

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041795- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 17:01:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000035

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Nathalie BRUNEAU

Dirección: Appt. 111 - Bât. 1, Les Reflets du Thiou, F-74960 Cran -
Gevrier

Nacionalidad o Domicilio: Francesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCTEP2007/060165 Fecha Septiembre 25, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/037716 Fecha Abril 03, 2008

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
NILOTINIB O SU SAL

Clasificación Internacional (51) A61K 9/16, A61K 31/506, A61P 35/02

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Septiembre 27, 2006

(31) Número de
Solicitud

06121371.6

9

Comprobante de pago No. 09- 28,609

Fecha Abril 16 de 2009



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-026397



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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.



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.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

REVIEW PERIOD OF CASE : 6-7-80 - 2-29-81
 CLASS : 101-102-103

No. 09-041795- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 17:01:03 Dep. 2020 NUECREACION:
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

doi:10.1017/S0022292412001907

[illegible]

54. *Journal of the American Medical Association*, 2000; 284: 1039-1043.

1. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 277: 1033-1037.

CONFIDENTIAL - 1975

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA R.
Licencia N° 2009-001

66

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 de 1993

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chaín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Of Counsel
Guillermo Chaín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica
Pascal Thiele

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

JP

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

A 9

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified *24. Aug. 2008*

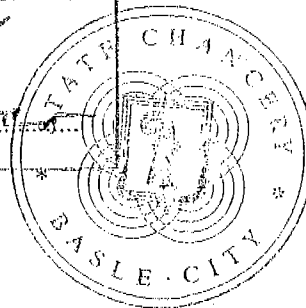
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2008/18174*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Heidi Fischer*

Heidi Fischer



09/35
70
10

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: MAUREEN C MCGEE
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: MAUREEN C. MCGEE, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 10 DE MARZO DE 2009
7. POR: R. DAVID ROUSSEAU, NEW JERSEY TREASURER
8. No. A356769
9. SELLO: DE
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

Certificado No. 113861468

2009 ABR 22 A 7 15
JEFE DE LEGALIZACIONES
60607A D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

903130
Domingo Uribe
EVALUACION DE LOS FINE
DOCUMENTOS INTERFERA
AS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

Mauree C. McGee
MAUREE C. MCGEE V.
TRANSLATING & INTERPRETING ORIGINAL
INSPANISH-ENGLISH-ENGLISH-SPANISH-ENGLISH
RES. NO. 105 V. 11A 1200-1299

Por la presente certifico que el documento adjunto es copia fiel del documento de cesión original del inventor(s) de NOVARTIS AG., de una solicitud de patentes titulada.

COMPUESTOS FARMACEUTICOS

Las cesiones han sido ejecutadas por Nathalie BRUNEAU el 13 de julio de 2007

Fecha: febrero 24 de 2009

Firmado:

Kelly Stritenberger
Firma autorizada

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Morris) s.s.:

El 24 de febrero de 2009, personalmente compareció ante mí Kelly Stritenberger, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: Maureen C. MCGEE)
Notario Público de New Jersey
Mi comisión vence el 23 de enero de 2010

Caso de Patente: 50437

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

Nathalie BRUNEAU

ciudadano de
Francia

Appt 111 Bat 1
Les Reflets du Thiou
74960 Cran-Gevrier
Francia

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para

72
X2

Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

Presentada* en el RO/ EP el 25 de septiembre de 2007, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP2007/060165, (2) dicha solicitud de patente (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes Europeas el 27 de septiembre de 2006 y de acuerdo con las solicitud número 06121371.6, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de

Mano-Lo

73
13

las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 13 de Julio de 2007.
Nathalie BRUNEAU, (firma ilegible) L.S.

ACEPTACIÓN DE LA CESIÓN

En referencia con la cesión realizada a NOVARTIS AG de una invención titulada "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS" firmada por Nathalie BRUNEAU; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por NOVARTIS AG.

NOVARTIS AG

Por:	<u>(Firma ilegible)</u>	<u>(Firma ilegible)</u>
Nombre:	Reto Halbeisen	June Violet Mentel
Cargo:	Administrador Profesional	Administrador Profesional
Fecha:	<u>27 de julio de 2007.</u>	

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de la Señora Nathalie Bruneau, ciudadana Francesa, residente en Cran-Gevrier, Francia

Además, certifico que lo anterior son las firmas autenticas de firmas de la Sra. June Violet Mentel, ciudadana de Grenchen/SO, Suiza, residente en Arlesheim, Suiza, y Sr. Reto Halbeisen, ciudadano de Wahlen/BL, Suiza, residente en Laufen/BL, Suiza, ambos actuando por **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, como residentes, ambas con firmas conjunta poseedoras.

La autenticidad de la firma fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 26 días del mes de Julio de 2007

(Firma) ilegible

Leg.Prot.Nr. 806/2007

(Firma manuscrita)

Colombia
09/35
14

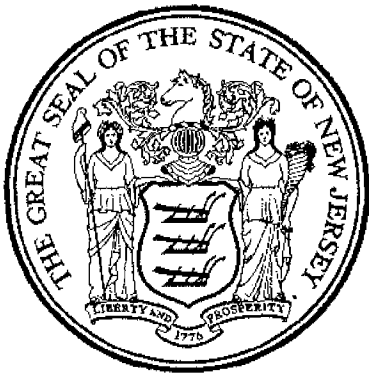
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF MARCH 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A356769
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "R. David Rousseau", is written over a horizontal line.

Certificate Number: 113861468

Verify this certificate online at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Colombia 25
Case 50437

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment(s) from the inventor(s) to **NOVARTIS AG**, of a patent application entitled:

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

said Assignment(s) having been executed by **Nathalie BRUNEAU** on July 13, 2007.

Date: February 24, 2009

Kelly Stritenberger
Kelly Stritenberger
Duly authorized signatory

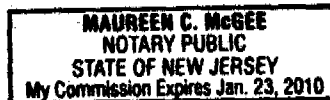
ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 24th day of February, 2009, personally appeared before me Kelly Stritenberger to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.

Maureen C. McGee
Notary Public

(Seal)



572
76
16

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

Nathalie BRUNEAU	citizen of France	Appt. 111 - Bât. 1 Les Reflets du Thiou 74 960 74490 Cran-Gevrier France
------------------	-------------------	--

NB July 13, 2007

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Pharmaceutical Compositions

filed* in the RO/EP on 25/09, 2007, and accorded International Patent Application Number PCT/EP07/060165 (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European, patent application filed on September 27, 2006 and accorded Application Number 06121371.6, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

72
X

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 13rd day of July, 2007.

Bruneau L.S.
Name: Nathalie BRUNEAU

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me _____
t o me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

79
X6

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "Pharmaceutical Compositions" signed by Nathalie BRUNEAU; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :



Name :

Reto Halbeisen

Function :

Administrative Expert PS

Date:

23.07.07



June Violet Mentel

Administrative Professional PS

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Ms. Nathalie Bruneau**, French citizen, residing in Cran-Gevrier, France.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Mrs. June Violet Mentel**, citizen of Grenchen/SO, Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, and of **Mr. Reto Halbelsen**, citizen of Wahlen/BL, Switzerland, residing in Laufen, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 26th (twenty-sixth) day of July 2007 (twothousandandseven)

D. P. L.
Notary

Leg. Prot. Nr. 806 /2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 April 2008 (03.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/037716 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/16 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/060165

(22) International Filing Date:

25 September 2007 (25.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06121371.6 27 September 2006 (27.09.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **BRUNEAU, Nathalie** [FR/FR]; Appt. 111 - Bât. 1, Les Reflets du Thiou, F-74960 Cran-Gevrier (FR).

(74) Agents: **ROTH, Peter R.** et al.; NOVARTIS AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(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).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

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

(88) Date of publication of the international search report:

17 July 2008

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING NILOTINIB OR ITS SALT

(57) Abstract: A pharmaceutical composition, especially capsules, comprising granules containing nilotinib or a salt thereof with

WO 2008/037716 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/060165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16 A61K31/506 A61P35/02

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, CHEM ABS Data, WPI 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	WO 2006/089781 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MANLEY PAUL W [CH]) 31 August 2006 (2006-08-31) page 1, line 15 - page 2, line 25 page 8, lines 12-15 page 17, line 34 - page 18, line 14 claim 7	1,2
Y		3-21
X	WO 2006/079539 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MANLEY PAUL W [CH]; MARTI) 3 August 2006 (2006-08-03) claims 1,3 page 2, line 6 - page 3, line 13 page 9, lines 5-8 page 12, lines 16-21 page 13, lines 27-29; example 1	1,2
Y		3-21
	--- -/-	



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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May 2008

Date of mailing of the international search report

28/05/2008

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

van de Wetering, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/060165

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/005281 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BREITENSTEIN WERNER [CH];) 15 January 2004 (2004-01-15) cited in the application page 2, line 12 ~ page 3, line 16 page 34, lines 27-32 page 63; example 92 pages 66-67; example 97	1,2
Y	-----	3-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/060165

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006089781	A	31-08-2006	AU 2006218020 A1	31-08-2006
			CA 2601687 A1	31-08-2006
			CN 101160131 A	09-04-2008
			EP 1863491 A1	12-12-2007
			KR 20070106036 A	31-10-2007
WO 2006079539	A	03-08-2006	AU 2006208638 A1	03-08-2006
			CA 2594687 A1	03-08-2006
			EP 1843771 A2	17-10-2007
			KR 20070104567 A	26-10-2007
WO 2004005281	A1	15-01-2004	AU 2003249962 A1	23-01-2004
			BR PI0312464 A	03-05-2005
			CA 2491632 A1	15-01-2004
			CN 1675195 A	28-09-2005
			EP 1532138 A1	25-05-2005
			JP 2005533827 T	10-11-2005
			JP 2008044968 A	28-02-2008
			KR 20060126847 A	08-12-2006
			MX PA05000328 A	31-03-2005
			NZ 537396 A	30-11-2006
			US 2006167015 A1	27-07-2006
			US 2007093506 A1	26-04-2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 April 2008 (03.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/037716 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/16 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/060165

(22) International Filing Date:

25 September 2007 (25.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06121371.6 27 September 2006 (27.09.2006) EP

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): **BRUNEAU, Nathalie** [FR/FR]; Appt. 111 Bât. 1, Les Reflets du Thiou, F-74960 Cran-Gevrier (FR).

(74) Agents: **ROTH, Peter R.** et al.; NOVARTIS AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(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).

Declaration under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: A pharmaceutical composition, especially capsules, comprising granules containing nilotinib or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable excipient. The granules may be produced by a wet granulation process.

WO 2008/037716 A2

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

Field of the Invention

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutic compound of formula I (see below), for example nilotinib. Such a pharmaceutical composition may be prepared by a wet granulation process for preparing granules that are subsequently filled into a capsule.

Background of the Invention

Nilotinib is 4-Methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-N-[5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl] benzamide. A particularly useful salt of nilotinib is nilotinib hydrochloride monohydrate. These therapeutic compounds have utility as inhibitors of the protein tyrosine kinase (TK) activity of Bcr-Abl. Examples of conditions that may be treated by such therapeutic compounds include, but are not limited to, chronic myeloid leukemia and gastrointestinal stromal tumors.

There is a need to formulate nilotinib and the other therapeutic compounds hereinafter disclosed into pharmaceutical compositions, especially solid oral dosage forms, such that the therapeutic benefits of the compounds may be delivered to a patient in need thereof. Posing a challenge resolving this need is the physiochemical properties of such therapeutic compounds. Nilotinib and its salts are poorly water soluble compounds and are difficult to formulate and deliver (i.e., made bioavailable when ingested orally). An object of the present invention is to provide an exemplary solution by making a pharmaceutical composition in the form of a solid oral dosage form that may be ingested by a patient.

