguiente método:

- a) Aproximadamente 3 ml de la solución bajo ensayo se dispusieron en un vial de
- 20 vidrio de 7 ml con una barra agitadora magnética.
- b) Se añadió un exceso de pimobendan. La muestra se dispuso en un baño ultrasónico y se sonizó durante 5 min. para asegurar que estuviese presente un exceso de pimobendan, y si añadió más si fue necesario.
- c) Las muestras se dispusieron en un baño de agua a 25°C y se agitaron durante
- 25 por lo menos 16 horas.
- d) Las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa PVDF de 0,2 μ m.
- e) Las muestras se ensayaron por HPLC.

Se escogió un nivel de 22 a 24% (p/v) de HP β CD para las formulaciones que comprendían 0,5, 0,75 y 1,0 mg/ml de pimobendan.

30 2. Osmolalidad:

Se requirió una solución isotónica para la formulación. La formulación con 24% (p/v) de HP β CD y tampón de fosfato 10 mM tenía una osmolalidad de 287 mOsm/Kg. Se añadió cloruro de sodio para aumentar la osmolalidad hasta 303 mOsm/Kg. Se investigó la solubilidad saturada de 0,75 mg/ml de pimobendan a 24% (p/v) de HP β CD

y los resultados se compararon con aquellas formulaciones que no fueron enriquecidas con cloruro de sodio. Los resultados se muestran en la Figura 4. La cantidad de pimobendan soluble disminuye drásticamente de aproximadamente 1,23 mg/ml a aproximadamente 0,71 mg/ml.

5 3. Estabilidad física:

Una muestra de la formulación final que comprende 24% (p/v) de HP β CD, 0,75 mg/ml de pimobendan, tampón de fosfato 10 mM, pH 7,0 se filtró a través de un filtro de jeringa PVDF de 0,2 μ m hacia dos viales de tapa a rosca. Un vial se conservó a temperatura ambiente y el otro a 5°C. Las muestras se evaluaron inicialmente, después de una y dos semanas para detectar cambios en el aspecto y signos de precipitación. No se observaron cambios de aspecto ni signos de precipitación.

10 3. Estudios de filtración y estudios de esterilización en autoclave:

A Una muestra de la formulación final que comprende 24% (p/v) de HP β CD, 0,75 mg/ml de pimobendan, tampón de fosfato 10 mM, pH 7,0 se filtró a través de tres filtros diferentes (Fluorodyne® 0,2 μ m (Pall) Durapore®, 0,22 μ m (Millipore) y Supor® 0,2 μ m (Pall)). Para cada experimento, se dispusieron 30 ml de la solución de prueba en una jeringa de 50 ml y luego se forzaron a través de un soporte en serie que alojaba una membrana de 47 mm de cada tipo. Las muestras del filtrado se recogieron en los puntos de muestreo 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 y 25 ml y se les analizó el contenido de pimobendan. No se midió ningún cambio en el contenido de pimobendan para cada sistema de filtro.

B) Una muestra de la formulación final que comprendía 24% (p/v) de HP β CD, 0,75 mg/ml de pimobendan, tampón de fosfato 10 mM, pH 7,0 se filtró con un filtro de jeringa PVDF de 0,2 μ m, y el filtrado se esterilizó en autoclave a 121°C durante 30 min. Los resultados se muestran en la Figura 5. Se observó únicamente una cantidad pequeña de degradación cuando la formulación se esterilizó en autoclave. El nivel fue muy bajo e indica que la formulación puede esterilizarse en autoclave.

Ejemplo: 3

Procedimiento de preparación

30 El procedimiento de fabricación para la preparación de la formulación final que comprende HP β CD y pimobendan consiste en:

- a) Pesar la HP β CD en el recipiente de fabricación;
- b) Añadir agua hasta aproximadamente 60% del volumen final;

- c) Mezclar hasta que la HPβCD se disuelva usando agitación magnética o un agitador de paletas;
- d) Añadir componentes tampón, transferir con agua y mezclar hasta disolver;
- e) Controlar el pH para asegurar que esté cercano a pH 7,0. Ajustar con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, si se requiere;
- f) Añadir pimobendan, transferir con agua y mezclar hasta disolver;.
- g) Llevar a volumen con agua;
- h) Filtrar la solución y dispensar en viales;
- i) Esterilizar en autoclave los viales durante 30 min a 121°C.