Summary of the Invention

The present invention provides for a novel pharmaceutical composition that comprises a therapeutic compound of formula I, for example, nilotinib or a salt thereof. The pharmaceutical compositions are in the form of solid oral dosage forms, especially capsules. The capsules are filled with granules of the therapeutic compound blended with an external phase comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient. A particularly useful process for making the granules is a wet granulation process. The therapeutic compound and any pharmaceutically acceptable excipients, for example a surfactant, are wet massed with purified water (or organic solvents) and subsequently dried to form granules. An

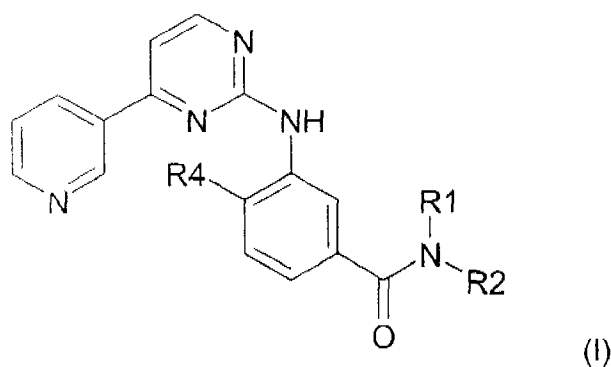
example of a particularly useful surfactant, is a poloxamer such as poloxamer 188. It has been found that the use of a surfactant allows for a decrease in concentration of other excipients (such as lubricants).

In another exemplary embodiment of the present invention, the wet granulation process to prepare granules includes the following steps: a) forming a powder blend of the therapeutic compound (e.g., nilotinib or a salt thereof) and at least one pharmaceutically acceptable excipient; b) adding a granulation liquid to the powder blend under agitation to form a wet mass; c) granulating the wet mass to form moist granules and d) drying the moist granules.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates pharmaceutical compositions comprising a therapeutic compound. Such pharmaceutical compositions may be prepared by subjecting the therapeutic compound to wet granulation with a granulation liquid to form granules or a granuled mixture. The granules or granuled mixture may be subsequently encapsulated into hard gelatin capsules, compressed into tablets, or filled into sachets to form solid oral dosage forms.

As used herein, the term "therapeutic compound" refers to pyrimidinylaminobenzamide compounds of formula I:



wherein

R₁ represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, or phenyl-lower alkyl;

R₂ represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted by one or more identical or different radicals R₃, cycloalkyl, benzocycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or

bicyclic heteroaryl group comprising zero, one, two or three ring nitrogen atoms and zero or one oxygen atom and zero or one sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or polysubstituted;

and R_3 represents hydroxy, lower alkoxy, acyloxy, carboxy, lower alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl, amino, mono- or disubstituted amino, cycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising zero, one, two or three ring nitrogen atoms and zero or one oxygen atom and zero or one sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or polysubstituted;

or wherein R_1 and R_2 together represent alkylene with four, five or six carbon atoms optionally mono- or disubstituted by lower alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, mono- or disubstituted amino, oxo, pyridyl, pyrazinyl or pyrimidinyl; benzalkylene with four or five carbon atoms; oxaalkylene with one oxygen and three or four carbon atoms; or azaalkylene with one nitrogen and three or four carbon atoms wherein nitrogen is unsubstituted or substituted by lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkoxycarbonyl-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, carbamoyl-lower alkyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl-lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxycarbonyl, carboxy, phenyl, substituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl;

R_4 represents hydrogen, lower alkyl, or halogen;

and a N-oxide and to the pharmaceutically acceptable salts of such a compound. Such therapeutic compounds are suitable for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of kinase dependent diseases, especially Bcr-Abl and Tie-2 kinase dependent diseases, for example, as drugs to treat one or more proliferative diseases.

Within the definition of "therapeutic compound," the prefix "lower" denotes a radical having up to and including a maximum of seven, especially up to and including a maximum of four carbon atoms, the radicals in question being either linear or branched with single or multiple branching.

As used herein, where the plural form is used for compounds, salts, and the like, this is taken to mean also a single compound, salt, or the like.

Any asymmetric carbon atoms may be present in the (R)-, (S)- or (R,S)-configuration, for example in the (R)- or (S)-configuration. The compounds may thus be present as



mixtures of isomers or as pure isomers, for example as enantiomer-pure diastereomers. Also contemplated within the present invention is the use of any possible tautomers of the compounds of formula I.

Lower alkyl is for example alkyl with from and including one up to and including seven, for example from and including one to and including four, and is linear or branched; for example, lower alkyl is butyl, such as n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, propyl, such as n-propyl or isopropyl, ethyl or methyl. For example lower alkyl is methyl, propyl or tert-butyl.

Lower acyl is for example formyl or lower alkylcarbonyl, in particular acetyl.

An aryl group is an aromatic radical which is bound to the molecule via a bond located at an aromatic ring carbon atom of the radical. In an exemplary embodiment, aryl is an aromatic radical having six to fourteen carbon atoms, especially phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, fluorenyl or phenanthrenyl, and is unsubstituted or substituted by one or more, for example up to three, especially one or two substituents, especially selected from amino, mono- or disubstituted amino, halogen, lower alkyl, substituted lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, phenyl, hydroxy, etherified or esterified hydroxy, nitro, cyano, carboxy, esterified carboxy, alkanoyl, benzoyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo, lower alkylthio, phenylthio, phenyl-lower alkylthio, lower alkylphenylthio, lower alkylsulfinyl, phenylsulfinyl, phenyl-lower alkylsulfinyl, lower alkylphenylsulfinyl, lower alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, phenyl-lower alkylsulfonyl, lower alkylphenylsulfonyl, halogen-lower alkylmercapto, halogen-lower alkylsulfonyl, such as especially trifluoromethanesulfonyl, dihydroxybora ($-B(OH)_2$), heterocyclyl, a mono- or bicyclic heteroaryl group and lower alkylene dioxy bound at adjacent C-atoms of the ring, such as methylene dioxy. Aryl is for example phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl, which in each case is either unsubstituted or independently substituted by one or two substituents selected from the group comprising halogen, especially fluorine, chlorine, or bromine; hydroxy; hydroxy etherified by lower alkyl, e.g. by methyl, by halogen-lower alkyl, e.g. trifluoromethyl, or by phenyl; lower alkylene dioxy bound to two adjacent C-atoms, e.g. methylenedioxy, lower alkyl, e.g. methyl or propyl; halogen-lower alkyl, e.g. trifluoromethyl; hydroxy-lower alkyl, e.g. hydroxymethyl or 2-hydroxy-2-propyl; lower alkoxy-lower alkyl; e.g. methoxymethyl or 2-methoxyethyl; lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl, e.g. methoxy-carbonylmethyl; lower alkynyl, such as 1-propynyl; esterified carboxy, especially lower alkoxy-carbonyl, e.g. methoxycarbonyl, n-propoxy carbonyl or iso-propoxy carbonyl; N-mono-substituted carbamoyl, in particular carbamoyl monosubstituted by lower alkyl, e.g. methyl,

29
JH

n-propyl or iso-propyl; amino; lower alkylamino, e.g. methylamino; di-lower alkylamino, e.g. dimethylamino or diethylamino; lower alkylene-amino, e.g. pyrrolidino or piperidino; lower oxaalkylene-amino, e.g. morpholino, lower azaalkylene-amino, e.g. piperazino, acylamino, e.g. acetylamino or benzoylamino; lower alkylsulfonyl, e.g. methylsulfonyl; sulfamoyl; or phenylsulfonyl.

A cycloalkyl group is for example cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl, and may be unsubstituted or substituted by one or more, especially one or two, substituents selected from the group defined above as substituents for aryl, e.g., by lower alkyl, such as methyl, lower alkoxy, such as methoxy or ethoxy, or hydroxy, and further by oxo or fused to a benzo ring, such as in benzcyclopentyl or benzcyclohexyl.

Substituted alkyl is alkyl as last defined, especially lower alkyl, for example methyl; where one or more, especially up to three, substituents may be present, primarily from the group selected from halogen, especially fluorine, amino, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, N-lower alkanoylamino, hydroxy, cyano, carboxy, lower alkoxycarbonyl, and phenyl-lower alkoxycarbonyl. Trifluoromethyl is especially useful.

Mono- or disubstituted amino is especially amino substituted by one or two radicals selected independently of one another from lower alkyl, such as methyl; hydroxy-lower alkyl, such as 2-hydroxyethyl; lower alkoxy lower alkyl, such as methoxy ethyl; phenyl-lower alkyl, such as benzyl or 2-phenylethyl; lower alkanoyl, such as acetyl; benzoyl; substituted benzoyl, wherein the phenyl radical is especially substituted by one or more, for example one or two, substituents selected from nitro, amino, halogen, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, hydroxy, cyano, carboxy, lower alkoxycarbonyl, lower alkanoyl, and carbamoyl; and phenyl-lower alkoxycarbonyl, wherein the phenyl radical is unsubstituted or especially substituted by one or more, for example one or two, substituents selected from nitro, amino, halogen, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, hydroxy, cyano, carboxy, lower alkoxycarbonyl, lower alkanoyl, and carbamoyl; and is for example N-lower alkylamino, such as N-methylamino, hydroxy-lower alkylamino, such as 2-hydroxyethylamino or 2-hydroxypropyl, lower alkoxy lower alkyl, such as methoxy ethyl, phenyl-lower alkylamino, such as benzylamino, N,N-di-lower alkylamino, N-phenyl-lower alkyl-N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylphenylamino, lower alkanoylamino, such as acetylamino, or a substituent selected from the group comprising benzoylamino and phenyl-lower alkoxycarbonylamino, wherein the phenyl radical in each case is unsubstituted or especially substituted by nitro or amino, or also by halogen, amino, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, hydroxy, cyano, carboxy, lower alkoxycarbonyl, lower alkanoyl, carbamoyl or

aminocarbonylamino. Disubstituted amino is also lower alkylene-amino, e.g. pyrrolidino, 2-oxopyrrolidino or piperidino; lower oxaalkylene-amino, e.g. morpholino, or lower azaalkylene-amino, e.g. piperazino or N-substituted piperazino, such as N-methylpiperazino or N-methoxycarbonylpiperazino.

Halogen is especially fluorine, chlorine, bromine, or iodine, especially fluorine, chlorine, or bromine.

Etherified hydroxy is especially C₈-C₂₀alkyloxy, such as n-decyloxy, lower alkoxy, such as methoxy, ethoxy, isopropoxy, or tert-butoxy, phenyl-lower alkoxy, such as benzyloxy, phenoxy, halogen-lower alkoxy, such as trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy, or lower alkoxy which is substituted by mono- or bicyclic heteroaryl comprising one or two nitrogen atoms, for example lower alkoxy which is substituted by imidazolyl, such as 1H-imidazol-1-yl, pyrrolyl, benzimidazolyl, such as 1-benzimidazolyl, pyridyl, especially 2-, 3- or 4-pyridyl, pyrimidinyl, especially 2-pyrimidinyl, pyrazinyl, isoquinolinyl, especially 3-isoquinolinyl, quinolinyl, indolyl or thiazolyl.

Esterified hydroxy is especially lower alkanoyloxy, benzoyloxy, lower alkoxycarbonyloxy, such as tert-butoxycarbonyloxy, or phenyl-lower alkoxycarbonyloxy, such as benzyloxycarbonyloxy.

Esterified carboxy is especially lower alkoxycarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl, iso-propoxycarbonyl, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl, phenyl-lower alkoxycarbonyl, or phenyloxycarbonyl.

Alkanoyl is primarily alkylcarbonyl, especially lower alkanoyl, e.g. acetyl.

N-Mono- or N,N-disubstituted carbamoyl is especially substituted by one or two substituents independently selected from lower alkyl, phenyl-lower alkyl and hydroxy-lower alkyl, or lower alkylene, oxa-lower alkylene or aza-lower alkylene optionally substituted at the terminal nitrogen atom.

A mono- or bicyclic heteroaryl group comprising zero, one, two or three ring nitrogen atoms and zero or one oxygen atom and zero or one sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or polysubstituted, refers to a heterocyclic moiety that is unsaturated in the ring binding the heteroaryl radical to the rest of the molecule in formula I and is for example a ring, where in the binding ring, but optionally also in any annealed ring, at least one carbon atom is replaced by a heteroatom selected from the group consisting of

nitrogen, oxygen and sulfur; where the binding ring for example has five to twelve, e.g., five or six ring atoms; and which may be unsubstituted or substituted by one or more, especially one or two, substituents selected from the group defined above as substituents for aryl, most for example by lower alkyl, such as methyl, lower alkoxy, such as methoxy or ethoxy, or hydroxy. For example the mono- or bicyclic heteroaryl group is selected from 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, pyrazolyl, indazolyl, purinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 4H-quinoliziny, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, quinnoliny, pteridinyl, indoliziny, 3H-indolyl, indolyl, isoindolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furazanyl, benzo[d]pyrazolyl, thienyl and furanyl. For example the mono- or bicyclic heteroaryl group is selected from the group consisting of pyrrolyl, imidazolyl, such as 1H-imidazol-1-yl, benzimidazolyl, such as 1-benzimidazolyl, indazolyl, especially 5-indazolyl, pyridyl, especially 2-, 3- or 4-pyridyl, pyrimidinyl, especially 2-pyrimidinyl, pyrazinyl, isoquinoliny, especially 3-isoquinoliny, quinoliny, especially 4- or 8-quinoliny, indolyl, especially 3-indolyl, thiazolyl, benzo[d]pyrazolyl, thienyl, and furanyl. In one exemplary embodiment of the invention the pyridyl radical is substituted by hydroxy in ortho position to the nitrogen atom and hence exists at least partially in the form of the corresponding tautomer which is pyridin-(1H)2-one. In another exemplary embodiment, the pyrimidinyl radical is substituted by hydroxy both in position 2 and 4 and hence exists in several tautomeric forms, e.g. as pyrimidine-(1H, 3H)2,4-dione.