Ejemplo: 4
Preparaciones líquidas

A)

	mg / 10 ml	
Material	Formulación N°1	Formulación N°2
Pimobendan	10	7,5
Kleptose HP (HPβCD)	3000,0	3000,0
Ácido cítrico monohidratado	200,0	200,0
NaOH 0,1N	c.s. hasta pH 6,0	c.s. hasta pH 6,0
Edetato disódico	5,0	5,0
Agua para inyección	c.s. hasta 10 ml	c.s. hasta 10 ml

B)

	mg / 10 ml	
Material	Formulación N°1	Formulación N°2
Pimobendan	10	7,5
Kleptose HP (HPβCD)	2600,0	2400,0
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado	0,1343	0,1343
Dihidrógeno fosfato sódico dihidratado	0,0975	0,0975
Agua para inyección	c.s. hasta 10 ml	c.s. hasta 10 ml

C)

	mg / 10 ml	
Material	Formulación N°1	Formulación N°2
Pimobendan	10	7,5
Kleptose HP (HPβCD)	2600,0	2400,0
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado	0,1343	0,1343
Dihidrógeno fosfato sódico dihidratado	0,0975	0,0975
Edetato disódico	5,0	5,0
Agua para inyección	c.s. hasta 10 ml	c.s. hasta 10 ml

D)

	mg / 10 ml	
Material	Formulación N°1	Formulación N°2
Pimobendan	10,0	7,5
Kleptose HP (HPβCD)	3300,0	3000,0
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado	17,6	17,6
Dihidrógeno fosfato sódico dihidratado	8,0	8,0
Metil parabeno	20,0	10,0
Propil parabeno	5,0	5,0
Edetato disódico	5,0	5,0
Agua para inyección	c.s. hasta 10 ml	c.s. hasta 10 ml

66

E)

	mg / 10 ml	
Material	Formulación N°1	Formulación N°2
Pimobendan	10	7.5
Kleptose HP (HPβCD)	2500,0	2300,0
Hidrógeno fosfato disódico dodecahidratado	17,6	17,6
Dihidrógeno fosfato sódico deshidratado	8,0	8,0
Edetato disódico	5,0	5,0
Agua para inyección	c.s. hasta 10 ml	c.s. hasta 10 ml

REIVINDICACIONES

1. Una preparación líquida que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada y un bencimidazol sustituido, en la que el derivado de ciclodextrina eterificada se selecciona del grupo que consiste en: éter de alfa, beta y gamma-ciclodextrina.
2. La preparación líquida según la reivindicación 1, en la que el derivado de ciclodextrina eterificada es hidroxipropil-beta-ciclodextrina.
3. La preparación líquida según la reivindicación 1 ó 2, en la que el bencimidazol sustituido es pimobendan, su sal, derivado, metabolito o profármaco farmacéuticamente aceptable.
4. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la porción del derivado de ciclodextrina eterificada contiene aproximadamente 15 a 70% (p/v).
5. La preparación líquida según la reivindicación 4, en la que la porción del derivado de ciclodextrina eterificada contiene aproximadamente 20 a 30% (p/v).
6. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la porción del bencimidazol sustituido contiene aproximadamente 0,005 a 0,15% (p/v).
7. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la preparación comprende además vehículos, excipientes y/o sales farmacéuticamente aceptables.
8. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la preparación es isotónica.
9. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la preparación tiene un valor de pH de aproximadamente 6,5 a 7,5 y una osmolalidad de aproximadamente 280 a 300 mOsm/Kg.
10. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la preparación contiene uno o más conservantes adecuados.
11. La preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la preparación comprende aproximadamente:
- a) 20 a 30% (p/p) de una hidroxipropil-beta-ciclodextrina;

b) 0,005 a 0,15% (p/p) de pimobendan, su sal, derivado, metabolito o profármaco farmacéuticamente aceptable;

y donde el pH de la preparación líquida se ajusta hasta aproximadamente 6,5 a 7,5 y la osmolalidad es de aproximadamente 280 a 300 mOsm/Kg.