Heterocyclyl is especially a five, six or seven-membered heterocyclic system with one or two heteroatoms selected from the group comprising nitrogen, oxygen, and sulfur, which may be unsaturated or wholly or partly saturated, and is unsubstituted or substituted especially by lower alkyl, such as methyl, phenyl-lower alkyl, such as benzyl, oxo, or heteroaryl, such as 2-piperazinyl; heterocyclyl is especially 2- or 3-pyrrolidinyl, 2-oxo-5-pyrrolidinyl, piperidinyl, N-benzyl-4-piperidinyl, N-lower alkyl-4-piperidinyl, N-lower alkyl-piperazinyl, morpholiny, e.g. 2- or 3-morpholiny, 2-oxo-1H-azepin-3-yl, 2-tetrahydrofuranyl, or 2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl.

Salts are especially the pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula I.

Such salts are formed, for example, as acid addition salts, for example with organic or inorganic acids, from compounds of formula I with a basic nitrogen atom, especially the pharmaceutically acceptable salts. Suitable inorganic acids include, but are not limited to, halogen acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Suitable organic acids are, for example, carboxylic, phosphonic, sulfonic or sulfamic acids, for example acetic

acid, propionic acid, octanoic acid, decanoic acid, dodecanoic acid, glycolic acid, lactic acid, fumaric acid, succinic acid, adipic acid, pimelic acid, suberic acid, azelaic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, amino acids, such as glutamic acid or aspartic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, methylmaleic acid, cyclohexanecarboxylic acid, adamantanecarboxylic acid, benzoic acid, salicylic acid, 4-aminosalicylic acid, phthalic acid, phenylacetic acid, mandelic acid, cinnamic acid, methane- or ethane-sulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, benzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 1,5-naphthalene-disulfonic acid, 2-, 3- or 4-methylbenzenesulfonic acid, methylsulfuric acid, ethylsulfuric acid, dodecylsulfuric acid, N-cyclohexylsulfamic acid, N-methyl-, N-ethyl- or N-propyl-sulfamic acid, or other organic protonic acids, such as ascorbic acid.

In the presence of negatively charged radicals, such as carboxy or sulfo, salts may also be formed with bases, e.g. metal or ammonium salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium, magnesium or calcium salts, or ammonium salts with ammonia or suitable organic amines, such as tertiary monoamines, for example triethylamine or tri(2-hydroxyethyl)amine, or heterocyclic bases, for example N-ethyl-piperidine or N,N'-dimethylpiperazine.

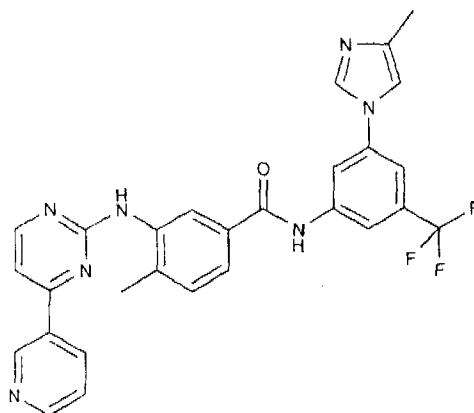
When a basic group and an acid group are present in the same molecule, a compound of formula I may also form internal salts.

For isolation or purification purposes it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts, for example picrates or perchlorates. For therapeutic use, only pharmaceutically acceptable salts or free compounds are employed (where applicable in the form of pharmaceutical preparations), and these are therefore particularly useful.

In view of the close relationship between the novel compounds in free form and those in the form of their salts, including those salts that may be used as intermediates, for example in the purification or identification of the novel compounds, any reference to the free compounds hereinbefore and hereinafter is to be understood as referring also to the corresponding salts, as appropriate and expedient.

Compounds within the scope of formula I and the process for their manufacture are disclosed in WO 04/005281, published on January 15, 2004, which is hereby incorporated in its entirety into the present application by reference. A particularly useful therapeutic compound in the present invention is 4-Methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-N-[5-

(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl] benzamide (also known as nilotinib) which has the structure:



A particularly useful salt of nilotinib is nilotinib hydrochloride monohydrate, or 4-Methyl-N-[3-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-pyridine-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]benzamide hydrochloride hydrate. Suitable salts of nilotinib and polymorphs thereof are disclosed in more general in WO2007/015870 and WO2007/015871.

As used herein the term "pharmaceutical composition" means, for example, a mixture containing a specified amount of a therapeutic compound, e.g. a therapeutically effective amount, of a therapeutic compound in a pharmaceutically acceptable carrier to be administered to a mammal, e.g., a human in order to treat kinase dependent diseases.

As used herein the term "pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions and/or dosage forms, which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for contact with the tissues of mammals, especially humans, without excessive toxicity, irritation, allergic response and other problem complications commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

The concentration of therapeutic compound in the pharmaceutical composition is present in an amount, e.g. in a therapeutically effective amount, which will depend on absorption, inactivation and excretion rates of the drug as well as other factors known to one of ordinary skill in the art. Furthermore, it is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular recipient, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the pharmaceutical compositions. The therapeutic compound may be administered once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at

varying intervals of time. Thus, an appropriate amount, e.g. an appropriate therapeutically effective amount, is known to one of ordinary skill in the art.

For example, the dose of the therapeutic compound will be in the range from about 0.1 to about 100 mg per kilogram body weight of the recipient per day. Alternatively lower doses may be given, for example doses of 0.5 to 100 mg; 0.5 to 50 mg; or 0.5 to 20 mg per kilogram body weight per day. The effective dosage range of the pharmaceutically acceptable salts may be calculated based on the weight of the active moiety to be delivered. If the salt exhibits activity itself, the effective dosage may be estimated as above using the weight of the salt, or by other means known to those skilled in the art.

As used herein the term "immediate-release" refers to the rapid release of the majority of the therapeutic compound, e.g., greater than about 50%, about 55%, about 60%, about 65%, about 70%, about 75%, about 80%, or about 90% within a relatively short time, e.g., within 1 hour, 40 minutes, 30 minutes or 20 minutes after oral ingestion. Particularly useful conditions for immediate-release are release of at least or equal to about 80% of the therapeutic compound within thirty minutes after oral ingestion. The particular immediate-release conditions for a specific therapeutic compound will be recognized or known by one of ordinary skill in the art.

As used herein the term "excipient" refers to a pharmaceutically acceptable ingredient that is commonly used in the pharmaceutical technology for preparing granule and/or solid oral dosage formulations. Examples of categories of excipients include, but are not limited to, binders, disintegrants, lubricants, glidants, stabilizers, fillers and diluents. One of ordinary skill in the art may select one or more of the aforementioned excipients with respect to the particular desired properties of the granule and/or solid oral dosage form by routine experimentation and without any undue burden. The amount of each excipient used may vary within ranges conventional in the art. The following references which are all hereby incorporated by reference disclose techniques and excipients used to formulate oral dosage forms. See *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); and *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000).

As used herein, the term "wet granulation" refers to the general process of using a granulation liquid in the granulation process to subsequently form granules, as discussed in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (2000), Chapter 45, which is hereby incorporated by reference.

In an exemplary embodiment of the present invention, wet granulation includes the steps of mixing; wetting and kneading, i.e., wet massing ; granulating (i.e. kneading in case of a high shear mixture); drying; and sieving. These steps are discussed in more detail below.

The wet granulation process begins with the formation of a powder blend of the therapeutic compound and at least one pharmaceutically acceptable excipient, especially a surfactant, by mixing with, for example pharmaceutical granulation equipment, the aforementioned ingredients (i.e. bringing into intimate proximity) in a suitable container, so as to form a mixture. Examples of pharmaceutical granulation equipment include, but are not limited to, shear granulators (e.g., Hobart, Collette, Beken) in combination with an oscillating granulator; high speed mixers/granulators (e.g., Diosna, Fielder, Collette-Gral), and fluid-bed granulators (e.g., Aeromatic, Glatt) with a subsequent sieving equipment. Excipients useful for initially mixing with the therapeutic compound include, for example, surfactants, binders, fillers, disintegrants, diluents, and any combinations of the foregoing. Particularly useful in the powder blend mixture are surfactants.

Examples of pharmaceutically acceptable surfactants include, but are not limited to, polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers (also known as poloxamers), alkyl sulfates (e.g., sodium lauryl sulfate, sodium stearyl sulfate, sodium oleyl sulfate and sodium cetyl sulfate), alkyl aryl sulfonates (e.g., sodium dodecylbenzene sulfonate and dialkyl sodium sulfosuccinates), polyethylene glycols and polysorbates. As used herein the term "poloxamer" refers to at least one polymer having the formula: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4)_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ in which "a" and "b" denote the number of polyoxyethylene and polyoxypropylene units respectively. Particularly useful is poloxamer 188 which has an a and b value of 75 and 30 respectively. The surfactant may be present in a concentration of 0 to about 1% by weight of the composition (e.g., by the weight of the capsule fill weight).

Examples of pharmaceutically acceptable disintegrants include, but are not limited to, starches; clays; celluloses; alginates; gums; cross-linked polymers, e.g., cross-linked polyvinyl pyrrolidone or crospovidone, e.g., POLYPLASDONE XL from International Specialty Products (Wayne, NJ); cross-linked sodium carboxymethylcellulose or croscarmellose sodium, e.g., AC-DI-SOL from FMC; and cross-linked calcium carboxymethylcellulose; soy polysaccharides; and guar gum. The disintegrant may be present in a concentration from about 0 to about 50% by weight of the composition (e.g., by the capsule fill weight).

36 36

Examples of pharmaceutically acceptable binders include, but are not limited to, starches; celluloses and derivatives thereof, for example, microcrystalline cellulose, e.g., AVICEL PH from FMC (Philadelphia, PA), hydroxypropyl cellulose hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose, e.g. METHOCEL from Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sucrose; dextrose; corn syrup; polysaccharides; povidone and gelatin. The binder may be present in a concentration from about 0 to about 50% by weight of the composition (e.g., by the capsule fill weight).

Examples of pharmaceutically acceptable fillers and pharmaceutically acceptable diluents include, but are not limited to, confectioner's sugar, compressible sugar, dextrates, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, sorbitol, and sucrose. The filler may be present in a concentration from about 0 to about 80% by weight of the composition (e.g., by the capsule fill weight).

Sticking problems were observed with the capsules of the present invention during automatic capsule filling. Surprisingly it was found that capsules containing lactose monohydrate in an amount of less than about 40 % by weight of the composition do not have such sticking problems. Hence, in one embodiment, the present invention relates to capsules as described herein containing lactose monohydrate in an amount of less than about 40 % w/w of the total weight of the capsule; more specifically in an amount of less than about 25 %, more preferably an amount of less than about 20 %, w/w of the external phase of the capsule.

The next step is wet massing the powder blend by adding a granulation liquid while agitating the powder blend until the powder blend is wetted with the granulation liquid to form a wet mass. For example, 10% to 35% (w/w) granulation liquid is added to the powder blend. Alternatively, 10% to 15% (w/w) granulation liquid may be added to the powder blend. The granulation liquid, for example is pharmaceutically acceptable and volatile. Examples of suitable granulation liquids include, but are not limited to, water (e.g. purified water), organic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropanol, acetone) either alone or in combination. An example of a combination granulation liquid includes water, ethanol and isopropanol together.

Alternatively, the wet granulation process may begin with the therapeutic compound as a powder by itself.

During wet massing, the granulation liquid that is introduced to the powder is a solvent containing or not one or several dissolved excipient, e.g. a binder and/or a

surfactant. Irrespective of how wet-massing takes place, after wet-massing, the powder blend is wetted by the granulation liquid. In one exemplary embodiment, purified water is used as the granulation liquid.

Subsequently after processing with the granulation liquid, the wet mass may be optionally sieved forming moist, or damp, granules. The wet mass, for example, may be sieved through a mesh, such as a 5 to up to 10 mm, e.g. 6- or 8- mesh screen. One of ordinary skill in the art may select the appropriate size of the screen in order to form the most appropriate granule size.

In an alternative embodiment, a comminuting mill may be used in lieu of the screen or sieve. Examples of a comminuting mill include, but are not limited to, a Stokes oscillator, a Colton rotary granulator, a Fitzpatrick comminuting mill, a Stokes tornado mill).

In yet another alternative embodiment, a high-speed mixer equipped with, for example a chopper blade, may be used to replace either the screen or the comminuting mill. In this case, the granulating step is called kneading. This, for example, allows the wet massing and granulating to be combined into a single step.

The moist granules, for example, are subsequently dried. For example, the moist granules may be collected on trays and transferred to a drying oven. Alternatively, the moist granules may be placed in a drying cabinet with circulating air current and thermostatic heat control. Yet another option is to dry the moist granules in a fluid-bed drier. In this exemplary embodiment, the moist granules are suspended and agitated in a warm air stream such that the moist granules are maintained in motion. For example, the air temperature may be from about room temperature to about 90°C, e.g. 70°C. The moist granules are dried to a loss on drying ("LOD") value less than or equal to about five percent, e.g., less than two percent, e.g., 0.5 to 2%, by weight of the composition.

Yet another option is a single pot process with granulation and drying in the same equipment (for example, a high shear mixer with a double wall for drying like a Zanchetta Roto P or Turbosphere Moritz).

Drying may take place within or apart from the pharmaceutical granulation equipment.

Subsequent to drying, the granule may be further sieved, i.e., dry screened, alone or in combination with at least one excipient. This typically results in a more uniform particle size of granules, preparing the granules for further processing into a solid oral dosage form.

The granules may be formulated with additional pharmaceutically acceptable excipients to form an intimate mixture that is subsequently formed into an oral form, e.g., solid oral dosage forms, such as tablets, pills, lozenges, caplets, capsules or sachets. As used herein, the term "external phase" refers to the additional excipients that are added to the granules prior to forming the final dosage form. Any additional excipients used may be sieved separately from the granules or concurrently with the sieving of the granules as described in the aforementioned dry sieving step. One of ordinary skill in the art will appreciate the necessary particle size of each component that is necessary for the particular pharmaceutical composition being formulated. For example, suitable particle sizes, include those of less than equal to 1,000 μm , 750 μm , 500 μm or 250 μm . Assembling of the granules with the external phase into an intimate mixture may be accomplished using any conventional pharmaceutical process as known by one of ordinary skill in the art, for example, blending, compressing, co-milling, compacting, or co-micronizing.

The blended mixture may, for example, be subsequently compacted into a tablet (e.g., by using a tablet press) or filled into a capsule or sachet (e.g., by using encapsulating machinery). Any capsules as known in the art may be used to encapsulate the blended mixture. An example of such a capsule is hard gelatin capsules, for example CONI-SNAP manufactured by Capsugel of Morris Plains, New Jersey. Suitable sizes for such capsules include, but are not limited to sizes Nos. 00 through 5. Pharmaceutical compositions in the form of capsules may contain, for example, from 5 mg to 500 mg of therapeutic compound per capsule; e.g., 25 mg, 50 mg, 100 mg or 200 mg therapeutic compound per capsule.

A commonly used pharmaceutically acceptable excipient to add in the external phase is a glidant. Such an excipient facilitates the flow of the blended mixture in the processing equipment.

Examples of pharmaceutically acceptable glidants include, but are not limited to, colloidal silica, magnesium trisilicate, starches, talc, tribasic calcium phosphate, aluminium stearate, magnesium carbonate, magnesium oxide and powdered cellulose. The glidant may be present in a concentration from about 0 to 10 %, e.g. from 0 to 10%, alternatively about 1%, e.g. 1%, by weight of the total weight of the pharmaceutical composition.

Another commonly used pharmaceutically acceptable excipient to add to the external phase is a lubricant. Such an excipient helps to avoid any sticking in the processing equipment. Although a lubricant enhances processability, it may impact the release of the therapeutic compound from the dosage form. Often, a lubricant is hydrophobic and consequently retards or slows down the release of a therapeutic compound in an immediate release dosage form. Surprisingly it has been found that the inclusion of a surfactant during the wet granulation process results in granules that are better processable, and allows for a reduction of lubricant. This reduction of lubricant concentration results in a pharmaceutical composition with a better dissolution profile than if no surfactant is used. Without being bound to any particular theory, the use of a lubricant may prevent access of water to the other excipients due to its hydrophobicity, and consequently slow down solubilization. For example, in exemplary embodiments of the present invention, the concentration of the lubricant is less than 1% by weight of the pharmaceutical composition, e.g., 0.5%.

Examples of lubricants, e.g. pharmaceutically acceptable lubricants include, but are not limited to, talc, magnesium stearate, aluminum stearate, calcium stearate, magnesium carbonate, polyethylene glycol, glyceryl behenate, stearic acid, hydrogenated castoril, glyceryl monostearate and sodium stearyl fumarate. The lubricant may be present in a concentration from about 0 to 10%, e.g. 0 to 10%, alternatively about 2%, e.g. 2 %, by weight of the total weight of the pharmaceutical composition.

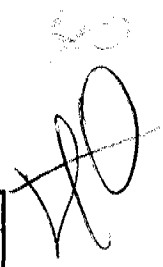
The following examples are illustrative, but do not serve to limit the scope of the invention described herein. The examples are meant only to suggest a method of practicing the present invention.

Quantities of ingredients, represented by percentage by weight of the pharmaceutical composition, used in each example are set forth in the respective tables located after the respective descriptions. For a capsule, when calculating the weight of the pharmaceutical composition (i.e. the capsule fill weight), the weight of the capsule shell itself is excluded from the calculation.

Example 1

The therapeutic compound in this example is nilotinib hydrochloride monohydrate. This therapeutic compound has low solubility in aqueous media. Furthermore this therapeutic compound has a slight hygroscopic tendency.

Table 1 shows the formulation of Example 1



Ingredients	Amount per capsule (mg)	Percentage (w%/w%)
Granule		
Nilotinib hydrochloride monohydrate	220.60	55.2%
Poloxamer 188	3.18	0.8
Lactose monohydrate	78.47	19.6%
Polyvinyl pyrrolidone	15.91	4%
External Phase		
Lactose monohydrate	77.64	19.4%
Colloidal silicon dioxide	2.10	0.5%
magnesium stearate	2.10	0.5%
Total	400.0	

The nilotinib hydrochloride monohydrate, lactose monohydrate and polyvinyl pyrrolidone are mixed together using a high shear mixer to form a powder blend. The poloxamer 188 is solubilized with purified water and then added to the powder blend in order to wet the powder blend. Then, the mixture is kneaded and dried in a fluid bed dryer to form granules. Lactose monohydrate and colloidal silicon dioxide (as part of the external phase) are screened along with the granules using an oscillating granulator with a 0.8 mm screen. A bin blender is used to provide additional blending. Magnesium stearate is separately sieved on a 0.9 mm screen and added to the mixture for final blending. The blended mixture is filled into capsules.

Because of the slight hygroscopic tendency of the nilotinib hydrochloride monohydrate, it may be expected that the filled hard gelatin capsule shells would deform over aging. Surprisingly, the physical stability of the filled hard gelatin capsules did not substantially deform during visual inspection during accelerated aging (i.e., subjecting the capsules to higher temperatures and conditions of relative humidity (40°C/75%RH)). Preferably, in order to achieve this stability, the water content of the capsules should so low that upon drying the capsules for 10 min at 80 °C the loss of weight should be lower than 3.0 %.

Sticking problems were observed with the capsules of the present invention during automatic capsule filling. Surprisingly it was found that capsules containing lactose monohydrate in an amount of less than about 40 % w/w of the total weight of the capsule do not have such sticking problems.

Example 2 – Dissolution Profile

Dissolution testing is performed using the basket method according to Ph. Eur. 2.9.3 'Dissolution test for solid dosage forms' and USP <711> 'Dissolution' at 100 rpm in 1000 ml 0.1 N HCL as dissolution material. The determination of the amount of drug substance dissolved (%) is performed with a UV detection method. The method has been validated for selectivity, accuracy, precision and linearity.

Table 2: Dissolution Results of the Capsule of Example 1

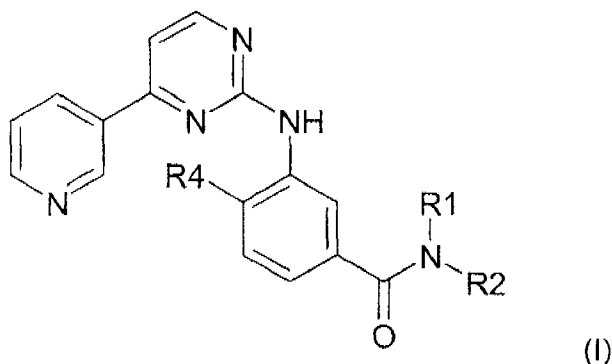
Time Point (min)	Mean of Nilotinib hydrochloride monohydrate dissolved in %
5	29.8
15	97.2
30	98.5
60	99.1

It is understood that while the present invention has been described in conjunction with the detailed description thereof that the foregoing description is intended to illustrate and not limit the scope of the invention, which is defined by the scope of the following claims. Other aspects, advantages and modifications are within the scope of the claims.

What is Claimed:

1. A pharmaceutical composition, in the form of a capsule comprising:

a granule comprising a therapeutic compound in an intimate mixture with at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein said therapeutic compound is a pyrimidinylaminobenzamide compound of formula I:



wherein

R_1 represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy-lower alkyl, acyloxy-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl, or phenyl-lower alkyl;

R_2 represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted by one or more identical or different radicals R_3 , cycloalkyl, benzocycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising zero, one, two or three ring nitrogen atoms and zero or one oxygen atom and zero or one sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or polysubstituted;

and R_3 represents hydroxy, lower alkoxy, acyloxy, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl, amino, mono- or disubstituted amino, cycloalkyl, heterocyclyl, an aryl group, or a mono- or bicyclic heteroaryl group comprising zero, one, two or three ring nitrogen atoms and zero or one oxygen atom and zero or one sulfur atom, which groups in each case are unsubstituted or mono- or polysubstituted;

or wherein R_1 and R_2 together represent alkylene with four, five or six carbon atoms optionally mono- or disubstituted by lower alkyl, cycloalkyl, heterocyclyl, phenyl, hydroxy, lower alkoxy, amino, mono- or disubstituted amino, oxo, pyridyl, pyrazinyl or pyrimidinyl; benzalkylene with four or five carbon atoms; oxaalkylene with one oxygen and three or four carbon atoms; or azaalkylene with one nitrogen and three or four carbon atoms wherein

nitrogen is unsubstituted or substituted by lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl, carboxy-lower alkyl, carbamoyl-lower alkyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl-lower alkyl, cycloalkyl, lower alkoxy-carbonyl, carboxy, phenyl, substituted phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl;

R₄ represents hydrogen, lower alkyl, or halogen;

wherein the prefix "lower" denotes a radical having up to and including a maximum of seven carbon atoms, the radicals in question being either linear or branched with single or multiple branching,

or a N-oxide or a pharmaceutically acceptable salt of said pyrimidylaminobenzamide compound of formula I.

2. The pharmaceutical composition of Claim 1, wherein said therapeutic compound is nilotinib or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The pharmaceutical composition of Claim 2, wherein said therapeutic compound is nilotinib hydrochloride monohydrate.
4. The pharmaceutical composition of Claim 1, wherein said granule further comprises a surfactant.
5. The pharmaceutical composition of Claim 4, wherein said surfactant is in a concentration from 0 to 1 % by weight of said pharmaceutical composition.
6. The pharmaceutical composition of Claim 1, wherein said pharmaceutical composition comprises a lubricant, and the concentration of said lubricant does not exceed 1% by weight of the pharmaceutical composition.
7. The pharmaceutical composition of Claim 6, wherein said lubricant is magnesium stearate.
8. The pharmaceutical composition of Claim 5, wherein said surfactant is a poloxamer.
9. The pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8 lactose monohydrate in an amount of less than about 40 % by weight of the composition.
10. A method for preparing a pharmaceutical composition comprising the steps of:
forming a powder blend of a therapeutic compound as described in Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable excipient;

wet massing and kneading the powder blend with a granulation liquid to form moist granules; and

drying the moist granules to form granules.

11. The method of Claim 10, further comprising processing the granules into a capsule.
12. The method of Claim 10, wherein said therapeutic compound is nilotinib or a pharmaceutically acceptable thereof.
13. The method of Claim 12, wherein said therapeutic compound is nilotinib hydrochloride monohydrate.
14. The method of Claim 10, wherein the granulation liquid comprises water.
15. The method of Claim 14, wherein the granulation liquid is present in a concentration from about 10% to about 25% by weight of the powder blend.
16. The method of Claim 10, further comprising the step of sieving the granules.
17. The method of Claim 10, wherein the moist granules are dried to a loss on drying value less than or equal to about two percent by weight of the moist granules prior to drying.
18. The method of Claim 10, wherein said powder blend comprises a surfactant.
19. The method of Claim 18, wherein said surfactant is a poloxamer.
20. The method of Claim 19, wherein said poloxamer is poloxamer 188.
21. A pharmaceutical composition produced by the method according to Claim 19.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

3 de Abril de 2008 (03.04.2008)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2008/037716 A3

(51) Clasificación de Patente Internacional:

A61K 9/16 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A63K 31/506 (2006.01)

(21) Número de solicitud Internacional:

PCT/EP2007/060165

(22) Fecha de presentación internacional:

25 de Septiembre de 2007 (25.09.2007)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Datos de prioridad:

06121371.6 27 de Septiembre de 2006 (27.09.2006) EP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto US):

NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (solo para US): **BRUNEAU, Nathalie**
[FR/FR]; Appt. 111 – Bât. 1, Les Reflets du Thiou, F-74960 Cran-
Gevrier (FR)

(74) Agente: **ROTH, Peter R., y colaboradores;** Novartis AG,
Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basilea, (CH)

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, 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) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

Declaración bajo Regla 4.17

- respecto al derecho del solicitante de presentar y que le sea
concedida una patente (Regla 4.17 (ii))

Publicada

- con reporte de búsqueda internacional
- antes del vencimiento de la fecha límite para enmendar las
reivindicaciones y sea re-publicada en el caso de recibir las
enmiendas

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:

17 de Julio de 2008.

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones referirse a "Guías y
Notas sobre Códigos y Abreviaciones" que aparece al principio de cada
emisión regular de la Gaceta del PCT

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN NILOTINIB O SU SAL

(57) Resumen:

Una composición farmacéutica, en especial cápsulas, la cual comprende gránulos que contienen nilotinib o una sal del mismo, con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los gránulos se pueden producir mediante un proceso de granulación húmeda.

45
Xf

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
NILOTINIB O SU SAL

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto terapéutico de la fórmula I (ver más adelante), por ejemplo nilotinib. Esta composición farmacéutica se puede preparar mediante un proceso de granulación húmeda para la preparación de gránulos que subsiguientemente se
10 rellenan en una cápsula.

Antecedentes de la Invención

 El nilotinib es la 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-fenil]-benzamida.
 Una sal particularmente útil de nilotinib es el monohidrato de
15 clorhidrato de nilotinib. Estos compuestos terapéuticos tienen utilidad como inhibidores de la actividad de cinasa de proteína tirosina (TK) de Bcr-Abl. Los ejemplos de las condiciones que se pueden tratar con estos compuestos terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide crónica y tumores estromales
20 gastrointestinales.

 Existe una necesidad de formular el nilotinib y los otros compuestos terapéuticos dados a conocer posteriormente en la presente, en composiciones farmacéuticas, en especial formas de dosificación oral sólidas, de tal manera que se puedan proporcionar
25 los beneficios terapéuticos de los compuestos a un paciente que lo

necesite. Un desafío que se presenta para resolver esta necesidad son las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos terapéuticos. El nilotinib y sus sales son compuestos pobremente solubles en agua, y son difíciles de formular y suministrar (es decir, hacerse biodisponibles cuando se ingieran oralmente). Un objeto de la presente invención es proporcionar una solución de ejemplo mediante la elaboración de una composición farmacéutica en la forma de una forma de dosificación oral sólida que puede ser ingerida por un paciente.

10

Breve Descripción de la Invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa que comprende un compuesto terapéutico de la fórmula I, por ejemplo nilotinib o una sal del mismo. Las composiciones farmacéuticas están en la forma de formas de dosificación oral sólidas, en especial cápsulas. Las cápsulas se rellenan con gránulos del compuesto terapéutico, mezclados con una fase externa que comprende cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un proceso particularmente útil para elaborar los gránulos es un proceso de granulación húmeda. El compuesto terapéutico y cualesquiera excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo un tensoactivo, se amasan en húmedo con agua purificada (o con solventes orgánicos), y subsiguientemente se secan para formar gránulos. Un ejemplo de un tensoactivo particularmente útil es un poloxámero, tal como el poloxámero 188. Se ha encontrado que el uso de un tensoactivo permite que se

25

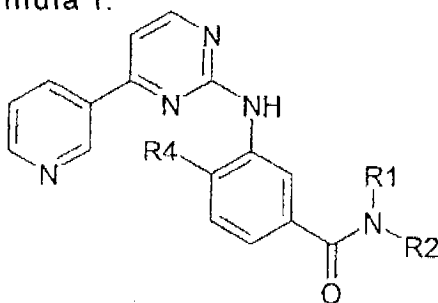
reduzca la concentración de otros excipientes (tales como lubricantes).

En otra modalidad de ejemplo de la presente invención, el proceso de granulación húmeda para preparar los gránulos incluye los siguientes pasos: a) formar una mezcla en polvo del compuesto terapéutico (por ejemplo, nilotinib o una sal del mismo) y cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; b) agregar un líquido de granulación a la mezcla de polvo con agitación para formar una masa húmeda; c) granular la masa húmeda para formar gránulos húmedos, y d) secar los gránulos húmedos.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto terapéutico. Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar sometiendo al compuesto terapéutico a granulación húmeda con un líquido de granulación para formar gránulos o una mezcla granulada. Los gránulos o la mezcla granulada subsiguientemente se pueden encapsular en cápsulas de gelatina dura, comprimir en tabletas, o rellenar en bolsitas para formar formas de dosificación oral sólidas.

Como se utiliza en la presente, el término "compuesto terapéutico" se refiere a los compuestos de pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I:



(I)

en donde:

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior;

5 R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más radicales idénticos o diferentes R_3 , cicloalquilo, benzocicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende cero, uno, dos, o tres átomos de nitrógeno del anillo, y cero o un átomo de oxígeno, y
10 cero o un átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos;

y R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituído, amino, amino mono- o di-sustituído, cicloalquilo,
15 heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende cero, uno, dos, o tres átomos de nitrógeno del anillo, y cero o un átomo de oxígeno, y cero o un átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos;

o en donde R_1 y R_2 representan juntos alquilenos con cuatro,
20 cinco, o seis átomos de carbono, opcionalmente mono- o di-sustituído por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- o di-sustituído, oxo, piridilo, pirazinilo, o pirimidinilo; benzalquilenos con cuatro o cinco átomos de carbono; oxa-alquilenos con un átomo de oxígeno y tres o
25 cuatro átomos de carbono; o aza-alquilenos con un átomo de

nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituido o sustituido por alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior N-mono- o N,N-
5 di-sustituido, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno;

y un N-óxido, y las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto.

10 Estos compuestos terapéuticos son adecuados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades dependientes de cinasa, en especial las enfermedades dependientes de cinasa Bcr-Abl y Tie-2, por ejemplo, como fármacos para tratar una o más enfermedades proliferativas.

15 Dentro de la definición de "compuesto terapéutico", el prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de siete, en especial hasta e incluyendo un máximo de cuatro átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificación individual o múltiple.

20 Como se utiliza en la presente, cuando se emplea la forma plural para compuestos, sales, y similares, esto también significa un solo compuesto, sal, o similar.

Cualesquiera átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R), (S), o (R,S), por ejemplo en la
25 configuración (R) o (S). Por consiguiente, los compuestos pueden

A

estar presentes como mezclas de isómeros o como los isómeros puros, por ejemplo como diaestereómeros puros en enantiómeros. Dentro de la presente invención también se contempla el uso de cualesquiera posibles tautómeros de los compuestos de la fórmula I.

5 Alquilo inferior es, por ejemplo, alquilo con desde e incluyendo uno hasta e incluyendo siete, por ejemplo, desde e incluyendo uno hasta e incluyendo cuatro átomos de carbono, y es lineal o ramificado; por ejemplo, alquilo inferior es butilo, tal como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, propilo, tal como
10 propilo normal o isopropilo, etilo, o metilo. Por ejemplo, alquilo inferior es metilo, propilo, o butilo terciario.

 Acilo inferior es, por ejemplo, formilo o alquilo inferior, carbonilo, en particular acetilo.

 Un grupo arilo es un radical aromático que se enlaza con la
15 molécula por medio de un enlace localizado en un átomo de carbono del anillo aromático del radical. En una modalidad de ejemplo, arilo es un radical aromático que tiene de seis a catorce átomos de carbono, en especial fenilo, naftilo, tetrahidro-naftilo, fluorenilo o fenantrenilo, y está insustituido o sustituido por uno o más, por
20 ejemplo hasta tres, en especial uno o dos sustituyentes, especialmente seleccionados a partir de amino, amino mono- o di-sustituido, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, hidroxilo, hidroxilo eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxilo, carboxilo
25 esterificado, alcanoílo, benzoílo, carbamoílo, carbamoílo N-mono- o

5 N,N-di-sustituido, amidino, guanidino, ureido, mercapto, sulfo,
tioalquilo inferior, tiofenilo, fenil-tioalquilo inferior, alquilo inferior-
tiofenilo, alquilo inferior-sulfinilo, fenil-sulfinilo, fenil-alquilo inferior-
sulfinilo, alquilo inferior-fenil-sulfinilo, alquilo inferior-sulfonilo, fenil-
sulfonilo, fenil-alquilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior-fenil-sulfonilo,
10 halo-alquilo inferior-mercapto, halo-alquilo inferior-sulfonilo, tal como
en especial trifluoro-metan-sulfonilo, dihidroxibora ($-B(OH)_2$),
heterociclilo, un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico, y
alquilendioxilo inferior enlazado en los átomos de carbono
adyacentes del anillo, tal como metilendioxilo. Arilo es, por ejemplo,
fenilo, naftilo, o tetrahidro-naftilo, que en cada caso está insustituido
o independientemente sustituido por uno o dos sustituyentes
seleccionados a partir del grupo que comprende halógeno, en
especial flúor, cloro, o bromo; hidroxilo; hidroxilo eterificado por
15 alquilo inferior, por ejemplo por metilo, por halo-alquilo inferior, por
ejemplo trifluoro-metilo, o por fenilo; alquilendioxilo inferior enlazado
a dos átomos de carbono adyacentes, por ejemplo metilendioxilo,
alquilo inferior, por ejemplo metilo o propilo; halo-alquilo inferior, por
ejemplo trifluoro-metilo; hidroxí-alquilo inferior, por ejemplo hidroxí-
20 metilo o 2-hidroxí-2-propilo; alcóxilo inferior-alquilo inferior; por
ejemplo metoxi-metilo o 2-metoxi-etilo; alcóxilo inferior-carbonil-
alquilo inferior, por ejemplo metoxi-carbonil-metilo; alquinilo inferior,
tal como 1-propinilo; carboxilo esterificado, en especial alcóxilo
inferior-carbonilo, por ejemplo metoxi-carbonilo, n-propoxi-carbonilo,
25 o iso-propoxi-carbonilo; carbamoilo N-mono-sustituido, en particular

carbamóilo mono-sustituido por alquilo inferior, por ejemplo metilo, propilo normal, o isopropilo; amino; alquilo inferior-amino, por ejemplo metil-amino; di-alquilo inferior-amino, por ejemplo dimetil-amino o dietil-amino; alquilenos inferior-amino, por ejemplo pirrolidino o piperidino; oxa-alquilenos inferior-amino, por ejemplo morfolino, aza-alquilenos inferior-amino, por ejemplo piperazino, acil-amino, por ejemplo acetil-amino o benzoil-amino; alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo metil-sulfonilo; sulfamóilo; o fenil-sulfonilo.

Un grupo cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo, y puede estar insustituido o sustituido por uno o más, en especial uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo definido anteriormente como sustituyentes para arilo, por ejemplo por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo o etoxilo, o hidroxilo, y además por oxo, o fusionado con un anillo benzo, tal como en benzo-ciclopentilo o benzo-ciclohexilo.

Alquilo sustituido es alquilo como se definió al final, en especial alquilo inferior, por ejemplo metilo; en donde puede haber uno o más, en especial hasta tres sustituyentes presentes, primordialmente a partir del grupo seleccionado a partir de halógeno, en especial flúor, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-alcanoílo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, y fenil-alcoxilo inferior-carbonilo. Es especialmente útil el trifluoro-metilo.

Amino mono- o di-sustituido es en especial amino sustituido por

uno o dos radicales seleccionados independientemente uno del otro a partir de alquilo inferior, tal como metilo; hidroxil-alquilo inferior, tal como 2-hidroxil-etilo; alcoxil inferior-alquilo inferior, tal como metoxil-etilo; fenil-alquilo inferior, tal como bencilo o 2-fenil-etilo; alcanoilo inferior, tal como acetil; benzoil; benzoil sustituido, en donde el radical de fenilo está especialmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de nitro, amino, halógeno, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxil, ciano, carboxil, alcoxil inferior-carbonil, alcanoil inferior, y carbamoil; y fenil-alcoxil inferior-carbonil, en donde el radical de fenilo está insustituido o en especial sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de nitro, amino, halógeno, N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxil, ciano, carboxil, alcoxil inferior-carbonil, alcanoil inferior, y carbamoil; y es, por ejemplo, N-alquilo inferior-amino, tal como N-metil-amino, hidroxil-alquilo inferior-amino, tal como 2-hidroxil-etil-amino o 2-hidroxil-propil, alcoxil inferior-alquilo inferior, tal como metoxil-etilo, fenil-alquilo inferior-amino, tal como bencil-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, N-fenil-alquilo inferior-N-alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-fenil-amino, alcanoil inferior-amino, tal como acetil-amino, o un sustituyente seleccionado a partir del grupo que comprende benzoil-amino y fenil-alcoxil inferior-carbonil-amino, en donde el radical de fenilo en cada caso está insustituido o en especial sustituido por nitro o amino, o también por halógeno, amino, N-

22
5

alquilo inferior-amino, N,N-di-alquilo inferior-amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, alcanóilo inferior, carbamoílo, o amino-carbonil-amino. Amino di-sustituido también es alquileno inferior-amino, por ejemplo pirrolidino, 2-oxo-pirrolidino, o piperidino; 5 oxa-alquileno inferior-amino, por ejemplo morfolino, o aza-alquileno inferior-amino, por ejemplo piperazino o piperazino N-sustituido, tal como N-metil-piperazino o N-metoxi-carbonil-piperazino.

Halógeno es en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor, cloro, o bromo.

10 Hidroxilo eterificado es en especial alquilo xilo de 8 a 20 átomos de carbono, tal como deciloxilo normal, alcoxilo inferior, tal como metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, o butiloxilo terciario, fenil-alcoxilo inferior, tal como benciloxilo, feniloxilo, halo-alcoxilo inferior, tal como trifluoro-metoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo, ó 1,1,2,2-tetrafluoro- 15 etoxilo, o alcoxilo inferior que está sustituido por heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, por ejemplo alcoxilo inferior que está sustituido por imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, pirrolilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, piridilo, en especial 2-, 3-, ó 4-piridilo, pirimidinilo, 20 en especial 2-pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, en especial 3-isoquinolinilo, quinolinilo, indolilo, o tiazolilo.

Hidroxilo esterificado es en especial alcanoiloxilo inferior, benzoiloxilo, alcoxilo inferior-carboniloxilo, tal como terbutoxi-carboniloxilo, o fenil-alcoxilo inferior-carboniloxilo, tal como 25 benciloxi-carboniloxilo.

Carboxilo esterificado es en especial alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo, isopropoxi-carbonilo, metoxi-carbonilo, o etoxi-carbonilo, fenil-alcoxilo inferior-carbonilo, o feniloxi-carbonilo.

- 5 Alcanoílo es primordialmente alquil-carbonilo, en especial alcanoílo inferior, por ejemplo acetilo.

Carbamoílo N-mono- o N,N-di-sustituido está en especial sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, e
10 hidroxí-alquilo inferior, o alquileo inferior, oxa-alquileo inferior, o aza-alquileo inferior opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno terminal.

Un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende cero, uno, dos, o tres átomos de nitrógeno del anillo, y cero o un átomo de
15 oxígeno, y cero o un átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos, se refiere a una fracción heterocíclica que está insaturada en el anillo que enlaza el radical de heteroarilo con el resto de la molécula en la fórmula I, y es, por ejemplo, un anillo, en donde, en el anillo de enlace, pero
20 opcionalmente también en cualquier anillo templado, cuando menos un átomo de carbono es reemplazado por un heteroátomo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde el anillo de enlace, por ejemplo, tiene de cinco a doce, por ejemplo cinco o seis átomos del anillo; y el cual puede
25 estar insustituído o sustituido por uno o más, en especial uno o dos

52
X

sustituyentes seleccionados a partir del grupo definido anteriormente para los sustituyentes para arilo, por ejemplo por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo o etoxilo, o hidroxilo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico se selecciona a

5 partir de 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, indazolilo, purinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinolinilo, pteridinilo, indolizínilo, 3H-indolilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo,

10 isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furazanilo, benzo[d]pirazolilo, tienilo, y furanilo. Por ejemplo, el grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico se selecciona a partir del grupo que consiste en pirrolilo, imidazolilo, tal como 1H-imidazol-1-ilo, bencimidazolilo, tal como 1-bencimidazolilo, indazolilo, en especial 5-indazolilo, piridilo, en

15 especial 2-, 3-, ó 4-piridilo, pirimidinilo, en especial 2-pirimidinilo, pirazinilo, isoquinolinilo, en especial 3-isoquinolinilo, quinolinilo, en especial 4- u 8-quinolinilo, indolilo, en especial 3-indolilo, tiazolilo, benzo[d]pirazolilo, tienilo, y furanilo. En una modalidad de ejemplo de la invención, el radical de piridilo está sustituido por hidroxilo en

20 la posición *orto* para el átomo de nitrógeno, y por consiguiente, existe cuando menos parcialmente en la forma del tautómero correspondiente que es la piridin-(1H)2-ona. En otra modalidad de ejemplo, el radical de pirimidinilo está sustituido por hidroxilo, tanto en la posición 2 como 4, y por consiguiente, existe en varias formas

25 tautoméricas, por ejemplo como la pirimidin-(1H,3H)2,4-diona.



Heterociclilo es en especial un sistema heterocíclico de cinco, seis, o siete miembros, con uno o dos heteroátomos seleccionados a partir del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno, y azufre, el cual puede estar insaturado o total o parcialmente saturado, y está insustituido o sustituido, en especial por alquilo inferior, tal como metilo, fenil-alquilo inferior, tal como bencilo, oxo, o heteroarilo, tal como 2-piperazinilo; heterociclilo es en especial 2- ó 3-pirrolidinilo, 2-oxo-5-pirrolidinilo, piperidinilo, N-bencil-4-piperidinilo, N-alquilo inferior-4-piperidinilo, N-alquilo inferior-piperazinilo, morfolinilo, por ejemplo 2- ó 3-morfolinilo, 2-oxo-1H-azepin-3-ilo, 2-tetrahidro-furanilo, ó 2-metil-1,3-dioxolan-2-ilo.

Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I.

Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula I con un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos, o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos,

59
GA

tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxí-maleico, ácido metil-maleico, ácido ciclohexan-carboxílico, ácido adamantan-carboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido ftálico, ácido fenil-acético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido 2-, 3-, ó 4-metil-bencen-sulfónico, ácido metil-sulfúrico, ácido etil-sulfúrico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil-, o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En la presencia de radicales negativamente cargados, tales como carboxilo o sulfo, también se pueden formar sales con bases, por ejemplo sales de metales o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, o sales de amonio con amoníaco o con aminas orgánicas adecuadas, tales como mono-aminas terciarias, por ejemplo trietil-amina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetil-piperazina.

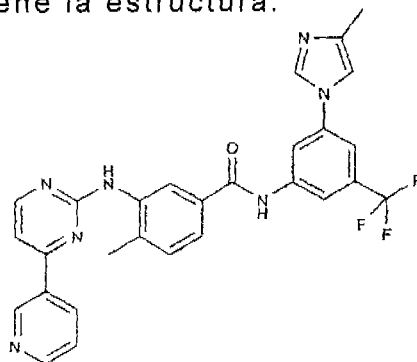
Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de la fórmula I también puede formar sales internas.

Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo

picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (donde sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por consiguiente, éstas son particularmente útiles.

5 En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres
10 anteriormente en la presente y más adelante en la presente, se debe entender para referirse también a las sales correspondientes, como sea apropiado y conveniente.

Los compuestos dentro del alcance de la fórmula I y el proceso para su fabricación, se dan a conocer en la Publicación Internacional
15 Número WO 04/005281, publicada el 15 de enero de 2004, la cual se incorpora en su totalidad a la presente solicitud como referencia. Un compuesto terapéutico particularmente útil en la presente invención es la 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]-amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluoro-metil)-fenil]-benzamida (también conocida
20 como nilotinib), que tiene la estructura:



A-67

Una sal particularmente útil de nilotinib es el monohidrato de clorhidrato de nilotinib, o el hidrato de clorhidrato de 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluoro-metil)-fenil]-3-[(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amino]-benzamida. Las sales adecuadas de nilotinib y los polimorfos del mismo se dan a conocer más generalmente en las Publicaciones Internacionales Números WO2007/015870 y WO2007/015871.

Como se utiliza en la presente, el término "composición farmacéutica" significa, por ejemplo, una mezcla que contiene una cantidad especificada de un compuesto terapéutico, por ejemplo una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto terapéutico, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para administrarse a un mamífero, por ejemplo un ser humano, con el objeto de tratar las enfermedades dependientes de cinasa.

Como se utiliza en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación, que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para hacer contacto con los tejidos de mamíferos, en especial seres humanos, sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y otras complicaciones problemáticas conmensuradas con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

La concentración del compuesto terapéutico en la composición farmacéutica está presente en una cantidad, por ejemplo en una cantidad terapéuticamente efectiva, que dependerá de las velocidades de absorción, inactivación, y excreción del fármaco, así

como de otros factores conocidos por un experto en este campo.

Adicionalmente, se debe observar que los valores de dosificación también variarán con la severidad de la condición que se vaya a aliviar. Se debe entender además que, para cualquier receptor particular, los regímenes de dosificación específicos se deben
5 ajustar a través del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administre o supervise la administración de las composiciones farmacéuticas. El compuesto terapéutico se puede administrar una vez, o se puede dividir en un
10 número de dosis más pequeñas para administrarse en diferentes intervalos de tiempo. Por consiguiente, una cantidad apropiada, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva apropiada, es conocida por un experto ordinario en la materia.

Por consiguiente, la dosis del compuesto terapéutico estará en
15 el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del receptor al día. De una manera alternativa, se pueden dar dosis más bajas, por ejemplo dosis de 0.5 a 100 miligramos; de 0.5 a 50 miligramos; o de 0.5 a 20 miligramos por kilogramo de peso corporal al día. El intervalo de
20 dosificación efectiva de las sales farmacéuticamente aceptables se puede calcular basándose en el peso de la fracción activa que se vaya a suministrar. Si la sal exhibe actividad por sí misma, la dosificación efectiva se puede estimar como anteriormente, utilizando el peso de la sal, o por otros medios conocidos por los
25 expertos en este campo.

como se utiliza en la presente, el término "liberación inmediata" se refiere a la liberación rápida de la mayor parte del compuesto terapéutico, por ejemplo, más de aproximadamente el 50 por ciento, aproximadamente el 55 por ciento, aproximadamente el 60 por ciento, aproximadamente el 65 por ciento, aproximadamente el 70 por ciento, aproximadamente el 75 por ciento, aproximadamente el 80 por ciento, o aproximadamente el 90 por ciento, dentro de un tiempo relativamente corto, por ejemplo dentro de 1 hora, 40 minutos, 30 minutos, ó 20 minutos después de la ingestión oral. Las condiciones particularmente útiles para la liberación inmediata son la liberación de cuando menos o igual a aproximadamente el 80 por ciento del compuesto terapéutico dentro de treinta minutos después de la ingestión oral. Las condiciones de liberación inmediata particulares para un compuesto terapéutico específico serán reconocidas o sabidas por un experto ordinario en la técnica.

Como se utiliza en la presente, el término "excipiente" se refiere a un ingrediente farmacéuticamente aceptable que se utiliza comúnmente en la tecnología farmacéutica para la preparación de formulaciones de dosificación oral en gránulos y/o sólidas. Los ejemplos de las categorías de excipientes incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, derrapantes, estabilizantes, rellenos, y diluyentes. Un experto ordinario en este campo puede seleccionar uno o más de los excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades particulares deseadas de la forma de dosificación oral en gránulos y/o sólida, mediante

experimentación de rutina y sin una carga indebida. La cantidad de cada excipiente utilizado puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias, las cuales se incorporan todas como referencia, dan a conocer las técnicas y los excipientes utilizados para formar las formas de dosificación oral: Véase *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4a. Edición, Rowe y colaboradores, Editores, American Pharmaceuticals Association (2003); y *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 20a. Edición, Gennaro, Editor, Lippincott Williams & Wilkins (2000).

Como se utiliza en la presente, el término "granulación húmeda" se refiere al proceso general de utilizar un líquido de granulación en el proceso de granulación para formar subsecuentemente gránulos, como se discute en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20a. Edición (2000), Capítulo 45, el cual se incorpora a la presente como referencia.

En una modalidad de ejemplo de la presente invención, la granulación húmeda incluye los pasos de mezclar; humectar y amasar, es decir, amasar en húmedo; granular (es decir, amasar en el caso de una mezcla de alto esfuerzo cortante); secar; y tamizar. Estos pasos se discuten con mayor detalle en seguida.

El proceso de granulación húmeda empieza con la formación de una mezcla en polvo del compuesto terapéutico y cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en especial un tensoactivo, mediante la mezcla, por ejemplo, con un equipo de granulación

farmacéutica, de los ingredientes anteriormente mencionados (es decir, poner en proximidad íntima) en un recipiente adecuado, para formar una mezcla. Los ejemplos del equipo de granulación farmacéutica incluyen, pero no se limitan a, granuladoras de esfuerzo cortante (por ejemplo, Hobart, Collette, Beken) en combinación con un granulador oscilatorio; mezcladoras/granuladoras de alta velocidad (por ejemplo, Diosna, Fielder, Collette-Gral), y granuladoras de lecho fluido (por ejemplo, Aeromatic, Glatt), con un equipo de tamización subsiguiente. Los excipientes útiles para mezclarse inicialmente con el compuesto terapéutico incluyen, por ejemplo, tensoactivos, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, diluyentes, y cualesquiera combinaciones de los anteriores. Los tensoactivos son particularmente útiles en la mezcla en polvo.

Los ejemplos de los tensoactivos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno (también conocidos como poloxámeros), sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril-sulfato de sodio, estearil-sulfato de sodio, oleil-sulfato de sodio, y cetil-sulfato de sodio), sulfonatos de alquil-arilo (por ejemplo, dodecil-bencen-sulfonato de sodio y sulfosuccinatos de dialquil-sodio), polietilenglicoles, y polisorbatos. Como se utiliza en la presente, el término "poloxámero" se refiere a cuando menos un polímero que tiene la fórmula: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4)_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, en donde "a" y "b" denotan el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno,

respectivamente. El tensoactivo puede estar presente en una concentración del 0 a aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición (por ejemplo, por el peso de la cápsula llenada).

Los ejemplos de los desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo polivinil-pirrolidona reticulada o crospovidona, por ejemplo POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada o croscarmelosa de sodio, por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC; y carboxi-metil-celulosa de calcio reticulada; polisacáridos de soya; y goma guar. El desintegrante puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 50 por ciento en peso de la composición (por ejemplo, por el peso de la cápsula llenada).

Los ejemplos de los aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y sus derivados, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, e hidroxipropil-metil-celulosa, por ejemplo METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; povidona, y gelatina. El aglutinante puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 50 por ciento en peso de la composición (por ejemplo, por el peso de la cápsula llenada).

Los ejemplos de los rellenos farmacéuticamente aceptables y

los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, y sacarosa. El relleno puede estar
5 presente en una concentración de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 80 por ciento en peso de la composición (por ejemplo, por el peso de la cápsula llenada).

Se observaron problemas de adhesión con las cápsulas de la presente invención durante el llenado automático de cápsulas. De
10 una manera sorprendente, se encontró que las cápsulas que contienen monohidrato de lactosa en una cantidad menor de aproximadamente el 40 por ciento en peso de la composición, no tienen estos problemas de adhesión. Por consiguiente, en una modalidad, la presente invención se refiere a cápsulas como se
15 describen en la presente, que contienen monohidrato de lactosa en una cantidad menor de aproximadamente el 40 por ciento en peso/peso, del peso total de la cápsula; de una manera más específica en una cantidad menor de aproximadamente el 25 por ciento, más preferiblemente en una cantidad menor de
20 aproximadamente el 20 por ciento en peso/peso de la fase externa de la cápsula.

El siguiente paso es amasar en húmedo la mezcla en polvo mediante la adición de un líquido de granulación mientras se agita la mezcla en polvo, hasta que se humedezca la mezcla en polvo con el
25 líquido de granulación para formar una masa húmeda. Por ejemplo,

se agrega del 10 por ciento al 35 por ciento (peso/peso) a la mezcla en polvo. De una manera alternativa, se puede agregar del 10 por ciento al 15 por ciento (peso/peso) a la mezcla en polvo. El líquido de granulación, por ejemplo, es farmacéuticamente aceptable y volátil. Los ejemplos de los líquidos de granulación adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua (por ejemplo, agua purificada), solventes orgánicos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetona), ya sea solos o en combinación. Un ejemplo de un líquido de granulación en combinación incluye agua, etanol, e isopropanol juntos.

De una manera alternativa, el proceso de granulación húmeda puede empezar con el compuesto terapéutico como un polvo por sí mismo.

Durante el amasado en húmedo, el líquido de granulación que se introduce al polvo es un solvente que contiene o no uno o varios excipientes disueltos, por ejemplo, un aglutinante y/o un tensoactivo. Sin importar cómo tenga lugar el amasado en húmedo, después del amasado en húmedo, la mezcla en polvo se humedece mediante el líquido de granulación. En una modalidad de ejemplo, se utiliza agua purificada como el líquido de granulación.

Subsecuentemente, después del procesamiento con el líquido de granulación, la masa húmeda se puede tamizar opcionalmente formando gránulos húmedos o mojados. La masa húmeda, por ejemplo, se puede tamizar a través de una malla, tal como un tamiz de 6 a 10 milímetros, por ejemplo de malla 6 u 8. Un experto

ordinario en este campo puede seleccionar el tamaño apropiado de la malla con el objeto de formar el tamaño más apropiado de los gránulos.

5 En una modalidad alternativa, se puede emplear una trituration en lugar de la malla o tamiz. Los ejemplos de un molino de trituration incluyen, pero no se limitan a, un oscilador Stokes, un granulador giratorio Colton, un molino de trituration Fitzpatrick, un molino de tornado Stokes.

10 En todavía otra modalidad alternativa, se puede utilizar una mezcladora de alta velocidad equipada con, por ejemplo, un aspa picadora, para reemplazar a la malla o al molino triturador. En este caso, el paso de granulación se denomina como amasado. Por ejemplo, esto permite que el amasado en húmedo y la granulación se combinen en un solo paso.

15 Los gránulos húmedos, por ejemplo, subsiguientemente se secan. Por ejemplo, los gránulos húmedos se pueden recolectar en charolas, y se pueden transferir a un horno de secado. De una manera alternativa, los gránulos húmedos se pueden colocar en un gabinete de secado con corriente de aire circulante y control de calor

20 termostático. Todavía otra opción es secar los gránulos húmedos en una secadora de lecho fluido. En esta modalidad de ejemplo, los gránulos húmedos se suspenden y se agitan en una corriente de aire tibio, de tal manera que los gránulos húmedos se mantengan en movimiento. Por ejemplo, la temperatura del aire puede ser desde

25 aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente

20

90°C, por ejemplo de 70°C. Los gránulos húmedos se secan hasta un valor de pérdida al secarse ("LOD") menor o igual a aproximadamente el cinco por ciento, por ejemplo, menor del dos por ciento, por ejemplo, del 0.5 al 2 por ciento en peso de la composición.

Todavía otra opción es un proceso de un solo recipiente con granulación y secado en el mismo equipo (por ejemplo, una mezcladora de alto esfuerzo cortante con una doble pared para secar como un Zanchetta Roto P o un Turbosphere Moritz).

El secado puede tener lugar dentro o aparte del equipo de granulación farmacéutica.

Subsiguientemente al secado, el gránulo se puede tamizar adicionalmente, es decir, se puede tamizar para secarse, solo o en combinación con cuando menos un excipiente. Esto típicamente da como resultado un tamaño de partículas más uniforme de los gránulos, preparando los gránulos para un procesamiento adicional en una forma de dosificación oral sólida.

Los gránulos se pueden formular con excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales para formar una mezcla íntima que subsiguientemente se configura en una forma oral, por ejemplo en formas de dosificación oral sólidas, tales como tabletas, píldoras, grageas, caplets, cápsulas, o pastillas. Como se utiliza en la presente, el término "fase externa" se refiere a los excipientes adicionales que se agregan a los gránulos antes de configurar la forma de dosificación final. Cualesquiera excipientes adicionales

utilizados se pueden tamizar por separado de los gránulos, o concurrentemente con la tamización de los gránulos, como se describe en el paso de tamización en seco anteriormente mencionado. Un experto ordinario en este campo apreciará el tamaño de partículas necesario de cada componente que sea necesario para la composición farmacéutica particular que se esté formulando. Por ejemplo, los tamaños de partículas adecuados incluyen aquéllos de menos o igual a 1,000 micras, 750 micras, 500 micras, o 250 micras. El ensamble de los gránulos con la fase externa en una mezcla íntima se puede llevar a cabo utilizando cualquier proceso farmacéutico convencional, como es conocido por un experto ordinario en este campo, por ejemplo, mezcla, compresión, co-molienda, compactación, o co-micronización.

La mezcla combinada, por ejemplo, se puede compactar subsiguientemente en una tableta (por ejemplo, utilizando una prensa de tabletas), o se puede rellenar en una cápsula o bolsita (por ejemplo, utilizando maquinaria de encapsulación). Se pueden utilizar cualesquiera cápsulas conocidas en la técnica para encapsular la mezcla combinada. Un ejemplo de esta cápsula es de cápsulas de gelatina dura, por ejemplo, CONI-SNAP fabricadas por Capsugel de Morris Plains, Nueva Jersey. Los tamaños adecuados para estas cápsulas incluyen, pero no se limitan a, los tamaños números 00 a 5. Las composiciones farmacéuticas en la forma de cápsulas pueden contener, por ejemplo, de 5 miligramos a 500 miligramos del compuesto terapéutico por cápsula; por ejemplo, 25

miligramos, 50 miligramos, 100 miligramos, ó 200 miligramos de compuesto terapéutico por cápsula.

Un excipiente farmacéuticamente aceptable comúnmente utilizado para agregar en la fase externa, es un derrapante. Este
5 excipiente facilita el flujo de la mezcla combinada en el equipo de procesamiento.

Los ejemplos de los derrapantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de aluminio,
10 carbonato de magnesio, óxido de magnesio, y celulosa en polvo. El derrapante puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 0 al 10 por ciento, por ejemplo del 0 al 10 por ciento, alternativamente de aproximadamente el 1 por ciento, por ejemplo del 1 por ciento en peso del peso total de la composición
15 farmacéutica.

Otro excipiente farmacéuticamente aceptable comúnmente utilizado para agregar la fase externa es un lubricante. Este excipiente ayuda a evitar cualquier adhesión en el equipo de procesamiento. Aunque un lubricante mejora la procesabilidad,
20 puede impactar la liberación del compuesto terapéutico desde la forma de dosificación. Con frecuencia, un lubricante es hidrofóbico y subsiguientemente retarda o hace más lenta la liberación de un compuesto terapéutico en una forma de dosificación de liberación inmediata. De una manera sorprendente, se ha encontrado que la
25 inclusión de un tensoactivo durante el proceso de granulación en

húmedo da como resultado gránulos que son mejor procesables, y
permite hacer una reducción de lubricante. Esta reducción de la
concentración de lubricante da como resultado una composición
farmacéutica con un mejor perfil de disolución que si no se utilizara
5 tensoactivo alguno. Sin obligarse por cualquier teoría en particular,
el uso de un lubricante puede prevenir el acceso de agua a los otros
excipientes debido a su hidrofobicidad, y en consecuencia, hacer
más lenta la solubilización. Por ejemplo, en las modalidades de
ejemplo de la presente invención, la concentración del lubricante es
10 menor del 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica, por
ejemplo, el 0.5 por ciento.

Los ejemplos de los lubricantes, por ejemplo los lubricantes
farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a, talco,
estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio,
15 carbonato de magnesio, polietilenglicol, behenato de glicerilo, ácido
esteárico, aceite de ricino hidrogenado, monoestearato de glicerilo, y
estearil-fumarato de sodio. El lubricante puede estar presente en una
concentración de aproximadamente el 0 al 10 por ciento, por
ejemplo, del 0 al 10 por ciento, alternativamente de
20 aproximadamente el 2 por ciento, por ejemplo del 2 por ciento en
peso del peso total de la composición farmacéutica.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para
limitar el alcance de la invención descrita en la presente. Los
ejemplos pretenden solamente sugerir un método para practicar la
25 presente invención.

Las cantidades de ingredientes, representadas por el porcentaje en peso de la composición farmacéutica, utilizados en cada ejemplo, se estipulan en las tablas respectivas localizadas después de las descripciones respectivas. Para una cápsula, cuando se calcula el peso de la composición farmacéutica (es decir, el peso de la cápsula llenada), se excluye del cálculo el peso de la cubierta de la cápsula misma.

Ejemplo 1

El compuesto terapéutico en este ejemplo es monohidrato de clorhidrato de nilotinib. Este compuesto terapéutico tiene una baja solubilidad en medios acuosos. Adicionalmente, este compuesto terapéutico tiene una ligera tendencia higroscópica.

La Tabla 1 muestra la formulación del Ejemplo 1.

Ingredientes	Cantidad por Cápsula (mg)	Porcentaje (% en peso/% en peso)
Gránulo		
Monohidrato de clorhidrato de nilotinib	220.60	55.2%
Poloxámero 188	3.18	0.8%
Monohidrato de lactosa	78.47	19.6%
Polivinil-pirrolidona	15.91	4%
Fase Externa		
Monohidrato de lactosa	77.64	19.4%

25
X

5

Ingredientes	Cantidad por Cápsula (mg)	Porcentaje (% en peso/% en peso)
Dióxido de silicio coloidal	2.10	0.5%
Estearato de magnesio	2.10	0.5%
Total	400.0	

El monohidrato de clorhidrato de nilotinib, el monohidrato de lactosa, y la polivinil-pirrolidona, se mezclan entre sí utilizando una mezcladora de alto esfuerzo cortante para formar una mezcla de polvo. El poloxámero 188 se solubiliza con agua purificada, y luego se agrega a la mezcla de polvo con el objeto de humedecer la mezcla de polvo. Entonces, la mezcla se amasa y se seca en una secadora de lecho fluido para formar los gránulos. El monohidrato de lactosa y el dióxido de silicio coloidal (como parte de la fase externa) se tamizan junto con los gránulos utilizando un granulador oscilatorio con una malla de 0.8 milímetros. Se utiliza una mezcladora de bandeja para proporcionar una mezcla adicional. El estearato de magnesio se tamiza por separado en una malla de 0.9 milímetros, y se agrega a la mezcla para el mezclado final. La mezcla combinada se rellena en cápsulas.

Debido a la ligera tendencia higroscópica del monohidrato de clorhidrato de nilotinib, se puede esperar que las cubiertas de las cápsulas de gelatina dura llenadas se deformen con el

96

envejecimiento. De una manera sorprendente, la estabilidad física de las cápsulas de gelatina dura llenadas no se deformó sustancialmente durante la inspección visual durante el envejecimiento acelerado (es decir, someter a las cápsulas a 5 temperaturas y condiciones de humedad relativa más altas (40°C/75%RH)). De preferencia, con el objeto de lograr esta estabilidad, el contenido de agua de las cápsulas debe ser tan bajo que, al secarse las cápsulas durante 10 minutos a 80°C, la pérdida de peso debe ser más baja que el 3.0 por ciento.

10 Se observaron problemas de adhesión con las cápsulas de la presente invención durante el llenado automático de cápsulas. De una manera sorprendente, se encontró que las cápsulas que contienen monohidrato de lactosa en una cantidad de menos de aproximadamente el 40 por ciento en peso/peso del peso total de la 15 cápsula no tienen estos problemas de adhesión.

Ejemplo 2 - Perfil de Disolución

Se lleva a cabo la prueba de disolución utilizando el método de canasta de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.3 "Dissolution test for solid dosage forms" (Prueba de disolución para formas de dosificación 20 sólidas) y USP <711> "Dissolution" (Disolución), a 100 revoluciones por minuto en 1,000 mililitros de HCl 0.1N como material de disolución. La determinación de la cantidad de la sustancia de fármaco (%) se lleva a cabo con un método de detección ultravioleta. El método se ha validado para selectividad, exactitud, precisión, y 25 linealidad.

77

Tabla 2: Resultados de Disolución de la Cápsula del Ejemplo 1

Punto del Tiempo (min)	Promedio de monohidrato de clorhidrato de nilotinib en %
5	29.8
15	97.2
30	98.5
60	99.1

Se entiende que, aunque la presente invención se ha descrito en conjunto con su descripción detallada, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, la cual se define por el alcance de las siguientes reivindicaciones. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones.

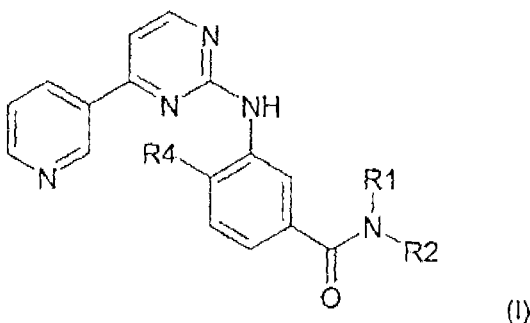
28

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, en la forma de una cápsula, la cual comprende:

5 un gránulo que comprende un compuesto terapéutico en una mezcla íntima con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde este compuesto terapéutico es una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula I:

10



en donde:

15

R_1 representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior, aciloxi-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior;

20

R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más radicales idénticos o diferentes R_3 , cicloalquilo, benzocicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende cero, uno, dos, o tres átomos de nitrógeno del anillo, y cero o un átomo de oxígeno, y cero o un átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos;

25

y R_3 representa hidroxilo, alcoxilo inferior, aciloxilo,

7
XD

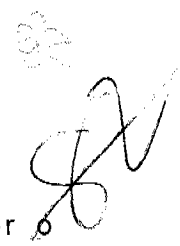
carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- o N,N-di-sustituido, amino, amino mono- o di-sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo mono- o bi-cíclico que comprende cero, uno, dos, o tres átomos de nitrógeno del anillo, y cero o un átomo de oxígeno, y cero o un átomo de azufre, cuyos grupos en cada caso están insustituídos o mono- o poli-sustituídos;

o en donde R_1 y R_2 representan juntos alquileo con cuatro, cinco, o seis átomos de carbono, opcionalmente mono- o di-sustituido por alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, amino mono- o di-sustituido, oxo, piridilo, pirazinilo, o pirimidinilo; benzalquileo con cuatro o cinco átomos de carbono; oxa-alquileo con un átomo de oxígeno y tres o cuatro átomos de carbono; o aza-alquileo con un átomo de nitrógeno y tres o cuatro átomos de carbono, en donde el nitrógeno está insustituído o sustituido por alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior N-mono- o N,N-di-sustituido, cicloalquilo, alcoxilo inferior-carbonilo, carboxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo;

R_4 representa hidrógeno, alquilo inferior, o halógeno;

en donde el prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de siete átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión lineales o ramificados con ramificación individual o múltiple,

32



húmedos se secan hasta un valor de pérdida al secarse menor o igual a aproximadamente el dos por ciento en peso de los gránulos húmedos antes de secarse.

18. El método de la reivindicación 10, en donde la mezcla en polvo mencionada comprende un tensoactivo.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el tensoactivo mencionado es un poloxámero.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el poloxámero mencionado es el poloxámero 188.

21. Una composición farmacéutica producida mediante el método de acuerdo con la reivindicación 19.

15

20

25



RESUMEN

Una composición farmacéutica, en especial cápsulas, la cual comprende gránulos que contienen nilotinib o una sal del mismo, con
5 cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los gránulos se pueden producir mediante un proceso de granulación húmeda.

* * * * *

10

15

20

25

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 April 2008 (03.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/037716 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/16 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/060165

(22) International Filing Date:

25 September 2007 (25.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06121371.6 27 September 2006 (27.09.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CII]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **BRUNEAU, Nathalie** [FR/FR]; Appt. 111 - Bât. 1, Les Reflets du Thiou, F-74960 Cran-Gevrier (FR).

(74) Agents: **ROTH, Peter R.** et al.; NOVARTIS AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(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).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

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

(88) Date of publication of the international search report:

17 July 2008

WO 2008/037716 A3

(54) Title: **PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING NILOTINIB OR ITS SALT**

(57) Abstract: A pharmaceutical composition, especially capsules, comprising granules containing nilotinib or a salt thereof with at least one pharmaceutically acceptable excipient. The granules may be produced by a wet granulation process.

95

PCT/EP2007/060165

INV. A61K9/16 A61K31/506 A61P35/02

B. FIELDS SEARCHED

A61K

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI 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	WO 2006/089781 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MANLEY PAUL W [CH]) 31 August 2006 (2006-08-31) page 1, line 15 - page 2, line 25 page 8, lines 12-15 page 17, line 34 - page 18, line 14 claim 7	1,2
Y	-----	3-21
X	WO 2006/079539 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MANLEY PAUL W [CH]; MARTI) 3 August 2006 (2006-08-03) claims 1,3 page 2, line 6 - page 3, line 13 page 9, lines 5-8 page 12, lines 16-21 page 13, lines 27-29; example 1	1,2
Y	-----	3-21

-/--

X See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *"a" 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.
- *"g" document member of the same patent family

Date of mailing of the international search report

28/05/2008

Authorized officer _____

van de Wetering, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/060165

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/005281 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BREITENSTEIN WERNER [CH];) 15 January 2004 (2004-01-15) cited in the application page 2, line 12 - page 3, line 16 page 34, lines 27-32 page 63; example 92 pages 66-67; example 97	1,2
Y		3-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/060165

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006089781 A	31-08-2006	AU 2006218020 A1	31-08-2006
		CA 2601687 A1	31-08-2006
		CN 101160131 A	09-04-2008
		EP 1863491 A1	12-12-2007
		KR 20070106036 A	31-10-2007
WO 2006079539 A	03-08-2006	AU 2006208638 A1	03-08-2006
		CA 2594687 A1	03-08-2006
		EP 1843771 A2	17-10-2007
		KR 20070104567 A	26-10-2007
WO 2004005281 A1	15-01-2004	AU 2003249962 A1	23-01-2004
		BR PI0312464 A	03-05-2005
		CA 2491632 A1	15-01-2004
		CN 1675195 A	28-09-2005
		EP 1532138 A1	25-05-2005
		JP 2005533827 T	10-11-2005
		JP 2008044968 A	28-02-2008
		KR 20060126847 A	08-12-2006
		MX PA05000328 A	31-03-2005
		NZ 537396 A	30-11-2006
		US 2006167015 A1	27-07-2006
		US 2007093506 A1	26-04-2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041795- -00000-0000

Fecha: 2009-04-24 17:01:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

cio
A

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[+]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [X]

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 []

Edval Navarro
Firma Responsable

Fecha 24-04-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

92

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 41795
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/060165
	Fecha inicio fase nacional	27/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

5654

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 Mayo 2009
adpall

39