5 12. La preparación líquida según la reivindicación 11, en la que la preparación líquida comprende además 0,025 a 0,075% (p/v) de uno o más estabilizadores.

 13. Un procedimiento para producir una preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende las etapas de:

10 a) disolver el derivado de ciclodextrina eterificada en un disolvente,

 b) añadir el bencimidazol sustituido a la solución obtenida en la etapa (a); y

 c) mezclar la mezcla obtenida en la etapa (b) para obtener la preparación líquida en la forma de una solución acuosa.

15 14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el disolvente es agua.

 15. Un método de tratamiento y/o prevención de un sujeto que tiene una insuficiencia cardíaca congestiva, que comprende la etapa de: administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento, una preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

20 16. Uso de una preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como medicamento.

 17. El uso según la reivindicación 15 como medicina veterinaria.

 18. Uso de una preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para inyección o infusión.

25 19. Uso de una preparación líquida según una de las reivindicaciones 1 a 12 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades en un sujeto que necesita dicho tratamiento, seleccionadas entre las siguientes indicaciones: insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), CHF aguda, endocardiosis descompensada (DCE),
30 cardiomiopatía dilatada (DCM), CHF asintomática (oculta), DCM asintomática, mantenimiento de la función cardiovascular y/o perfusión renal durante la anestesia, choque, dilatación gástrica, vólvulo, isquemia de miocardio y renal.

 20. El uso según la reivindicación 18, en el que el sujeto que necesita dicho tratamiento es un caballo, un perro o un gato.

21. Uso de una preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para inyección o infusión.

22. Un método de tratamiento y/o prevención de un sujeto que tiene una insuficiencia cardíaca congestiva, que comprende la etapa de: administrar al
5 sujeto que necesita dicho tratamiento, una preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

23. Un kit de partes que comprende:
a) la preparación líquida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; y
b) un prospecto que incluye la información sobre el uso de la preparación líquida para
10 la prevención y/o el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en un sujeto que necesita dicha prevención o tratamiento.

RESUMEN

La invención se refiere a una preparación líquida nueva que comprende un bencimidazol sustituido, preferiblemente pimobendan como compuesto farmacéuticamente activo. En particular, la presente invención se refiere a una
5 preparación líquida que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada, preferiblemente en una concentración de aproximadamente 20 a 70% (p/v) y dicho bencimidazol sustituido, preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,005 a 0,15% (p/p).

71

Figura 1:

Resultados de solubilidad para P111 en ciclodextrina

Referencia FD4063	Kleptose (%w/v)	pH inicial	pH de solución P111	Solubilidad saturada mg/ml
113A	10	2,74	3,00	0,65
113D	20	2,78	3,24	1,59
113G	25	2,83	3,07	2,68
118E	30	2,76	3,30	3,82
113N	40	2,99	3,48	6,30
113B	10	4,94	4,92	0,10
113E	20	5,03	4,96	0,41
113H	25	5,05	4,99	0,96
118F	30	5,09	5,10	0,93
118H	40	5,26	5,29	4,88
113C	10	7,10	7,08	0,15
113F	20	7,11	7,05	0,70
118D	25	7,14	7,13	1,21
118G	30	7,14	7,14	2,41
134B	35	7,18	7,17	5,68
113Q	40	7,20	7,19	9,94

5

Figura 2:

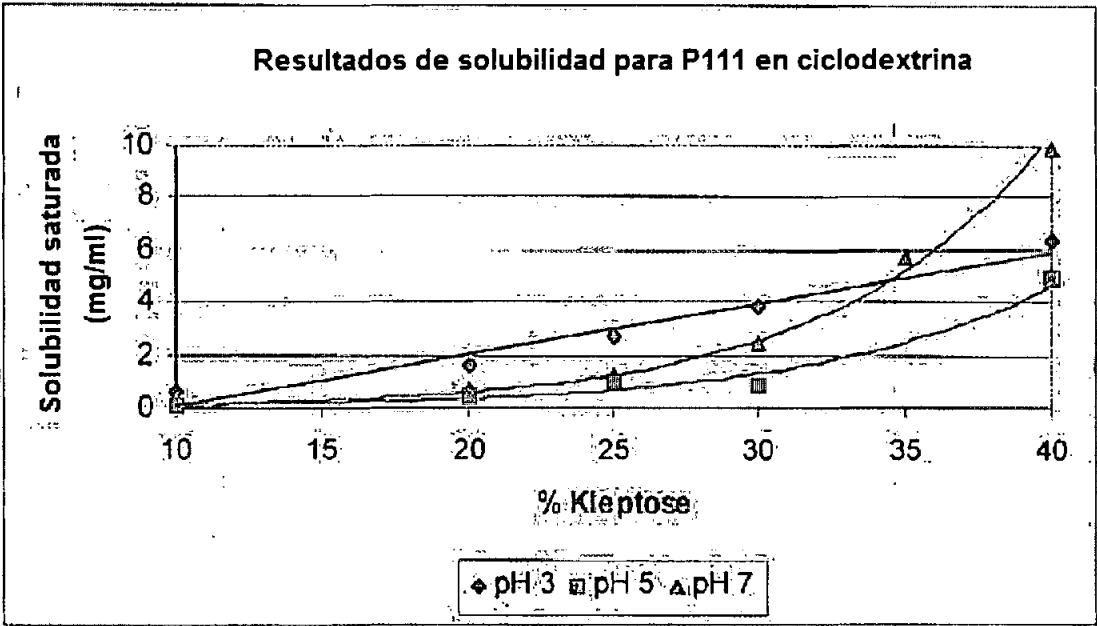


Figura 3:

Concentración de i HPBCD (% p/v)	Lote de HPβCD	Contenido de pimobendan (mg/ml)		Contenido de pimobendan promedio (mg/ml)
20	E0032	0,514	0,544	0,57
	E0033	0,559	0,510	
	E0035	0,773	0,524	
21	E0032	0,617	0,947	0,67
	E0033	0,630	0,566	
	E0035	0,570	0,692	
22	E0032	0,616	0,618	0,73
	E0033	0,642	1,039	
	E0035	0,779	0,656	
23	E0032	0,728	0,771	1,00
	E0033	0,710	1,100	
	E0035	1,206	1,501	
24	E0032	1,451	1,388	1,23
	E0033	1,099	1,383	
	E0035	1,000	1,061	
25	E0032	1,654	1,641	1,37
	E0033	1,095	1,027	
	E0035	ND	1,422	

5 ND – No se detectó pico de pimobendan, no se utilizó el resultado en la determinación de la media.

Figura 4:

Lote de HPβCD	Contenido de pimobendan (mg/ml)		Contenido de pimobendan promedio (mg/ml)
E0032	0,697	0,676	0,71
E0033	0,723	0,707	
E0035	0,716	0,728	

10

Figura 5:

Muestra	Ensayo (mg/ml)	V Impurezas (%)	Otras impurezas
Con esterilización en autoclave	0,74	0,08	No se detectaron
Sin esterilización en autoclave	0,74	No se detectaron	No se detectaron

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/061879

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/48 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PIEL G ET AL: "DEVELOPMENT OF A PARENTERAL AND AN ORAL FORMULATION OF ALBENDAZOLE WITH CYCLODEXTRINS" SCIENCES TECHNIQUES ET PRATIQUES STP PHARMA PRATIQUES, PARIS, FR, vol. 9, no. 3, 1999, pages 257-260, XP008076739 ISSN: 1157-1497 abstract	1,2,4-8, 10,13, 14,16, 18,20,21
X		1,2,4,5, 7,8,10, 16,18, 20,21
X	page 257, column 2, paragraph 2	13,14
Y	Introduction	1-23
X	page 259; table 1	6
Y	page 259, column 2; paragraph 6 ----- -/--	9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2008

Date of mailing of the international search report

18/03/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kukolka, Florian

74

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/061879

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BASSANI V L ET AL: "ENHANCED WATER-SOLUBILITY OF ALBENDAZOLE BY HYDROXYPROPYL-ss-CYCLODE XTRIN COMPLEXATION" JOURNAL OF INCLUSION PHENOMENA AND MOLECULAR RECOGNITION IN CHEMISTRY, KLUWER, DORDRECHT, NL, vol. 25, no. 1-3, March 1996 (1996-03), pages 149-152, XP008076331 ISSN: 0923-0750	1,2,4,6, 13,14, 16,18, 20,21
X	abstract	1,2,6
X	page 150; figure 2	4,6
X	page 150, paragraph 2	13,14
X	Introduction, conclusion	16,18, 20,21
X	----- WO 2006/022562 A (BOMAC RES LTD [NZ]; WU ZIMEI [NZ]; MEDLICOT NATHALIE [NZ]; TUCKER IAN) 2 March 2006 (2006-03-02)	1,2,4,5, 10,13, 14,16, 18,20,21
X	claims 1-6,19-24,29-31	1,2,4,5, 10
X	page 15, line 15 - page 16, line 4	13,14
X	claim 28	16,18, 20,21
X	----- EP 0 335 545 B2 (UNIV FLORIDA [US]) 23 September 1998 (1998-09-23)	1,2,4,5, 7,8,10, 14,16, 18,21
X	claims 1,3,17,27,29,30,32	1,2,4,5, 8,16,18, 21
X	page 116, line 1 - line 3	7,10
X	page 16, line 37 - line 43	7
Y	----- WO 2005/084647 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED [DE]; FOLGER MARTIN A [DE]; HASSEL BERNHAR) 15 September 2005 (2005-09-15) cited in the application claims 1-12,16	1-23

75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/061879

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet).

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 15,17,22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet).

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; It is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/061879

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006022562	A	02-03-2006	NZ 534939 A	27-04-2007
EP 0335545	B2	23-09-1998	DE 68906942 D1	15-07-1993
			DE 68906942 T2	18-11-1993
			EP 0335545 A2	04-10-1989
			ES 2058503 T3	01-11-1994
WO 2005084647	A	15-09-2005	AR 047993 A1	15-03-2006
			AU 2005218912 A1	15-09-2005
			BR PI0508557 A	07-08-2007
			CA 2557161 A1	15-09-2005
			CN 1929821 A	14-03-2007
			DE 102004011512 A1	22-09-2005
			EP 1725218 A1	29-11-2006
			JP 2007526269 T	13-09-2007
			KR 20070014143 A	31-01-2007
			US 2005203097 A1	15-09-2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001

IBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 29,818
HA : ABRIL 20 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

OSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105577964	20/04/2009	48,405,000.00

***** CONCEPTO *****

I. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

I: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

IBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 04484-841-017-9.

79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 23,107
FECHA : MARZO 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046047- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:29:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10528394	25/03/2009	40,096,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	151,000.00
		TOTAL :	\$ 151,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

COLO:04484-841-017-a

80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 27,578
FECHA : ABRIL 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046047- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:29:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE IYII Evt: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432152	13/04/2009	44,675,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0010.0484-841-6179

81

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 27,579
FECHA : ABRIL 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046047- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:29:44 Dep: 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

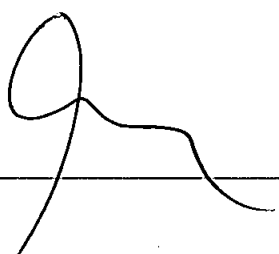
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106432152	13/04/2009	44,675,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 04484-841-017-9.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046047- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 11:29:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Commutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 83

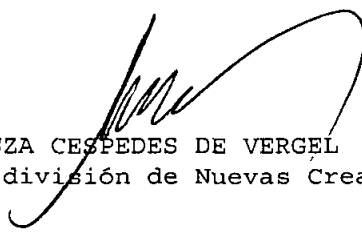
020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Acreditado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	9 46047
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/061879
	Fecha inicio fase nacional	07/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8350
	Folios	1

Enviando en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 9 JUN. 2009


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall