



PCT

Industria y Comercio

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

09-105019

EXPEDIENTE N°

TITULO: PREPARACIÓN FARMACÉUTICA
ACUOSA

CLASIFICACION INTERNACIONAL: _____

SOLICITANTE: MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO: DARMSTADT, ALEMANIA

APODERADO: DARIO CARDENAS NAVAS

BOGOTÁ, D.C. _____



No. 09-105019- -00000-0000

Fecha: 2009-09-25 14:43:03

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 105

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I

☐

Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: Merck Patent GmbH

Dirección: Frankfurter Strasse 250,64293 Darmstadt,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Darmstadt, Alemania

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: 3137800

Fax: 3122410

E-mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒ X

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DARIO CARDENAS NAVAS

Dirección: Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9

Teléfono: 3137800

Fax: 3123600

E-Mail: general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ X

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

No 17.066.629
BTA

TP 1.250
C.S.J

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre:

1. Holger Bauer
2. Norbert Rasenack
3. Kerstin Ammer
4. Bianka Kemmerer
5. Kirstin Heil

Dirección:

1. Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Alemania
2. Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Alemania
3. Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Alemania
4. Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Alemania
5. Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Alemania

Nacionalidad:

1. Alemán
2. Alemán
3. Alemán
4. Alemán
5. Alemán

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2008/003291

Fecha 24.04.2008

Publicación Internacional No.

WO 2008/138459

Fecha 20.11.2008

⑥

Título(54):

PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ACUOSA (Folio 110)

⑦

Clasificación Internacional (51):

⑧

Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33)País de Origen

ALEMANIA

(32)Fecha

10.05.2007

(31)N° de Solicitud

102007021862.3

⑨

Comprobante de Pago No.:

09-68,391

Fecha

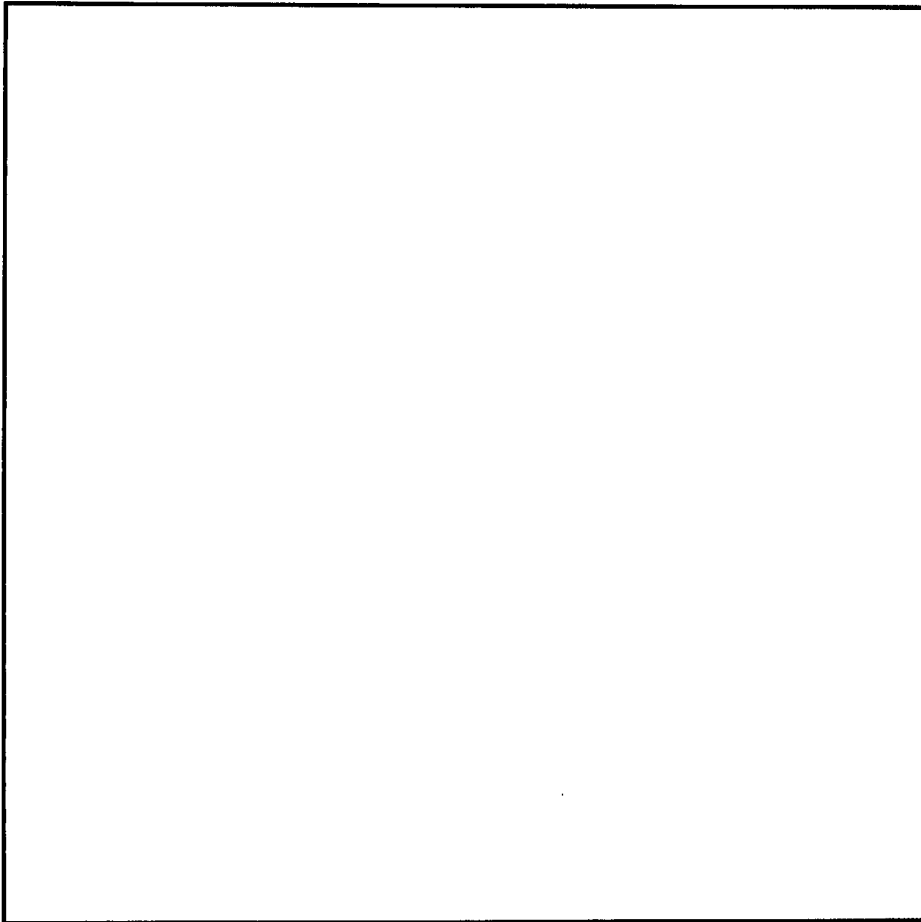
Sept 14, 2009

⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar 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 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la Concesión de la patente,

NOMBRE:

DARIO CARDENAS NAVAS

FIRMA:

C.C.

17.066.629 BTA

TP.

1.250 L. 1.250
C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-105019- -00000-0000

Fecha: 2009-09-25 14:43:03
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,391
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.I.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17852295	14/09/2009	7,871,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800000000-7

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 70,840

FECHA : SEPTIEMBRE 22 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-105019- -00000-0000

Fecha: 2009-09-25 14:43:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P.I.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130923516	22/09/2009	5,369,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

CARDENAS & CARDENAS

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ABOGADOS

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **MERCK PATENT GMBH**

(72) Inventor(es) **Holger Bauer, Norbert Rasenack, Kerstin Ammer, Bianka Kemmerer, Kirstin Heil**

(74) Apoderado: **DARIO CARDENAS NAVAS**

(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>
	10 2007 021 862.3	10.05.2007	Alemania

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **20.11.2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **24.04.2008**

N° publicación: **WO 2008/138459 A2**

No. de solicitud **PCT/EP2008/003291**

(54) Título: **PREPARACIÓN FARMACEÚTICA ACUOSA**



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) MERCK PATENT GMBH			
(72) Inventor(es) Holger Bauer, Norbert Rasenack, Kerstin Ammer, Bianka Kemmerer, Kirstin Heil			
(74) Apoderado: DARIO CARDENAS NAVAS			
(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i> 10 2007 021 862.3	(32) <i>Fecha</i> 10.05.2007	(33) <i>País</i> Alemania
(85) Fecha límite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24.04.2008 No. de solicitud <i>PCT/EP2008/003291</i>		Fecha: 20.11.2008 No. Publicación WO 2008/138459 A2	

(54) Título: **PREPARACIÓN FARMACEÚTICA ACUOSA**

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica acuosa que contiene 1- (2-dimetilamino-etil)-3- ((2R,4aS,5R,10bS) -5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano [3,2-c] quinolin-2-ilmetil) -urea como principio activo, una preparación farmacéutica líquida que es apropiada para la preparación de la preparación farmacéutica acuosa, así como a procedimientos para producir las preparaciones.

(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) MERCK PATENT GMBH	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10 2007 021 862.3	32) Fecha 10.05.2007	(33) País Alemania
		(72) Inventor(es) 1. Holger Bauer 2. Norbert Rasenack 3. Kerstin Ammer 4. Bianka Kemmerer 5. Kirstin Heil	
		(74) Apoderado: DARIO CARDENAS NAVAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 20.11.2008		
Fecha de presentación de la solicitud: 24.04.2008	N° publicación: WO 2008/138459 A2		
No. de solicitud PCT/EP2008/003291			
(54) Titulo: PREPARACIÓN FARMACEUTICA ACUOSA			

Resumen:

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica acuosa que contiene 1- (2-dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS) -5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano [3,2-c] quinolin-2-ilmetil) -urea como principio activo, una preparación farmacéutica líquida que es apropiada para la preparación de la preparación farmacéutica acuosa, así como a procedimientos para producir las preparaciones.

12729-1
00562

- Colombia -

POWER OF ATTORNEY

In the city of Darmstadt, on the 7 day of the month of April, of the year two thousand and eight (2.008), before me, Alexander Pfeiffer Notary Public, appeared Dr. Hartmann and Dr. Horstmann of Darmstadt, Germany age, and domiciled at Darmstadt, Germany and stated:

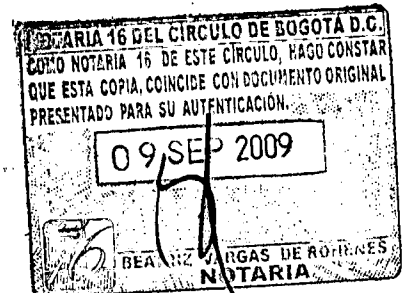
First: That he/she acts in his/ her capacity of Prokurist of Merck Patent GmbH, a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Germany and domiciled at Darmstadt, Germany, as evidenced in the By-laws and Articles of Incorporation, documents which I have examined:

Second: That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to **Dario Cárdenas Navas** and/or **Eduardo Cárdenas Caballero**, and/or **Bernardo P. Cárdenas Martínez** and/or **James Valdírí Reyes** and/or **Luz Helena Adarve Gómez**, and/or **Juanita Acosta Gómez** and/or **Ana María Rulz Rueda**, registered lawyers of the firm **Cárdenas & Cárdenas Propiedad Intelectual Lawyers**, domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, Bogotá, D.C. Colombia, to carry before the corresponding Colombian national offices and authorities the proceedings to obtain patents, as well as proceedings of assignments, change of name or domicile of the owner, waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals; pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem appropriate for the defense and protection of the trademarks of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, including resort to litigation; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby ratified and confirmed, any such act said attorney lawfully do for its benefit, as my own act granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

Third: That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extra judicial attorneys.

Signed At _____

On _____



Merck Patent GmbH

ppa.

ppa.



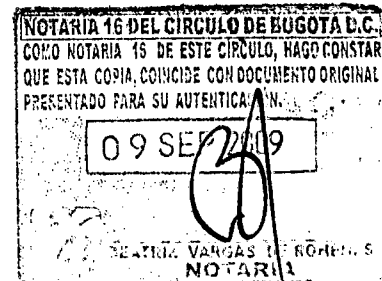
Dr. Hartmann



Dr. Horstmann

By _____

Notary Public



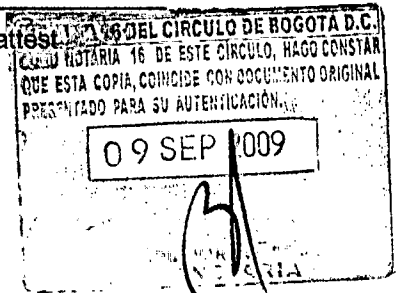
NOTARIAL CERTIFICATION

The undersigned Notary Public certifies that Mr. _____ appeared before me and signed the preceding document; that I know him personally and I am certain that he has legal capacity to grant it; that he is _____ of _____, and is consequently authorized to grant such document; that such company is organized under the laws of _____, and is domiciled at _____; and that the act for which this document is granted is included among those which constitute the corporate object of the named company. Furthermore, that such company performs its corporate purpose in accordance with the laws of its incorporation and domicile.

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of _____

_____ all of which I hereby attest

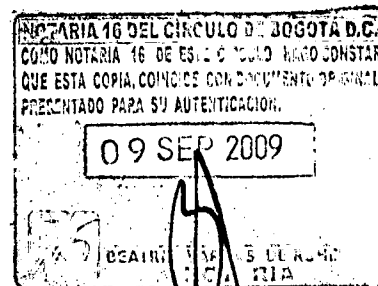
Notary Public (signature)
Issued and signed at
Dated



(LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED)

CERTIFICA

- CONSUL**



Roll of Deeds No. 403 for 2008

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today
at Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

- 1) **Mr. Dr. Arno Hartmann**
born on 29 October 1960
and
- 2) **Mr. Dr. Stefan Horstmann**
born on 09 September 1967

business address:
Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt / Germany

- who are personally known to me -.

Based on today's inspection of the commercial register of the local court
(Amtsgericht) Darmstadt – HRB No. 1547– of

Merck Patent GmbH in Darmstadt

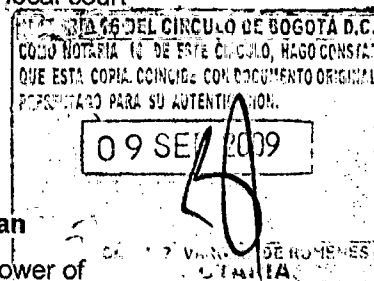
I hereby certify that **Mr. Dr. Arno Hartmann** and **Mr. Dr. Stefan Horstmann** -both as Prokurist (holder of a special statutory power of representation)- acting jointly has the power and authority to represent and bind Merck Patent GmbH.

The Notary asked the appeared whether he or any member of his firm had acted in the matter which is the subject of this instrument, except in a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, this 07 April 2008




- Alexander Pfeiffer -
Notary



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von **Alexander Pfeiffer in Darmstadt**
3. in seiner Eigenschaft als **Notar**
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars

Alexander Pfeiffer in Darmstadt

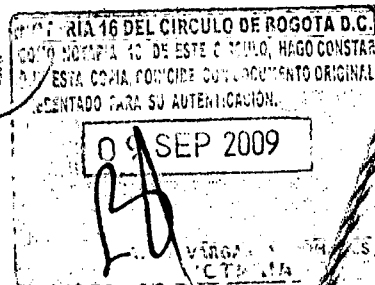
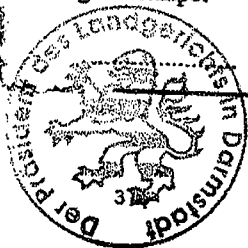
Bestätigt

8. April 2008

5. in Darmstadt
6. am
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter: 910 E 2/1 - **735/08**
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift
im Auftrag

Wellenrouther
Vorsitzender Richter



Martha S. Sarmiento S.

Martha S. Sarmiento S.
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

TRADUCCIÓN OFICIAL DE LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS: PODER DE ABOGADO otorgado por la Compañía Merck Patent GmbH, a la Firma de Abogados Cárdenas y Cárdenas de Bogotá - Colombia, firmado el 7 de abril de 2008, por los doctores Hartmann y Horstmann, Abogados Apoderados de dicha compañía. **CERTIFICACIÓN NOTARIAL sin diligenciar. CERTIFICACIÓN NOTARIAL DE AUTENTICACIÓN DE FIRMAS** con registro No. 403/2008, con fecha del 7 de abril de 2008, firmada por Alexander Pfeiffer – Notario en Darmstadt, Alemania.

Estos documentos vienen acompañados por el **CERTIFICADO DEL CONSULADO COLOMBIANO** sin tramitar. Y se encuentra legalizado con la **APOSTILLA DE LA CONVENCIÓN DE LA HAYA No. 735/08**, en idioma alemán, con fecha del 8 de abril de 2008, firmada por Wellenreuther Vorsitzender Richter.

Traducción realizada por Martha Sofía Sarmiento Solano, Traductora e Intérprete Oficial Español – Inglés - Español, nombrada para el cargo mediante Resolución del Ministerio de Justicia, N° 835, del 3 de mayo de 1988.

COLOMBIA -

PODER DE ABOGADO

NOTARIA 16 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
COMO NOTARIA 10 DE ESTE CÍRCULO, HAGO CONSTAR
QUE ESTA COPIA COINCIDE CON DOCUMENTO ORIGINAL
PREPARADO PARA SU AUTENTICACIÓN.

En la ciudad de Darmstadt, a los 7 días del mes de abril del año dos mil ocho **(2008)** ante mí, Alexander Pfeiffer, Notario Público, comparecieron el Doctor Hartmann y el Doctor Horstmann, de ____ años de edad, y domiciliados en Darmstadt, Germany/Alemania, quienes declararon lo siguiente:

PRIMERO: Que ellos actúan en calidad de Abogados Apoderados (Prokurist) de Merck Patent GmbH, una Compañía legalmente constituida que opera según las leyes de Alemania y cuyo domicilio es Darmstadt, Alemania de acuerdo con lo que se evidencia en los Estatutos y reglamentos de la compañía.

SEGUNDO: Que haciendo uso de las facultades del cargo arriba mencionado, ellos otorgan Poder de Abogado, especial, amplio y suficiente a DARÍO CÁRDENAS NAVAS, y/o a EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o a BERNARDO P. CÁRDENAS MARTÍNEZ, y/o a JAMES VALDIRI REYES, y/o a LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ, y/o a JUANITA ACOSTA GÓMEZ, y/o a ANA MARÍA RUIZ RUEDA, abogados registrados quienes trabajan para la Firma Cárdenas & Cárdenas- Abogados Propiedad Intelectual, con sede en la

Martha S. Samiento S.
Martha S. Samiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, en Bogotá, D.C., Colombia, para que gestionen en Colombia ante las Oficinas y Autoridades correspondientes la obtención de patentes, procesamiento de cesiones o traspasos, cambios de nombre o domicilio del titular, cancelación de acciones, renunciaciones y licencias de las mismas, propósitos para los cuales se les otorga poder para que lleven a cabo ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los propósitos indicados, como radicar solicitudes, hacer declaraciones, reclamaciones, formular descripciones, realizar enmiendas o modificaciones, interponer recursos de oposición y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y hacer cualquier otro pago establecido por ley; recibir todos los documentos y dineros y emitir el descargo correspondiente; cumplir con cualquier otro requerimiento y tomar, en general, todas las medidas que consideren apropiadas y oportunas para defender y proteger las Marcas Registradas de la Compañía en el evento de infracciones, oposiciones, reclamaciones, para cancelación o anulación, imposición de sanciones, presentar antecedentes ante las Cortes y Tribunales. Además, quedan facultados para comparecer como demandantes o demandados ante jueces competentes, también se les da poder para negociar, solicitar arbitraje, ceder, recibir, dimitir, rescindir o desistir, apelar, ratificar y todos los poderes legales adicionales que sean necesarios. También se declara que a partir de ahora todas las acciones que realicen dichos abogados respaldando este Poder de representación son buenas y válidas. Adicionalmente se les otorgan facultades para sustituir este Poder y si es necesario revocar dichas sustituciones.

TERCERO: Con el propósito de cumplir con los artículos 597 y 543 del Código Colombiano de Comercio, dichos abogados quedan facultados para recibir notificaciones judiciales y designar abogados judicial y extrajudicialmente.

BOGOTÁ D.C.
COPIA LOBADA 16 DE SET 2009 CÍRCULO, HAGO CONSTAR
QUE EL DOCUMENTO ORIGINAL
FUE RECIBIDO PARA SU AUTENTICACIÓN.
09 SEP 2009
PODERES

Martha S. Samiento S.

Martha S. Samiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

FIRMADO EN: _____

EL: _____

Merck Patent GmbH

ppa.

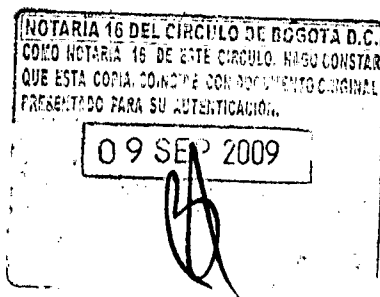
(Firma Autógrafa)
Dr. Hartmann

ppa.

(Firma Autógrafa)
Dr. Horstmann

Por: _____

Notario Público



Martha S. Samiento S.

Martha S. Samiento S.

Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El suscrito Notario Público certifica que el señor _____
compareció ante mí y firmó el documento anterior, que lo conozco personalmente
y estoy seguro que él tiene la facultad legal para otorgarlo. Que él es
_____ de la Compañía _____, y por consiguiente
está autorizado para otorgar dicho documento. Que esta compañía está
organizada bajo las leyes de _____, y cuya sede se encuentra ubicada
en el _____. Además certifico que el acto a través
del cual se expide y otorga este documento incluye los que constituyen el objeto
corporativo de la mencionada Compañía. Como también certifico que dicha
compañía desarrolla su propósito corporativo de acuerdo con las leyes de su
incorporación y domicilio.

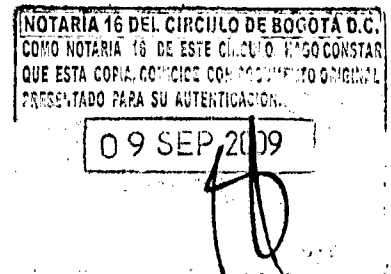
Tengo la certeza sobre la veracidad de todos estos hechos debido a que examiné
los documentos respectivos que consisten en _____.

Doy testimonio de todo lo anterior.

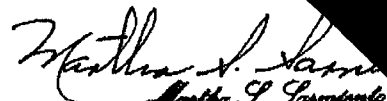
Por: _____
NOTARIO PÚBLICO (firma)

Expedido y firmado en

Fecha:



(Este documento se debe legalizar a través de Apostilla)


Martha P. Samudio
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia

Lista de Escrituras No. 403 para el año 2008

Por la presente certifico que las firmas del documento adjunto son verdaderas, y fueron suscritas hoy en mi presencia en Frankfurter Straße 250 en Darmstadt, por:

1) El señor **Dr. Arno Hartmann**

Nacido el 29 de octubre de 1960

Y

2) El señor **Dr. Stefan Horstmann**

Nacido el 9 de septiembre de 1967

Dirección comercial:

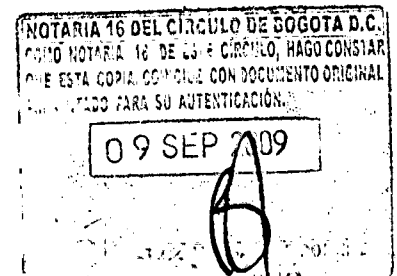
Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt/ Germany

- A quienes conozco personalmente -

Basado en la inspección que realicé hoy al Registro Comercial de la Corte Local (Amtsgericht) Darmstadt – HRB No. 1547 - de

Merck Patent GmbH en Darmstadt

Por la presente certifico que el señor. Dr. Arno Hartmann y el Señor. Dr. Stefan Horstmann - ambos como prokurist (poseedores de un Poder Estatutario Especial de Representación) - actuando en conjunto tienen el poder y autoridad para representar y vincular a Merck Patent GmbH



El notario preguntó a quienes comparecieron, si ellos o alguno de los miembros de su firma han actuado en relación con el asunto que es sujeto de este instrumento, excepto en materia notarial. Los comparecientes lo negaron.

Darmstadt, 7 de abril de 2008.

Firma y sello de:



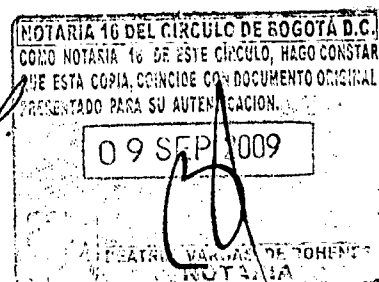
Firma Autógrafo - Ilegible
- Alexander Pfeiffer -
Notario

CERTIFICO QUE ESTA ES UNA TRADUCCIÓN FIEL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL DE LOS DOCUMENTOS QUE HE TENIDO A LA VISTA; QUE SOY TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL ACREDITADA POR RESOLUCIÓN N° 835 DEL 3 DE MAYO DE 1988 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y QUE ESTOY REGISTRADA ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

Bogotá, 29 de abril de 2008.

Martha S. Sarmiento

Martha S. Sarmiento S.
Traductora Oficial Juramentada
Resolución No. 835 Minjusticia



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **República Federal de Alemania**

El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt
3. en su calidad de Notario
4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

confirmado

5. en Darmstadt
6. el 8 de abril de 2008
7. por el Presidente del Tribunal regional
8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 735 / 08
9. Sello:

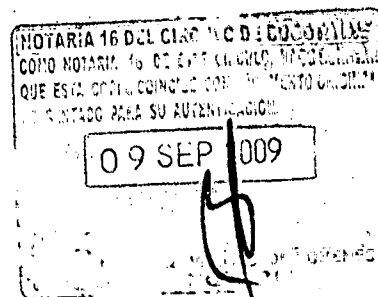
10. Firma

En representación

Wellwnreuther

Juez-Presidente

(firma y sello)



María B. Fajardo
Traductor Oficial Juramentado
R.F.T. MEX. Justicia No. 83

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

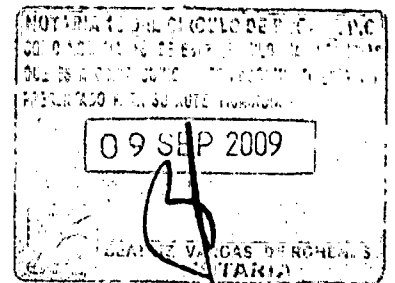
NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

115316

mcw
COPIA PARA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPRESA
LAS FIRMAS INDICADAS

1000 MAY -8 P 12:13

md
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Handelsregister B des Amtsgerichts Darmstadt	Abteilung B Wiedergabe des aktuellen Registerinhalts Abruf vom 25.3.2008 16:07	Nummer der Firma: HRB 1547
-Ausdruck-	Seite 1 von 2	

1. Anzahl der bisherigen Eintragungen:

2

2. a) Firma:

Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

b) Sitz, Niederlassung, Zweigniederlassungen:

Darmstadt

c) Gegenstand des Unternehmens:

Der Erwerb, die Verwaltung und die Verwertung gewerblicher Schutzrechte.

3. Grund- oder Stammkapital:

50.000,00 DEM

4. a) Allgemeine Vertretungsregelung:

Ist nur ein Geschäftsführer bestellt, so vertritt er die Gesellschaft allein. Sind mehrere Geschäftsführer bestellt, so wird die Gesellschaft durch zwei Geschäftsführer oder durch einen Geschäftsführer gemeinsam mit einem Prokuristen vertreten.

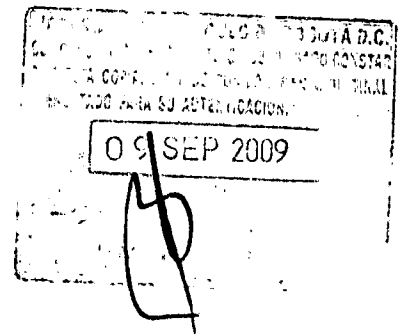
b) Vorstand, Leitungsorgan, geschäftsführende Direktoren, persönlich haftende Gesellschafter, Geschäftsführer, Vertretungsberechtigte und besondere Vertretungsbefugnis:

Geschäftsführer: Dr. Schmidt-Lorenz, Tilmann, Stuttgart, *22.04.1953

5. Prokura:

Gesamtprokura gemeinsam mit einem Geschäftsführer oder einem anderen Prokuristen:

Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, *29.10.1960
 Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, *09.09.1967
 Dr. Losert, Wolfgang, Hünfelden, *06.03.1957



6. a) Rechtsform, Beginn, Satzung oder Gesellschaftsvertrag:

Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Gesellschaftsvertrag vom 18.03.1970
 Zuletzt geändert durch Beschluss vom 25.07.1985

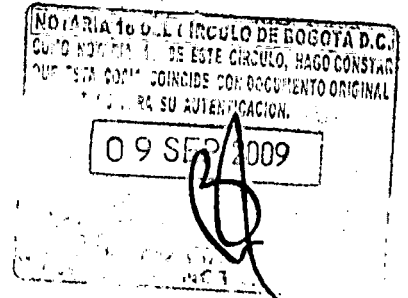
b) Sonstige Rechtsverhältnisse:

Die Gesellschaft hat am 01.08.1992 mit Zustimmung der Gesellschafterversammlung vom 03.08.1992 mit der Merck Verwaltungsgesellschaft mit beschränkter Haftung in Darmstadt einen Ergebnisabführungsvertrag geschlossen.

7. a) Tag der letzten Eintragung:

Register B des Amtsgerichts Darmstadt	Abteilung B Wiedergabe des aktuellen Registerinhalts Abruf vom 25.3.2008 16:07	Nummer der Firma: HRB 1547
-Ausdruck-	Seite 2 von 2	

17.07.2006



Die Übereinstimmung des von mir,

Notar Alexander Pfeiffer

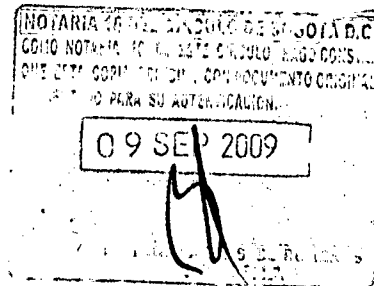
in Darmstadt,

gefertigten Ausdrucks aus dem elektronischen
Handelsregister mit dem mir am Bildschirm an-
gezeigten Inhalt wird hiermit beglaubigt.

Darmstadt, den 25.03.2008


Alexander Pfeiffer

- Notar -



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Alexander Pfeiffer

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars

Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt **26. März 2008**

5. in Darmstadt

6. am

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

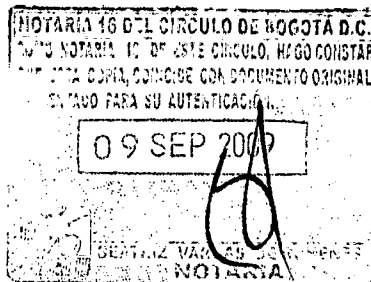
8. unter 910 E 2/1 - 6.16/08

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

Im Auftrag

Wellenreuther
Vorsitzender Richter



Extracto autenticado 12729-P

Registro comercial B del Tribunal municipal de Darmstadt	Sección B Reproducción del contenido actual del Registro Petición del 25 de marzo de 2004	Número de la Razón social: HRB 1547
- Extracto -	Página 1 de 2	

1. Número de las anotaciones hechas hasta ahora:

2

2. a) Razón social:

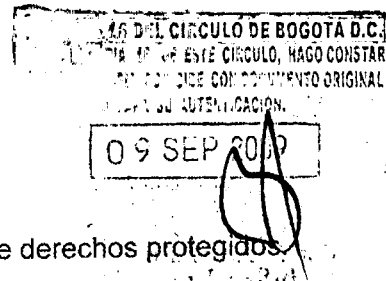
Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

b) Domicilio, agencia, sucursales

Darmstadt

c) Objeto de la empresa

La adquisición, administración y valuación de derechos protegidos.



3. Capital social:

50.000,00 marcos alemanes

4. a) Regulación general sobre representación:

María B. Fajardo V.
Traductor Oficial
Resol. Min. Justicia No. 839/86

Si sólo se nombró a un gerente, éste representará la sociedad solo. Si se nombró a varios gerentes, entonces la sociedad será representada por un gerente junto con un apoderado.

b) Junta directiva, Órgano de dirección, Directores gerentes, Socios responsables personales, Gerentes, Autorizados a representar y permisos especiales de representación:

Gerente: Dr. Schmidt-Lorenz, Tilmann, Stuttgart, nacido el 22 de abril de 1953

5. Poder:

Poder general junto con un gerente u otro apoderado:

Dr. Hartmann, Arno, Reinheim, nacido el 29 de octubre de 1960

Dr. Horstmann, Stefan, Heppenheim, nacido el 9 de septiembre de 1967

Dr. Losert, Wolfgang, Hünfelden, nacido el 6 de marzo de 1957

6. a) Forma jurídica, comienzo, estatutos o contrato de sociedad:

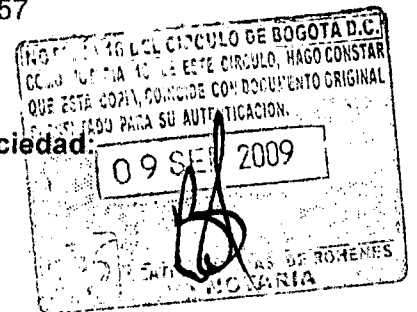
Sociedad Limitada

Contrato de sociedad, del 18 de marzo de 1970

Modificado por última vez mediante acuerdo del 25 de julio de 1985

b) Otras relaciones jurídicas:

El 1 de agosto de 1992, con autorización de la Asamblea de Socios, del 3 de agosto de 1992, la Sociedad firmó con la firma Merck Verwaltungsgesellschaft



Handwritten signature: Rainer B. Frey
Director General
Kredit für Handel und Industrie

mit beschränkter Haftung in Darmstadt un contrato de transferencia de beneficios.

7. a) Fecha de la última anotación:

17 de julio de 2006

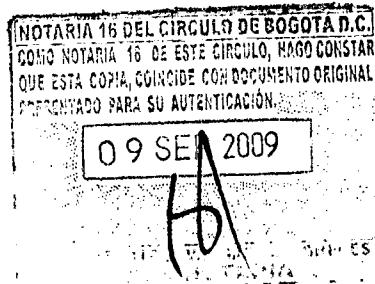
Por este medio, se autentica la coincidencia del extracto preparado por mi, Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt, extraído del Registro comercial electrónico, con el contenido mostrado en la pantalla.

Darmstadt, 25 de marzo de 2008

Alexander Pfeiffer

Notario

(firma y sello)



María B. Fajardo V.
[Signature]
Ejecutor Oficial de la Notaría
República de Colombia No. 839/01

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: **República Federal de Alemania**

El presente documento público

2. está firmado por Alexander Pfeiffer, en Darmstadt
3. en su calidad de Notario
4. el documento está provisto del sello del Notario Alexander Pfeiffer, en Darmstadt

confirmado

5. en Darmstadt
6. el 26 de marzo de 2008
7. por el Presidente del Tribunal regional
8. bajo el No. 910 E 2 / 1 - 616 / 08
9. Sello:

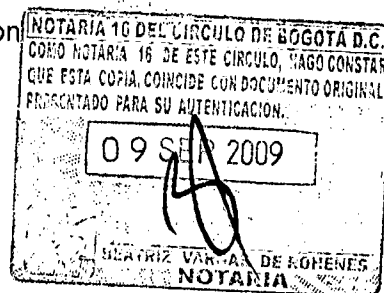
10. Firma

En representación

Wellwnreuther

Juez-Presidente

(firma y sello)



Magda B. Pizarro V.
Procuradora General
Asistente Fiscal Juramentado
Resol. Min. Justicia No. 834/86

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

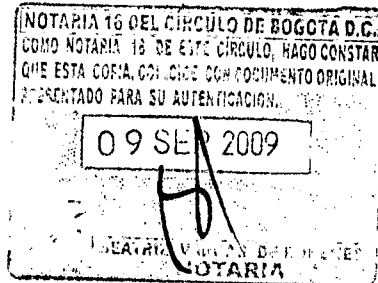
NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

115315

Marco Fajardo
CITA EN MAÑANA A LAS 10 EN EL
DOCUMENTO DE LA
LAS FOLIO 105 Y 106

2009 MAY -8 P 12 13

GETE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 D a r m s t a d t

5

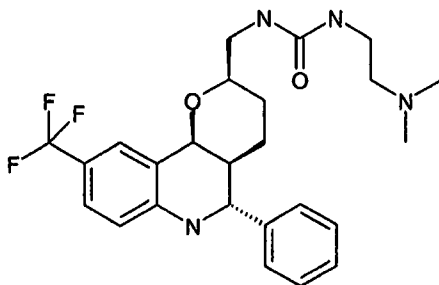
PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ACUOSA

PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ACUOSA

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica acuosa que contiene 1-(2-dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-

5 hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea como principio activo, una preparación farmacéutica líquida, que es apropiada para la producción de la preparación farmacéutica acuosa, así como a procedimientos para producir las preparaciones.

10 La 1-(2-dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea es un inhibidor específico de la proteína motriz mitótica Eg5 de la siguiente fórmula estructural



15

La inhibición de la proteína motriz Eg5 lleva al colapso de las fibras del huso con la consecuencia de que los cromosomas ya no se dividen correctamente en las células hija durante la división celular. Esto conduce en general a la de-

20 tención mitótica y, así, a la muerte de las células que se

están dividiendo. Debido a la función específica de Eg5 en la división celular (mitosis), la acción atañe principalmente a células que se dividen rápidamente y no a células que no se diferencian por completo.

- 5 La 1-(2-dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea es un principio activo muy prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones que van acompañadas de una elevada angiogénesis, tales como cáncer, generación, crecimiento y difusión de tumores, arterioesclerosis, enfermedades oftálmicas, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, curación de heridas o rechazo de trasplantes. Es de especial interés el uso de este principio activo para la terapia o la
- 10
- 15 prevención de enfermedades cancerosas.

- Previa- y posteriormente, "principio activo" significa 1-(2-dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea.
- 20

- Siempre que se use el principio activo en la medicina intensiva, como por ejemplo en el tratamiento de enfermedades cancerosas, se prefiere utilizarlo por vía parenteral como solución. Por ello, para el uso terapéutico son deseables las soluciones administrables por vía parenteral, en
- 25

especial acuosas del principio activo. Las soluciones acuosas apropiadas del principio activo se deben adaptar a cada uno de los requerimientos terapéuticos, en particular deben contener el principio activo en la cantidad terapéuticamente
5 necesaria y presentar una suficiente estabilidad en almacenamiento.

Sin embargo, intentos para preparar soluciones acuosas de aplicación parenteral del principio activo mostraron que el compuesto es muy inestable. De esta manera, el principio
10 activo en solución acuosa, por ejemplo, una solución de principio activo en solución fisiológica de cloruro de sodio, se degrada ya a las pocas horas de almacenamiento a temperatura ambiente (aproximadamente 20% de degradación a las 2 horas) tanto que deja de ser apropiada para adminis-
15 trar terapéuticamente al ser humano.

Debido a la rápida degradación, no se puede asegurar la administración reproducible del principio activo como solución acuosa en la cantidad y la calidad necesarias en cada caso. Además, la degradación del principio activo que se
20 produce en solución acuosa está acompañada de un aumento de productos de degradación que son indeseables desde un punto de vista toxicológico. Debido a la gran velocidad de la degradación del principio activo, estos problemas no se pueden evitar al preparar la solución acuosa de principio activo
25 poco tiempo antes de su administración. Este procedimiento

tendría también la desventaja de que estaría ligado a un gasto logístico considerablemente elevado y, por ello, es casi impracticable en la clínica cotidiana. La inestabilidad del principio activo en solución acuosa cuestiona, así, en
5 general, la administración parenteral de soluciones acuosas del principio activo.

Se realizaron abarcativos ensayos para poner a disposición una preparación farmacéutica acuosa que sea suficientemente estable. A modo de ejemplo, sin éxito se intentó mejorar la estabilidad en almacenamiento regulando el valor
10 del pH o agregando medios de tamponamiento.

Era objeto de la presente invención poner a disposición una preparación acuosa de aplicación parenteral para 1-(2-dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-
15 c]quinolin-2-ilmetil)-urea, que dispone de una suficiente estabilidad en almacenamiento. A fin de poderse administrar por vía parenteral, la preparación farmacéutica acuosa no debería contener ningún excipiente toxicológicamente nocivo.

20 Sorprendentemente, se pudo poner a disposición una preparación que responde a estos requisitos, cuando ella contiene, además del principio activo, al menos un tensioactivo no iónico y al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo. Por ello, es objeto de la
25 presente invención una preparación farmacéutica acuosa que

contiene 1-(2-dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea como principio activo, al menos un tensioactivo no iónico y al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo.

Por "acuoso" se entienden, anterior y posteriormente, agua y mezclas de agua con otros solventes, en especial solventes orgánicos. Si una o varias sustancias están disueltas en agua o en las mezclas de agua con otros solventes, existen soluciones acuosas. Si la solución acuosa contiene uno o varios principios activos y es apropiada para el uso terapéutico o preventivo en el ser humano o el animal, existe una preparación farmacéutica acuosa. Si la solución acuosa/preparación farmacéutica acuosa contiene solventes orgánicos, están contenidos preferentemente aquellos que son apropiados para la aplicación parenteral, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), pero en especial alcoholes tales como, por ejemplo, etanol, 1,2-propanodiol, glicerol, polietilenglicoles y glucofurool.

Cuando una preparación líquida contiene exclusivamente solventes orgánicos o los solventes orgánicos contenidos ya contienen naturalmente y sin diluir una determinada proporción de agua (de esta manera, por ejemplo, etanol puro contiene una proporción de agua de aproximadamente 4%), no hay una preparación acuosa. Si a una preparación de este tipo se

añade agua o una solución acuosa (por ejemplo, solución fisiológica de cloruro de sodio), resulta una preparación acuosa en el sentido de la presente solicitud.

Previa y posteriormente, "agua" significa el solvente agua o una solución con agua como solvente, por ejemplo, una solución de agua con contenido de excipientes tales como agentes isotónicos, tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, fosfatos de sodio o glucosa. Un ejemplo para una solución con agua como único solvente es la solución fisiológica de cloruro de sodio.

La 1-(2-dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea puede estar contenida en la preparación farmacéutica como base libre o en forma de una de sus sales por adición de ácidos tales como, por ejemplo, como bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, acetato, aspartato, benzoato, citrato, fumarato, glutamato, maleato, metansulfonato o tartrato. Se prefiere el principio activo contenido como base libre.

Por tensioactivos no iónicos se entienden sustancias tensioactivas que, contrariamente a los tensioactivos iónicos, no se disocian en solución acuosa en sustancias iónicas. Como sustancias tensioactivas, los tensioactivos no iónicos tienen la estructura característica para los tensioactivos, es decir, contienen al menos un grupo funcional polar

(hidrofílico), así como al menos una parte de la molécula hidrofóbica. Contrariamente a los tensioactivos iónicos, en los que el grupo hidrofílico resulta en iones recién en solución acuosa como consecuencia de la disociación, los tensioactivos no iónicos contienen al menos un grupo funcional no iónico polar que no se disocia en iones. Con preferencia, la preparación acuosa contiene tensioactivos no iónicos con un valor HLB >8. HLB es la abreviatura de equilibrio hidrofílico-lipofílico (*hydrophilic lypophilic balance* según Griffin). El valor HLB describe las propiedades hidrofílicas/lipofílicas (anfifílicas) de tensioactivos no iónicos y es un valor numérico adimensionado entre 1 y 20, que se calcula a partir de la relación de las masas moleculares de las proporciones lipofílicas e hidrofílicas en la molécula. Una proporción hidrofílica del 100% equivale, en este caso, al valor 20.

La preparación farmacéutica acuosa según la invención contiene uno o varios tensioactivos no iónicos que tienen buena tolerancia toxicológica, en especial aquellos que también se pueden aplicar por vía parenteral. Ellos son, en especial, tensioactivos no iónicos que contienen como grupos funcionales hidrofílicos grupos hidroxilo y/o puentes de éter. Los ejemplos para estos tensioactivos no iónicos son ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbitano, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros), és-

terres de ácidu graso de polietilenglicol y éster de ácidu hidroxiiácidu de polietilenglicol. Los ésteres de ácidu graso de polioxietilen-sorbitano (polisorbatos) se conocen, entre otros, con la marca registrada Tween. Los ésteres de ácidu graso de polietilen-sorbitano apropiados son, en especial, monolaurato de polioxietilen(20)-sorbitano, palmitato de polioxietilen(20)-sorbitano y monoestearato de polioxietilen(20)-sorbitano. Se prefieren monolaurato de polioxietilen(20)-sorbitano (por ejemplo, Tween 20®) y monooleato de polioxietilen(20)-sorbitano (por ejemplo, Tween 80®), de ellos se prefiere en especial el monooleato de polioxietilen(20)-sorbitano.

Los copolímeros de polioxietilen-polioxipropileno también se conocen con la denominación INCI de poloxámeros. Como copolímero de polioxietileno-polioxipropileno se prefiere en especial el poloxámero 188 (CAS 9003-11-6, por ejemplo, Lutrol F68®). Como éster de ácidu hidroxiiácidu se prefiere hidroxiestearato de polietilenglicol(15) (12-hidroxiestearato de polietilenglicol 660, Solutol HS15®), que también está fonografiado bajo la denominación de hidroxiestearato de macrogol(15) en la Farmacopea Europea, así como ricinoleato de polietilenglicol (aceite de ricino de polioxilo 35, Cremophor EL®). La preparación farmacéutica acuosa puede contener uno o varios tensioactivos no iónicos.

De acuerdo con una forma de realización apropiada, la

preparación farmacéutica acuosa según la invención se caracteriza porque como tensioactivos no iónicos están contenidos éster de ácido graso de polietilen-sorbitano, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, éster de ácido graso de polietilenglicol y/o éster de ácido hidroxiácido de polietilenglicol.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica acuosa según la invención se caracteriza porque como tensioactivos no iónicos están contenidos ricinoleato de polietilenglicol (p. ej., Cremophor EL®), monooleato de polioxietilen(20)-sorbitano (por ejemplo, Tween 80®), monolaurato de polioxietilen(20)-sorbitano (por ejemplo, Tween 20®), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (por ejemplo, Lutrol F68®) y/o hidroxiestearato de polietilenglicol(15) (por ejemplo, Solutol HS15®).

Como solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo, se pueden emplear, en especial, alcoholes mono- o polivalentes y/o polietilenglicoles. De acuerdo con una forma de realización conveniente de la invención, la preparación farmacéutica acuosa según la invención se caracteriza, por ello, porque como solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo están contenidos alcoholes mono- o polivalentes y/o polietilenglicoles. Con preferencia, la preparación farmacéutica acuosa según la inven-

ción contiene como alcoholes etanol, propilenglicol, glicerina, glucofurool y/o polietilenglicoles, con preferencia especial, etanol.

5 Como alcoholes y polietilenglicoles pueden estar contenidos todos los alcoholes y polietilenglicoles, que son miscibles con agua y que forman junto con ella una fase única (acuosa) y que son apropiados desde un punto de vista toxicológico, con preferencia, aquellos que también tienen tolerancia parenteral.

10 Por alcoholes mono- y polivalentes, se entienden hidrocarburos en los que uno o varios átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxilo (grupo OH). Los ejemplos de alcoholes mono-, di- y trivalentes son etanol, propilenglicol (1,2-propandiol) o bien glicerina (1,2,3-
15 propanotriol). Con preferencia, la preparación farmacéutica acuosa según la invención contiene como alcohol etanol, propilenglicol, glicerina, glucofurool y/o polietilenglicol, se prefiere en especial el etanol.

Los polietilenglicoles son productos de policondensación de la fórmula general $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n\text{H}$ (con $n = 3$ a
20 200). En la preparación acuosa según la invención, son empleables polietilenglicoles con una masa molar media de 200 a 1500, con preferencia con una masa molar media de 200 a 600. Se prefiere en especial polietilenglicol con un peso
25 molecular medio de 400.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica acuosa se caracteriza porque como solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo están contenidos etanol, propilenglicol, glicerina, glucofurool y/o polietilenglicol. De acuerdo con una forma de realización de especial preferencia de la invención, la preparación farmacéutica acuosa se caracteriza porque como solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo está contenido etanol.

10 De acuerdo con una forma de realización conveniente de la invención, la preparación farmacéutica acuosa se caracteriza porque contiene 0,1 al 20% en peso de tensioactivos no iónicos y 0,05 al 20% en peso de al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo.

15 De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica acuosa se caracteriza porque contiene 0,2 al 5% en peso de tensioactivos no iónicos y 0,1 al 5% en peso de al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo.

20 De acuerdo con una forma de realización de especial preferencia de la invención, la preparación farmacéutica acuosa se caracteriza porque contiene 0,5 al 2% en peso de tensioactivos no iónicos y 0,2 al 2% en peso de al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo
25 hidroxilo.

Con preferencia especial, la preparación farmacéutica acuosa contiene como tensioactivo no iónico hidroxiestearato de polietilenglicol(15) (por ejemplo, Solutol HS15®) y como solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo
5 contiene etanol. Una forma de realización especialmente preferida de la preparación farmacéutica acuosa según la invención se caracteriza por ello porque contiene como tensioactivo no iónico hidroxiestearato de polietilenglicol(15) y como un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo
10 hidroxilo contiene etanol.

Si la preparación farmacéutica acuosa se debe aplicar por vía parenteral; por ejemplo, intravenosa, la preparación es preferentemente isotónica. Si contiene alcoholes polivalentes, tales como, por ejemplo, glicerina, o polietilenglicoles,
15 coles, se puede lograr la isotonicidad por adaptación de las cantidades contenidas de ellos. Si no están contenidos alcoholes polivalentes o polietilenglicoles o si no están contenidos en la cantidad necesaria para la isotonización, puede estar contenido un agente isotónico adicional, preferente-
20 mente una sal de tolerancia fisiológica como, por ejemplo, cloruro de sodio o fosfato de sodio, o un poliol de tolerancia fisiológica como, por ejemplo, glucosa o glicerina, en una concentración requerida para la isotonización. Por "isotónica" se denomina en la presente solicitud una preparación
25 acuosa que presenta una osmolaridad de 250 a 350 mOsmol/kg.

Estas preparaciones acuosas se pueden administrar sin dolor directamente por vía intravenosa o también por vía intraarterial.

Los ensayos dieron como resultado que el principio activo se hidroliza sólo muy lentamente en la preparación farmacéutica acuosa. Incluso en almacenamiento a temperatura ambiente, el principio activo es tan estable en la preparación farmacéutica acuosa según la invención que se puede administrar por vía parenteral sin problemas durante al menos 24 horas a partir de la preparación. Si la solución acuosa se almacena en frío, por ejemplo, a temperatura de heladera (2 - 8 °C), o si se congela, la conservabilidad se prolonga claramente. Se prefiere el almacenamiento de la preparación acuosa según la invención a temperatura de heladera.

La preparación farmacéutica acuosa según la invención se puede preparar disolviendo el principio activo y los otros componentes mencionados en los solventes citados. El orden en que se disuelven el principio activo, el o los tensioactivos y eventualmente los demás excipientes en el solvente acuoso y/u orgánico se puede variar básicamente de cualquier manera. La preparación también puede realizarse disolviendo primero diversas sustancias en distintos solventes y luego purificando las soluciones obtenidas entre sí.

De acuerdo con una forma de realización conveniente de la invención, la preparación farmacéutica acuosa según la

invención se prepara disolviendo el principio activo en al menos un solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo, en al menos un tensioactivo no iónico o en una mezcla de al menos un solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo y al menos un tensioactivo no iónico, en donde las soluciones previamente mencionadas pueden contener eventualmente otros excipientes, y las soluciones obtenidas, cuando el principio activo está disuelto en una mezcla de al menos un solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo y al menos un tensioactivo no iónico, se combinan y se mezclan con agua, cuando el principio activo está disuelto en al menos un solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo, con al menos un tensioactivo no iónico y agua, y cuando el principio activo está disuelto en al menos un tensioactivo no iónico, con al menos un solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo y agua.

Si el principio activo está primero como solución en al menos un tensioactivo no iónico o en al menos un solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo, los componentes aún faltantes en cada caso (uno o varios solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo y agua o bien uno o varios tensioactivos no iónico y agua) se pueden añadir en cualquier orden o juntos como mezcla.

Por ponderaciones prácticas, es ventajoso añadir los

componentes aún faltantes juntos como mezcla. Si el principio activo está presente primero como solución en al menos un tensioactivo no iónico, se prefiere poner a disposición la preparación acuosa según la invención combinándola con una mezcla y mezclándola que contiene al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo y agua. Si el principio activo existe primero como solución en al menos un solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo, se prefiere poner a disposición la preparación acuosa según la invención combinándola y mezclándola con una mezcla que contiene al menos un tensioactivo no iónico y agua.

Se mostró que el principio activo es estable en solución durante un tiempo prolongado cuando está disuelto en el solvente orgánico o mezcla de solventes y/o en el tensioactivo no iónico o mezcla de tensioactivos que están contenidos en la preparación acuosa según la invención, es decir, cuando está contenido como solución en al menos un solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo y/o en al menos un tensioactivo no iónico. La estabilidad de tiempo prolongado del principio activo en uno o varios solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo, en uno o varios tensioactivos no iónicos o en una mezcla de uno o varios solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo y uno o varios tensioactivos no iónicos, permite

almacenar el principio activo en estas soluciones durante un período prologando de forma estable (tiempo de almacenamiento > 1 año). A partir de una solución estable en almacenamiento de este tipo, es decir, a partir de una solución del principio activo en uno o varios solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo, en uno o varios tensioactivos no iónicos o en una mezcla de uno o varios solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo y uno o varios tensioactivos no iónicos, se puede obtener la solución acuosa según la invención, tal como se describió, combinándola y mezclándola con los componentes aún faltantes en cada caso.

La mezcladura de soluciones es una operación simple que se puede llevar a cabo sin problemas en la clínica. De esta manera, es posible almacenar el principio activo como solución en un solvente orgánico o mezcla de solventes y/o en el tensioactivo no iónico o mezcla de tensioactivos durante períodos prolongados de manera estable y producir la preparación farmacéutica acuosa según la invención según demanda recién poco tiempo antes de la administración parenteral. En virtud de la estabilidad recién mencionada de la preparación farmacéutica acuosa obtenida de esta manera, no se debe administrar directamente, sino que se puede almacenar sin problemas en el ínterin hasta su administración, a temperatura ambiente durante al menos un día, a temperatura

de heladera (2 - 8 °C) durante al menos una semana. Por supuesto, también es factible administrar la solución obtenida directamente después de su preparación.

Tal como se describió más arriba, la preparación que
5 contiene el principio activo como solución orgánica en uno o
varios solventes orgánicos que contienen al menos un grupo
hidroxilo, en uno o varios tensioactivos no iónicos o en una
mezcla de uno o varios solventes que contienen al menos un
grupo hidroxilo y uno o varios tensioactivos no iónicos son
10 estables durante un período prolongado y permite producir la
preparación acuosa según la invención de manera simple poco
antes de su administración. También es objeto de la inven-
ción, por este motivo, una preparación farmacéutica líquida
apropiada para producir la preparación farmacéutica acuosa
15 según la invención, caracterizada porque contiene al menos
un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo
hidroxilo y/o al menos un tensioactivo no iónico. Esta pre-
paración farmacéutica líquida puede contener hasta un 15% en
peso agua, con preferencia menos del 5% en peso de agua, con
20 preferencia menos del 2% en peso agua. Sin embargo, se pre-
fiere la menor cantidad de agua posible, pero la mayoría de
las veces no se puede excluir por completo una escasa pro-
porción de agua, en especial debido al agua contenida en el
tensioactivo empleado en la preparación acuosa.

25 De acuerdo con una forma de realización preferida, la

preparación farmacéutica acuosa contiene apropiadamente, para la producción de la preparación farmacéutica acuosa según la invención, al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo y al menos un tensioactivo no iónico.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la forma de almacenamiento anhidra del principio activo (solución estable por tiempo prolongad) se caracteriza porque como solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo están contenidos etanol, propilenglicol, glicerina, glucofurol y/o polietilenglicol, y como tensioactivos no iónicos ricinoleato de polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor EL®), monooleato de polioxietilen(20)-sorbitano (por ejemplo, Tween 80®), monolaurato de polioxietilen(20)-sorbitano (por ejemplo, Tween 20®), copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (por ejemplo, Lutrol F68®) y/o hidroxiestearato de polietilenglicol(15) (por ejemplo, Solutol HS15®).

Si están contenidos solventes orgánicos y tensioactivos no iónicos, la preparación farmacéutica acuosa contiene 5 al 95% en peso de solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo y 5 al 95% en peso de tensioactivos no iónicos. Por ello, es objeto de la invención una preparación farmacéutica líquida, caracterizada porque contiene 5 al 95% en peso de solventes orgánicos que contienen al menos

un grupo hidroxilo y 5 al 95% en peso de tensioactivos no iónicos.

Con preferencia, la preparación farmacéutica acuosa contiene 30 al 70% en peso de solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo y 70 al 30% en peso de tensioactivos no iónicos, con preferencia especial, 45 al 55% en peso de solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo y 45 al 55% en peso de tensioactivos no iónicos. De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica acuosa se caracteriza por ello porque contiene 70 al 30% en peso de solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo y 30 al 70% en peso de tensioactivos no iónicos. De acuerdo con una forma de realización de especial preferencia, la preparación farmacéutica acuosa se caracteriza porque contiene 45 al 55% en peso de solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo y 45 al 55% en peso de tensioactivos no iónicos.

De acuerdo con una forma de realización conveniente de la invención, la producción de la preparación farmacéutica acuosa se realiza por mezcladura de una preparación líquida que contiene el principio activo, al menos un tensioactivo no iónico y al menos un solvente que contiene al menos un grupo hidroxilo con agua.

También es objeto de la invención un procedimiento pa-

ra producir la preparación farmacéutica acuosa, caracteriza-
da porque la preparación farmacéutica acuosa se combina con
el o los correspondientes líquidos faltantes, es decir, con
agua, con agua y al menos un tensioactivo no iónico o con
5 agua y al menos un solvente orgánico que contiene al menos
un grupo hidroxilo.

Si la preparación farmacéutica acuosa, que contiene
el principio activo, contiene como componente líquido sólo
solventes orgánicos o sólo tensioactivos no iónicos, se pre-
10 fiere poner a disposición la preparación farmacéutica acuosa
según la invención combinándola con mezclas de los componen-
tes líquidos faltantes, es decir, con una mezcla de agua y
al menos un tensioactivo no iónico o bien con una mezcla de
agua y al menos un solvente orgánico que contiene al menos
15 un grupo hidroxilo. Por eso, también es objeto de la inven-
ción un procedimiento para producir una preparación farma-
céutica acuosa caracterizada porque la preparación farmacéu-
tica líquida, cuando contiene como componente líquido sólo
al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un
20 grupo hidroxilo o sólo al menos un tensioactivo no iónico,
se combina en cada caso con una mezcla de los componentes
líquidos faltantes, es decir, con una mezcla de agua y al
menos un tensioactivo no iónico o bien con una mezcla de
agua y al menos un solvente orgánico que contiene al menos
25 un grupo hidroxilo.

La solución acuosa según la invención se puede obtener de manera particularmente sencilla añadiendo una preparación farmacéutica líquida que contiene al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo y al menos un tensioactivo no iónico a una solución acuosa isotónica, por ejemplo, solución fisiológica de cloruro de sodio. Si la solución acuosa isotónica está contenida en una bolsa de infusión, esto se puede realizar ventajosamente recogiendo la preparación farmacéutica acuosa en una jeringa y, después de pinchar la bolsa con una cánula, inyectándola directamente en la solución acuosa isotónica. De hecho, el o los solventes orgánicos y el o los tensioactivos también se pueden añadir como líquidos separados, en donde al menos uno de estos líquidos contiene el principio activo, de igual manera a la solución fisiológica de cloruro de sodio, pero su prefiere su adición como mezcla.

La preparación farmacéutica acuosa y los componentes líquidos necesarios también para la producción de la preparación farmacéutica acuosa según la invención pueden reunirse ventajosamente en un envase (kit). Por ello, también es objeto de la invención un kit que contiene un recipiente con una preparación farmacéutica líquida, que contiene al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo y al menos un tensioactivo no iónico, y un recipiente con agua apropiado para producir la preparación far-

macéutica acuosa según la invención.

Los ejemplos de realización, sin estar limitados a ellos, explican la invención.

Ejemplo 1

5 Estabilidad en diferentes solventes y preparaciones

La estabilidad del principio activo en los distintos solventes y las preparaciones según la invención halladas se comprueba en estudios de durabilidad. Para ello, se almacenan las preparaciones producidas a diferentes temperaturas, se resguardan en determinados períodos y se ensayan con métodos analíticos apropiados. Como condiciones climáticas se seleccionan temperatura de heladera (2-8 °C) y 25 °C con una humedad relativa ambiente (h. r.) del 60%. Las inestabilidades posibles se manifiestan en el caso del principio activo principalmente en la formación de productos de degradación.

Los resultados de los ensayos de estabilidad están reunidos en la Tabla 1.

Tabla 1

Composición del solvente	Conc. [mg/ml]	Temp. [°C]	Contenido de principio activo [%]					
			Inicio	2 h	6 h	24 h	1 se- mana	1 mes
NaCl isot.	*	25	98,8	83,4	57,3			
NaCl isot. pH 5,0 (buffer de citrato)	*	2-8	72,7					9,2

60% de propilen- glicol en NaCl isot.	5	25	96,6				92,2	78,7
5% de etanol/5% de Solutol HS15 en NaCl isot.	5	25	98,2			97,5 **	93,2	
5% de etanol/5% de Solutol HS15 en NaCl isot.	5	2-8	98,2			98,4 **	98,2	
0,8% de EtOH/0,8% de Solutol HS15 en NaCl isot.	0,6	25	109,3		108,4 ***			
0,5% de EtOH/0,5% de Solutol HS15 en NaCl isot.	0,5	2-8	104,7			103,3	103,1	
10% de Cremophor EL en NaCl isot.	5	25	96,7					84,0
10% de Cremophor EL en NaCl isot.	5	2-8	96,7				96,7	93,2
10% de Solutol HS15 en NaCl isot.	5	25	98,4				95,2	85,4
10% de Solutol HS15 en NaCl isot.	5	2-8	98,4				97,0	96,3
50% de EtOH/50% de Solutol HS15	50	25	98,3				98,2	98,4

etanol	50	25	98,3				98,2	98,3
1,2-propanodiol	50	25	98,3				98,3	98,5
Solutol HS15	50	25	97,9				97,9	98,0
Cremophor EL	10	25	97,5					95,2

* con concentración de saturación

** 48 horas

*** 8 horas

Métodos de ensayo analíticos:

- 5 Se ensayan identidad, pureza y el contenido de las preparaciones que contienen 1-(2-dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento con detección
- 10 UV usando una columna RP-18 en el sistema de gradiente de alta presión después de la producción y a lo largo de los estudios de estabilidad. Como medio de extracción y fase móvil se usan mezclas de acetonitrilo/agua amortiguadas.

Producción de preparaciones líquidas que son apropiadas para

- 15 **producir la preparación acuosa según la invención**

Ejemplo 2

1-(2-dimetilaminoetil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea

50 mg/ml

- 20 etanol/hidroxiestearato de polietilenglicol (15)

50/50 (m/m)

Se coloca el principio activo, se suspende en una parte del etanol. Luego se añade el hidroxiestearato de polietilenglicol(15) fundido y se completa el etanol -incl. efectos de evaporación- hasta la cantidad deseada. La formulación se
5 envasa en condiciones asépticas.

Ejemplo 3

1-(2-dimetilaminoetil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-
2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea 10 mg/ml
10 etanol/hidroxiestearato de polietilenglicol(15) 50/50 (m/m)

Se coloca el principio activo, se suspende en una parte del etanol. Luego se añade el hidroxiestearato de polietilenglicol(15) fundido y se envasa el etanol -incl. efectos de eva-
15 poración- hasta la cantidad deseada.

Ejemplo 4

1-(2-dimetilaminoetil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-
2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea 100 mg/ml
20 etanol/hidroxiestearato de polietilenglicol(15) 50/50 (m/m)

Se coloca el principio activo, se suspende en una parte del etanol. Luego se añade el hidroxiestearato de polietilenglicol(15) fundido y se envasa el etanol -incl. efectos de eva-
25 poración- hasta la cantidad deseada.

Ejemplo 5

1-(2-dimetilaminoetil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fer-
nil-9-triflourometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-
2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea 50 mg/ml

- 5 etanol/hidroxiestearato de polietilengli-
col(15)/ monolaurato de polioxieti-
len(20)sorbitano 50/25/25 (m/m)

Se coloca el principio activo, se suspende en una parte del
etanol. Luego se añade el hidroxiestearato de polietilengli-
10 col(15) fundido y se envasa el etanol -incl. efectos de eva-
poración- hasta la cantidad deseada.

Ejemplo 6

1-(2-dimetilaminoetil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fer-
nil-9-triflourometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-

- 15 2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea 50 mg/ml
etanol/monolaurato de polioxietilen(20)sorbi-
tano 50/50 (m/m)

Se coloca el principio activo, se suspende en una parte del
etanol. Luego se añade el monolaurato de polioxieti-
20 len(20)sorbitano y se envasa el etanol -incl. efectos de
evaporación- hasta la cantidad deseada.

Ejemplo 7

1-(2-dimetilaminoetil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fer-
nil-9-triflourometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-

- 25 2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea 50 mg/ml

propilenglicol / monolaurato de polioxietil-
len(20)sorbitano

50/50 (m/m)

Se coloca el principio activo, se suspende en una parte del
propilenglicol. Luego se añade el monolaurato de polioxietil-

5 len(20)sorbitano y se envasa el propilenglicol hasta la can-
tidad deseada.

Ejemplo 8

1-(2-dimetilaminoetil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fe-

nil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-

10 2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea 50 mg/ml

propilenglicol/hidroxiestearato de polietilen-
glicol(15)

50/50 (m/m)

Se coloca el principio activo, se suspende en una parte del
propilenglicol. Luego se añade el hidroxiestearato de polie-

15 tilenglicol(15) fundido y se envasa el propilenglicol hasta
la cantidad deseada.

Ejemplo 9

1-(2-dimetilaminoetil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fe-

nil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-

20 2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea 50 mg/ml

propilenglicol/etanol/hidroxiestearato

de polietilenglicol(15)

25/25/50 (m/m)

Se coloca el principio activo, se suspende en una parte del
etanol. Luego se añade el hidroxiestearato de polietilengli-

25 col(15) fundido y se envasan el etanol y el propilenglicol

hasta la cantidad deseada.

Producción de la preparación acuosa según la invención:

Ejemplo 10

Receta básica de la solución del producto A:

- 5 1-(2-dimetilaminoetil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea 50 mg/ml
- etanol/hidroxiestearato de polietilenglicol(15) 50/50 (m/m)

10 **Ejemplo 11**

Producción de una solución para infusión que contiene 20 mg de principio activo en 100 ml de solución de infusión:

Adición de 0,4 ml del principio activo antes indicado solución de producto A en una bolsa de infusión que contiene 100

- 15 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%, así como 3 ml de una preparación de etanol / hidroxiestearato de polietilenglicol(15) 50/50 (m/m). Esta preparación muestra estabilidad durante el período necesario (aproximadamente 0,5% de hidrólisis a las 4 horas a 25 °C) entre preparación e infusión.

- 20 Para comparar: el principio activo puro en solución acuosa a temperatura ambiente muestra en un período comparable una degradación de aproximadamente el 45%.

Ejemplo 12

Preparación de una solución para infusión que contiene 100

- 25 mg de principio activo en 100 ml de solución de infusión:

Adición de 2,0 ml de principio activo antes indicado de solución de producto A en una bolsa de infusión que contiene 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%, así como 1,4 ml de una preparación de etanol / hidroxiestearato de polietilenglicol(15) 50/50 (m/m).

Ejemplo 13

Preparación de una solución para infusión, que contiene 170 mg de principio activo en 100 ml de solución de infusión:

Adición de 3,4 ml de principio activo antes indicado de solución de producto A en una bolsa de infusión que contiene 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%. Esta preparación muestra estabilidad durante el período necesario entre preparación e infusión (aproximadamente 0,3% de hidrólisis a las 4 horas a 25 °C). Para comparar: el principio activo puro en solución acuosa a temperatura ambiente muestra en un período comparable una degradación de aproximadamente el 45%.

Ejemplo 14

Preparación de una solución para infusión, que contiene 430 mg de principio activo en 100 ml de solución de infusión:

Adición de 8,6 ml de principio activo antes indicado de solución de producto A en una bolsa de infusión que contiene 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%. Esta preparación muestra estabilidad durante el período necesario entre la preparación y la infusión. Para comparar: el princi-

pio activo puro en solución acuosa a temperatura ambiente muestra en un período comparable una degradación de aproximadamente el 45%.

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica acuosa que contiene 1-
(2-dimetilamino-etil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-
trifluorometil-3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-
5 c]quinolin-2-ilmetil)-urea como principio activo, al menos
un tensioactivo no iónico y al menos un solvente orgánico
que contiene por lo menos un grupo hidroxilo.

2. Preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con
la reivindicación 1, caracterizada porque el o los tensioac-
10 tivos no iónicos presentan un valor HLB > 8.

3. Preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con
la reivindicación 2, caracterizada porque como tensioactivos
no iónicos están contenidos éster de ácido graso de po-
lioxi-etilen-sorbitano, copolímeros de polioxi-etileno-
15 polioxi-propileno, éster de ácido graso de polietilenglicol
y/o éster de ácido hidroxiácido de polietilenglicol.

4. Preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con
la reivindicación 3, caracterizada porque como tensioactivos
no iónicos están contenidos ricinoleato de glicerina-
20 polietilenglicol, monooleato de polioxi-etilen(20)-sorbitano,
monoestearato de polioxi-etilen(20)-sorbitano, copolímero de
bloque de polioxi-etileno-polioxi-propileno y/o un hidroxies-
tearato de polietilenglicol(15).

5. Preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con
25 una o varias de las reivindicaciones 1 al 4, caracterizada

porque como solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo están contenidos alcoholes mono- o polivalentes y/o polietilenglicoles.

5 6. Preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque como solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo están contenidos etanol, propilenglicol, glicerina, glucofurool y/o polietilenglicoles.

10 7. Preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque como solvente orgánico está contenido etanol.

15 8. Preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 al 7, caracterizada porque contiene 0,1 al 20% en peso de tensioactivos no iónicos y 0,05 al 20% en peso de al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo.

20 9. Preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque contiene 0,2 al 5% en peso de tensioactivos no iónicos y 0,1 al 5% en peso de al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo.

25 10. Preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque contiene 0,5 al 2% en peso de tensioactivos no iónicos y 0,2 al 2% en peso de al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un

grupo hidroxilo.

11. Preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 al 10, caracterizada porque como tensioactivo no iónico está contenido hidroxietearato de polietilenglicol(15) y como solvente orgánico que
5 contiene al menos un grupo hidroxilo está contenido etanol.

12. Preparación farmacéutica líquida apropiada para producir una preparación farmacéutica líquida de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 al 11, caracterizada
10 porque al menos contiene un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo y/o al menos un tensioactivo no iónico.

13. Preparación farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque contiene al menos
15 un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo y al menos un tensioactivo no iónico.

14. Preparación farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque contiene 95 al 5% en peso de solventes orgánicos que contienen al menos un
20 grupo hidroxilo y 5 al 95% en peso de tensioactivos no iónicos.

15. Preparación farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque contiene 70 al 30% en peso de solventes orgánicos que contienen al menos un
25 grupo hidroxilo y 30 al 70% en peso de tensioactivos no iónicos.

nicos.

16. Preparación farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque contiene 45 al 55% en peso de solventes orgánicos que contienen al menos un grupo hidroxilo y 45 al 55% en peso de tensioactivos no iónicos.

17. Procedimiento para producir una preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 al 11, caracterizado porque la preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 12 al 16, se combina con el o los líquidos faltantes en cada caso, es decir, con agua, con agua y al menos un tensioactivo no iónico o con agua y al menos un solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo.

18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizado porque la preparación farmacéutica líquida, cuando como componente líquido sólo contiene al menos un solvente orgánico que contiene por lo menos un grupo hidroxilo o sólo al menos un tensioactivo no iónico, se combina en cada caso con una mezcla de los componentes líquidos faltantes, es decir, con una mezcla de agua y al menos un tensioactivo no iónico o bien con una mezcla de agua y al menos un solvente orgánico que contiene al menos un grupo hidroxilo.

19. Kit que contiene un recipiente con una prepara-

ción farmacéutica líquida de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 13 a 16 y un recipiente con agua apropiado para producir una preparación farmacéutica acuosa de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 al 11.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una una preparación farmacéutica acuosa que contiene 1-(2-dimetilaminoetil)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-fenil-9-trifluorometil-
5 3,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-pirano[3,2-c]quinolin-2-ilmetil)-urea como principio activo, una preparación farmacéutica líquida que es apropiada para la preparación de la preparación farmacéutica acuosa, así como a procedimientos para producir las preparaciones.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

PCT/EP 2008 / 0 0 3 2 9 1

Internationales Aktenzeichen

(2 4 . 0 6 . 0 8)
Internationales Anmeldedatum

2 4 APR 2008

RO/EP

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) P07/047-1g/gs

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Wässrige pharmazeutische Zubereitung

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
DE

Telefonnr.:

0 61 51/72-33 28

Telefaxnr.:

0 61 51/72-71 91

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☒ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
DE

Telefonnr.:

0 61 51/72-33 28

Telefaxnr.:

0 61 51/72-71 91

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BAUER, Holger
Rathausstrasse 1A
69126 Heidelberg
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

RASENACK, Norbert
Helene-Zapf-Weg 8
79576 Weil am Rhein
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

AMMER, Kerstin
Elisabethenstrasse 21
64283 Darmstadt
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

KEMMERER, Blanka
Fusswasser 11
63500 Seligenstadt
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> HEIL, Kirstin Andresweg 1 64291 Darmstadt DE	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
--	--

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	

Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
---	---

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	

Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
---	---

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	

Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i>	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
---	---

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ JP Japan nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können nur angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, falls die internationale Anmeldung, zum Zeitpunkt ihrer Einreichung oder nachträglich gemäß Regel 26bis.1, in Feld Nr. VI die Priorität einer in dem betreffenden Staat eingereichten früheren nationalen Anmeldung beansprucht, um zu vermeiden, daß diese frühere nationale Anmeldung nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 10. Mai 2007 (10.05.2007)	10 2007 021 862.3	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Übermittlung einer beglaubigten Abschrift: Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

Wiederherstellung des Prioritätsrechts: Das Anmeldeamt wird ersucht, das Prioritätsrecht der oben bezeichneten oder im Zusatzfeld unter Punkt(e) () angegebenen früheren Anmeldung(en) wiederherzustellen. (Siehe auch die Anmerkungen zu Feld Nr. VI; weitere Angaben zur Begründung des Antrags auf Wiederherstellung des Prioritätsrechts sind einzureichen.)

Einbeziehung durch Verweis: Ist ein in Artikel 11 Absatz 1 Ziffer iii Buchstabe d oder e genannter Bestandteil der internationalen Anmeldung oder ein in Regel 20.5 Absatz a genannter Teil der Beschreibung, der Ansprüche oder der Zeichnungen nicht anderswo in der internationalen Anmeldung, aber vollständig in einer früheren Anmeldung enthalten, deren Priorität, zu dem Datum, an dem ein oder mehrere in Artikel 11 Absatz 1 Ziffer iii genannte Bestandteile zuerst beim Anmeldeamt eingegangen sind, beansprucht wird, so wird dieser Bestandteil oder Teil, vorbehaltlich der Bestätigung nach Regel 20.6, für die Zwecke der Regel 20.6 in diese internationale Anmeldung einbezogen.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA / EPA

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktenzeichen

Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der
Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :
☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :
☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält: (a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter: Antrag (inklusive Erklärungs- und Zusatzblätter) : 5 Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen) : 24 Ansprüche : 4 Zusammenfassung : 1 Zeichnungen : 34 Teilanzahl : 34 Sequenzprotokoll : 34 diesbezügliche Tabellen : 34 (für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in elektronischer Form eingereicht wird; siehe unter (c)) Gesamtanzahl : 34 (b) ☐ ausschließlich in elektronischer Form (Abschnitt 801(a)(i)) (i) ☐ Sequenzprotokoll (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen (c) ☐ auch in elektronischer Form (Abschnitt 801(a)(ii)) (i) ☐ Sequenzprotokoll (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden (i) ☐ Sequenzprotokoll: (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen: (zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an) 1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung : 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht : 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht : 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : 6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material : 9. ☐ Sequenzprotokoll in elektronischer Form (Art und Anzahl der Datenträger) (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter : (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokoll identisch ist : 10. ☐ Tabellen in elektronischer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokoll (Art und Anzahl der Datenträger) (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) : (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) : 11. ☒ Sonstige (einzeln auflisten): Form 1031 :
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.	
Merck Patent GmbH  T. Rupp  Dr. Lang	

Vom Anmeldeamt auszufüllen		Vom Internationalen Büro auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	24 APR 2008 (24.08.08)	2. Zeichnungen:	
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		☐ eingegangen:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		☐ nicht eingegangen:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben		
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:			

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT

(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

(10) International Publication Number:
WO 2008/138459 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)

(74) Common Representative: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/003291

(81) Designated states (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, 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.

(22) International Filing Date: 24 April 2008 (24.04.2008)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:
10 2007 021 862.3 10 May 2007 (10.05.2007) DE

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BAUER, Holger** [DE/DE]; Rathausstrasse 1A, 69126 Heidelberg (DE). **RASENACK, Norbert** [DE/DE]; Helene-Zapf-Weg 8, 79576 Weil am Rhein (DE). **AMMER, Kerstin** [DE/DE]; Elisabethenstrasse 21, 64283 Darmstadt (DE). **KEMMERER, Bianca** [DE/DE]; Fusswasser 11, 63500 Seligenstadt (DE). **HEIL, Kirstin** [DE/DE]; Andresweg 1, 64291 Darmstadt (DE).

Published:

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

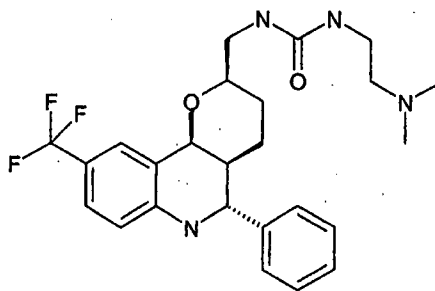
(54) Title: AQUEOUS PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: The present invention relates to an aqueous pharmaceutical composition comprising 1-(2-dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5- phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2- c]quinolin-2-ylmethyl)urea as active compound, to a liquid pharmaceutical composition which is suitable for the preparation of the aqueous pharmaceutical composition, and to a process for the preparation of the compositions.

Aqueous pharmaceutical composition

The present invention relates to an aqueous pharmaceutical composition comprising 1-(2-dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea as active compound, to a liquid pharmaceutical composition which is suitable for the preparation of the aqueous pharmaceutical composition, and to a process for the preparation of the compositions.

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea is a specific inhibitor of the mitotic motor protein Eg5 of the following structural formula:



Inhibition of the motor protein Eg5 results in collapse of the spindle fibres, with the consequence that the chromosomes are no longer divided correctly amongst the daughter cells during cell division. Overall, this results in mitotic arrest and thus in the dividing cells dying off. Owing to the specific function of Eg5 during cell division (mitosis), the action relates principally to fast-dividing and incompletely differentiated cells.

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea is a highly promising active compound for the treatment of various diseases and complaints which are associated with increased angiogenesis, such as

cancer, tumour formation, growth and spread, arteriosclerosis, ocular diseases, choroidal neovascularisation and diabetic retinopathy, inflammatory diseases, arthritis, neurodegeneration, restenosis, wound healing or transplant rejection. The use of this active compound is of particular interest for the therapy or prophylaxis of cancer diseases.

Above and below, "active compound" means 1-(2-dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea.

If the active compound is employed in intensive medicine, such as, for example, in the treatment of cancer diseases, it can preferably be administered parenterally as a solution. For therapeutic use, solutions of the active compound which can be administered parenterally, in particular aqueous solutions, are therefore desirable. Suitable aqueous solutions of the active compound should be matched to the particular therapy requirements, in particular they should comprise the active compound in the therapeutically necessary amount and have adequate storage stability.

However, attempts to prepare aqueous solutions of the active compound which can be administered parenterally have shown that the compound is extremely unstable. Thus, the active compound is so strongly degraded after just a few hours of storage at room temperature in aqueous solution, for example an active-compound solution in physiological saline solution (approximately 20% degradation after 2 hours), that it is no longer suitable for therapeutic administration to humans.

Owing to the rapid degradation, reproducible administration of the active compound as an aqueous solution in the amount and quality necessary in each case cannot be ensured in practice. Furthermore, the active-compound degradation which takes place in aqueous solution is accompanied by an increase in degradation products, which are undesired from a toxicological point of view. Owing to the high active-compound degradation rate, these problems likewise cannot be avoided by preparing the aqueous

active-compound solution just before administration thereof. This method would in addition also have the disadvantage that it would be accompanied by significantly increased logistical complexity and would therefore be very difficult to implement in routine clinical procedures. The instability of the active compound in aqueous solution thus puts parenteral administration of aqueous solutions of the active compound in doubt overall.

Extensive experiments have been carried out in order to provide an aqueous pharmaceutical composition which is adequately stable. For example, it has unsuccessfully been attempted to improve the storage stability by adjusting the pH or by adding buffer media.

The object of the present invention was to provide an aqueous composition of 1-(2-dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea which can be administered parenterally and has adequate storage stability. In order to be capable of parenteral administration, the aqueous pharmaceutical composition should in addition not comprise any toxicologically unacceptable adjuvants.

Surprisingly, it has been possible to provide a composition which meets these requirements if, in addition to the active compound, it comprises at least one nonionic surfactant and at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group. The present invention therefore relates to an aqueous pharmaceutical composition comprising 1-(2-dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea as active compound, at least one nonionic surfactant and at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.

"Aqueous" above and below is taken to mean water or mixtures of water with other solvents, in particular organic solvents. If one or more substances are dissolved in water or in the mixtures of water with other solvents, aqueous solutions are present. If the aqueous solution comprises one or

more active compounds and if it is suitable for therapeutic or prophylactic use in humans or animals, an aqueous pharmaceutical composition is present. If the aqueous solution/aqueous pharmaceutical composition comprises organic solvents, the latter are preferably those which are suitable for parenteral use, such as dimethyl sulfoxide (DMSO), but in particular alcohols, such as, for example, ethanol, 1,2-propanediol, glycerol, polyethylene glycols and glycofurol.

If a liquid composition comprises exclusively organic solvents or the organic solvents present, naturally and in undiluted form, already have a certain water content (thus, for example, pure ethanol has a water content of about 4 per cent), an aqueous composition is not present. If, however, water or an aqueous solution (for example physiological saline solution) is added to a composition of this type, an aqueous composition in the sense of the present application arises.

Above and below, "water" means the solvent water or a solution with water as solvent, for example a solution of water comprising adjuvants, such as isotonic agents, such as, for example, sodium chloride, sodium phosphates or glucose. An example of a solution with water as the sole solvent is physiological saline solution.

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea may be present in the pharmaceutical composition as the free base or in the form of one of its acid-addition salts, such as, for example, as the hydrobromide, hydrochloride, dihydrochloride, acetate, aspartate, benzoate, citrate, fumarate, glutamate, maleate, methanesulfonate or tartrate. The active compound is preferably present in the form of the free base.

Nonionic surfactants are taken to mean surface-active substances which, in contrast to ionic surfactants, do not dissociate into ionic substances in aqueous solution. As surface-active substances, nonionic surfactants have the characteristic structure of surfactants, i.e. they contain at least one polar

(hydrophilic) functional group and at least one hydrophobic moiety. In contrast to ionic surfactants, in which the hydrophilic group only arises in aqueous solution as a consequence of dissociation into ions, nonionic surfactants contain at least one polar nonionic functional group which does not dissociate into ions. The aqueous composition preferably comprises nonionic surfactants having an HLB value > 8 . HLB is the abbreviation for hydrophilic-lipophilic balance (according to Griffin). The HLB value describes the hydrophilic/lipophilic (amphiphilic) properties of nonionic surfactants and is a dimensionless numerical value between 1 and 20 which is calculated from the ratio of the molecular weights of the lipophilic and hydrophilic fractions in the molecule. A hydrophilic fraction of 100% here corresponds to the value 20.

The aqueous pharmaceutical composition according to the invention comprises one or more nonionic surfactants which are readily tolerated toxicologically, in particular those which can also be administered parenterally.

These are, in particular, nonionic surfactants which contain hydroxyl groups and/or ether bridges as hydrophilic functional groups. Examples of nonionic surfactants of this type are polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers (poloxamers), polyethylene glycol fatty acid esters and polyethylene glycol hydroxyfatty acid esters.

Polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (polysorbates) are known, inter alia, under the trade name Tween. Suitable polyethylene sorbitan fatty acid esters are, in particular, polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate, polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate and polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate. Preference is given to polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate (for example Tween 20®) and polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (for example Tween 80®), of which polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate is particularly preferred.

Polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers are also known under the INCI name Poloxamer. A particularly preferred polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer is Poloxamer 188 (CAS 9003-11-6; for example Lutrol

F68®). A preferred polyethylene glycol hydroxyfatty acid ester is polyethylene glycol (15) hydroxystearate (polyethylene glycol 660 12-hydroxystearate, Solutol HS15®), which is also the subject of a monograph in the European Pharmacopoeia under the title macrogol (15) hydroxystearate, or polyethylene glycol ricinoleate (polyoxyl 35 castor oil, Cremophor EL®). The aqueous pharmaceutical composition may comprise one or more non-ionic surfactants.

According to an advantageous embodiment of the invention, the aqueous pharmaceutical composition according to the invention is characterised in that the nonionic surfactant(s) present is (are) polyethylene sorbitan fatty acid ester(s), polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer(s), polyethylene glycol fatty acid ester(s) and/or polyethylene glycol hydroxyfatty acid ester(s).

According to a preferred embodiment of the invention, the aqueous pharmaceutical composition according to the invention is characterised in that the nonionic surfactant(s) present is (are) polyethylene glycol ricinoleate (for example Cremophor EL®), polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (for example Tween 80®), polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate (for example Tween 20®), polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers (for example Lutrol F68®) and/or polyethylene glycol (15) hydroxystearate (for example Solutol HS15®).

Organic solvents containing at least one hydroxyl group which can be employed are, in particular, mono- or polyhydric alcohols and/or polyethylene glycols. According to an advantageous embodiment of the invention, the aqueous pharmaceutical composition according to the invention is therefore characterised in that the organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group is (are) mono- or polyhydric alcohol(s) and/or polyethylene glycol(s). The aqueous pharmaceutical composition according to the invention preferably comprises, as alcohol, ethanol, propylene glycol, glycerol, glycofurol and/or polyethylene glycol(s), particularly preferably ethanol.

Alcohols and polyethylene glycols which may be present are all alcohols and polyethylene glycols which are miscible with water and form a homogeneous (aqueous) phase together therewith and are suitable from a toxicological point of view, preferably those which are also tolerated parenterally.

Mono- and polyhydric alcohols are taken to mean hydrocarbons in which one or more hydrogen atoms has (have) been replaced by a hydroxyl group (OH group). Examples of mono-, di- and trihydric alcohols are ethanol, propylene glycol (1,2-propanediol) and glycerol (1,2,3-propanetriol) respectively. The aqueous pharmaceutical composition according to the invention preferably comprises, as alcohol, ethanol, propylene glycol, glycerol, glycofurool and/or polyethylene glycol, particularly preferably ethanol.

Polyethylene glycols are polycondensation products of the general formula $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n\text{H}$ (where $n = 3$ to 200). Use can be made in the aqueous composition according to the invention of polyethylene glycols having an average molecular weight of 200 to 1500, preferably having an average molecular weight of 200 to 600. Particular preference is given to polyethylene glycol having an average molecular weight of 400.

According to a preferred embodiment of the invention, the aqueous pharmaceutical composition is therefore characterised in that the organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group is (are) ethanol, propylene glycol, glycerol, glycofurool and/or polyethylene glycol. According to a particularly preferred embodiment of the invention, the aqueous pharmaceutical composition is characterised in that the organic solvent containing at least one hydroxyl group is ethanol.

According to an advantageous embodiment of the invention, the aqueous pharmaceutical composition is characterised in that it comprises 0.1 to 20% by weight of nonionic surfactant(s) and 0.05 to 20% by weight of at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.

According to a preferred embodiment of the invention, the aqueous pharmaceutical composition is characterised in that it comprises 0.2 to 5% by weight of nonionic surfactant(s) and 0.1 to 5% by weight of at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.

According to a particularly preferred embodiment of the invention, the aqueous pharmaceutical composition is characterised in that it comprises 0.5 to 2% by weight of nonionic surfactant(s) and 0.2 to 2% by weight of at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.

The aqueous pharmaceutical composition particularly preferably comprises polyethylene glycol (15) hydroxystearate (for example Solutol HS15[®]) as nonionic surfactant and ethanol as organic solvent containing at least one hydroxyl group. A particularly preferred embodiment of the aqueous pharmaceutical composition according to the invention is therefore characterised in that it comprises polyethylene glycol (15) hydroxystearate as nonionic surfactant and ethanol as organic solvent containing at least one hydroxyl group.

If the aqueous pharmaceutical composition is intended to be administered parenterally, for example intravenously, the composition is preferably isotonic. If it comprises polyhydric alcohols, such as, for example, glycerol, or polyethylene glycols, isotonicity can be achieved by adaptation of the amounts thereof that are present. If polyhydric alcohols or polyethylene glycols are not present or are not present in the amount necessary for establishing isotonicity, an additional isotonic agent, preferably a physiologically tolerated salt, such as, for example, sodium chloride or sodium phosphate, or a physiologically tolerated polyol, such as, for example, glucose or glycerol, may be present in a concentration necessary for establishing isotonicity. "Isotonic" in the present application denotes an aqueous composition which has an osmolality of 250 to 350 mOsmol/kg. Aqueous compositions of this type can be administered directly intravenously or also intra-arterially substantially without pain.

Investigations have shown that the active compound in the aqueous pharmaceutical composition is only hydrolysed very slowly. Even on storage at room temperature, the active compound in the aqueous pharmaceutical composition according to the invention is so stable that it can be administered parenterally without problems over at least 24 hours from preparation. If the aqueous solution is stored under cool conditions, for example at refrigerator temperature (2-8°C), or if it is frozen, the stable time is significantly extended again. Storage of the aqueous composition according to the invention at refrigerator temperature is preferred.

The aqueous pharmaceutical composition according to the invention can be prepared by dissolving the active compound and the said further ingredients in the said solvents. The sequence in which the active compound, surfactant(s) and any further adjuvants are dissolved in the aqueous and/or organic solvent can basically be varied as desired. The preparation can also be carried out by firstly dissolving different substances in different solvents and subsequently combining the resultant solutions with one another.

According to an advantageous embodiment of the invention, the aqueous pharmaceutical composition according to the invention is prepared by dissolving the active compound in at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group, in at least one nonionic surfactant or in a mixture of at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and at least one nonionic surfactant, where the above-mentioned solutions may optionally also comprise further adjuvants, and the resultant solutions are subsequently combined and mixed with water if the active compound is dissolved in a mixture of at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and at least one nonionic surfactant, with at least one nonionic surfactant and water if the active compound is dissolved in at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group, and with at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and water if the active compound is dissolved in at least one nonionic surfactant.

If the active compound is initially in the form of a solution in at least one nonionic surfactant or in at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group, the respective constituents that are still missing (one or more organic solvents containing at least one hydroxyl group and water or one or more nonionic surfactants and water) can be added successively in any desired sequence or added together as a mixture.

For practical considerations, it is advantageous to add the constituents that are still missing together as a mixture. If the active compound is thus initially in the form of a solution in at least one nonionic surfactant, it is preferred to prepare the aqueous composition according to the invention by combining and mixing it with a mixture comprising at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and water. If the active compound is initially in the form of a solution in at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group, it is preferred to prepare the aqueous composition according to the invention by combining and mixing it with a mixture comprising at least one nonionic surfactant and water.

It has been found that the active compound is stable in solution over a long period if it is dissolved in the organic solvent or solvent mixture and/or in the nonionic surfactant or surfactant mixture which is (are) present in the aqueous composition according to the invention, i.e. if it is present as a solution in at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and/or in at least one nonionic surfactant. The long-term stability of the active compound in one or more organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group, in one or more nonionic surfactant(s) or in a mixture of one or more organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and one or more nonionic surfactant(s) thus enables the active compound to be stored in a stable manner in these solutions over a long period (storage time > 1 year). The aqueous solution according to the invention can then be obtained from a storage-stable solution of this type, i.e. from a solution of the active compound in one or more organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group, in one or more nonionic surfactant(s) or in a mixture of one or more

organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and one or more nonionic surfactant(s), as described, by combining and mixing it with the respective constituents that are still missing.

Mixing solutions is a simple operation which can also be carried out without problems in the clinic. It is thus possible to store the active compound in a stable manner over long periods as a solution in an organic solvent or solvent mixture and/or in the nonionic surfactant or surfactant mixture and only to prepare the aqueous pharmaceutical composition according to the invention as required just before parenteral administration thereof. Owing to the above-mentioned stability of the aqueous pharmaceutical composition obtained in this way, however, the latter does not have to be administered immediately, but instead can also be stored in the interim without problems until it is administered, for at least one day at room temperature, for at least one week at refrigerator temperature (2-8°C). It is of course also possible to administer the resultant solution immediately after preparation thereof.

As described above, the composition comprising the active compound is stable over a long period as an organic solution in one or more organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group, in one or more nonionic surfactant(s) or in a mixture of one or more solvent(s) containing at least one hydroxyl group and one or more nonionic surfactant(s) and enables the aqueous composition according to the invention to be prepared in a simple manner just before administration thereof. The invention therefore also relates to a liquid pharmaceutical composition which is suitable for the preparation of the aqueous pharmaceutical composition according to the invention, which is characterised in that it comprises at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and/or at least one nonionic surfactant. This liquid pharmaceutical composition can comprise up to 15% by weight of water, preferably less than 5% by weight of water, particularly preferably less than 2% by weight of water, are present. The lowest possible water content is preferred, but a slight water content usually cannot be

excluded completely, in particular owing to the water present in the liquid composition from the surfactant employed.

According to a preferred embodiment, the liquid pharmaceutical composition which is suitable for the preparation of the aqueous pharmaceutical composition according to the invention comprises at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and at least one nonionic surfactant.

According to a preferred embodiment of the invention, the anhydrous storage form of the active compound (long-term-stable solution) is characterised in that the organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group is (are) ethanol, propylene glycol, glycerol, glycofurool and/or polyethylene glycol, and the nonionic surfactant(s) is (are) polyethylene glycol ricinoleate (for example Cremophor EL®), polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (for example Tween 80®), polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate (for example Tween 20®), polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers (for example Lutrol F68®) and/or polyethylene glycol (15) hydroxystearate (for example Solutol HS15®).

If organic solvent(s) and nonionic surfactant(s) are present, the liquid pharmaceutical composition comprises 5 to 95% by weight of organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and 5 to 95% by weight of nonionic surfactant(s). The invention therefore relates to a liquid pharmaceutical composition which is characterised in that it comprises 5 to 95% by weight of organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and 5 to 95% by weight of nonionic surfactant(s).

The liquid pharmaceutical composition preferably comprises 30 to 70% by weight of organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and 70 to 30% by weight of nonionic surfactant(s), particularly preferably 45 to 55% by weight of organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and 45 to 55% by weight of nonionic surfactant(s). According to a preferred embodiment of the invention, the liquid pharmaceutical composition is there-

fore characterised in that it comprises 70 to 30% by weight of organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and 30 to 70% by weight of nonionic surfactant(s). According to a particularly preferred embodiment, the liquid pharmaceutical composition is characterised in that it comprises 45 to 55% by weight of organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and 45 to 55% by weight of nonionic surfactant(s).

According to an advantageous embodiment of the invention, the aqueous pharmaceutical composition is prepared by mixing a liquid composition comprising the active compound, at least one nonionic surfactant and at least one solvent containing at least one hydroxyl group with water.

The invention also relates to a process for the preparation of the aqueous pharmaceutical composition, which is characterised in that the liquid pharmaceutical composition is combined with the respective missing liquid(s), i.e. with water, with water and at least one nonionic surfactant or with water and at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.

If the liquid pharmaceutical composition which comprises the active compound comprises only organic solvent(s) or only nonionic surfactant(s) as liquid constituent, it is preferred to prepare the aqueous pharmaceutical composition according to the invention by in each case combining it with mixtures of the missing liquid constituents, i.e. with a mixture of water and at least one nonionic surfactant or with a mixture of water and at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group. The invention therefore also relates to a process for the preparation of an aqueous pharmaceutical composition which is characterised in that the liquid pharmaceutical composition, if it comprises only at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group or only at least one nonionic surfactant as liquid constituent, is in each case combined with a mixture of the missing liquid constituents, i.e. with a mixture of water and at least one nonionic surfactant or with a mixture of water and at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.

The aqueous solution according to the invention can be obtained in a particularly simple manner by adding a liquid pharmaceutical composition comprising at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and at least one nonionic surfactant to an isotonic aqueous solution, for example physiological saline solution. If the isotonic aqueous solution is present in an infusion bag, this can advantageously be carried out after drawing the liquid pharmaceutical composition up into a syringe, and subsequently injecting it directly into the isotonic aqueous solution by piercing the bag by means of a cannula. The organic solvent(s) and the nonionic surfactant(s) can of course also be added to the physiological saline solution in the same way as separate liquids, where at least one of these liquids comprises the active compound, but addition thereof as a mixture is preferred.

The liquid pharmaceutical composition and the liquid constituents furthermore necessary for the preparation of the aqueous pharmaceutical composition according to the invention can advantageously be combined to form a pack (kit). The invention therefore also relates to a kit comprising a container containing a liquid pharmaceutical composition which comprises at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and at least one nonionic surfactant, and a container containing water which is suitable for the preparation of the aqueous pharmaceutical composition according to the invention.

The working examples explain the invention without being restricted thereto.

Example 1**Stability in various solvents and compositions**

The stability of the active compound in the various solvents and the compositions according to the invention found is tested in stable-time studies. To this end, the compositions prepared are stored at various temperatures, removed from storage at certain times and investigated using suitable analytical methods. The climatic conditions selected are refrigerator temperature (2-8°C) and 25°C with a relative atmospheric humidity (RH) of 60%. Possible instabilities are principally evident in the case of the active compound in the formation of degradation products.

The results of the stability investigations are shown in Table 1.

Table 1

Solvent composition	Conc. [mg/ml]	Temp. [°C]	Content of active compound [%]					
			Start	2 hrs	6 hrs	24 hrs	1 week	1 month
Isot. NaCl	*	25	98.8	83.4	57.3			
Isot. NaCl pH 5.0 (citrate buffer)	*	2-8	72.7					9.2
60% propylene glycol in isot. NaCl	5	25	96.6				92.2	78.7
5% ethanol/5% Solutol HS15 in isot. NaCl	5	25	98.2			97.5**	93.2	
5% ethanol/5% Solutol HS15 in isot. NaCl	5	2-8	98.2			98.4**	98.2	
0.8% EtOH/0.8% Solutol HS15 in isot. NaCl	0.6	25	109.3		108.4 ***			
0.5% EtOH/0.5% Solutol HS15 in isot. NaCl	0.5	2-8	104.7			103.3	103.1	
10% Cremophor EL in isot. NaCl	5	25	96.7					84.0
10% Cremophor EL in isot. NaCl	5	2-8	96.7				96.7	93.2
10% Solutol HS15 in isot. NaCl	5	25	98.4				95.2	85.4
10% Solutol HS15 in isot. NaCl	5	2-8	98.4				97.0	96.3
50% EtOH/50% Solutol HS15	50	25	98.3				98.2	98.4
Ethanol	50	25	98.3				98.2	98.3
1,2-Propanediol	50	25	98.3				98.3	98.5
Solutol HS15	50	25	97.9				97.9	98.0
Cremophor EL	10	25	97.5					95.2

- * at saturation concentration
- ** 48 hours
- *** 8 hours

Analytical test methods:

The identity, purity and assay of the compositions comprising 1-(2-dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea are checked by high-performance liquid chromatography with UV detection using an RP-18 column in the high-pressure gradient system after preparation and during the stability studies. The extraction medium and mobile phase used are buffered acetonitrile/water mixtures.

Preparation of liquid compositions which are suitable for the preparation of the aqueous composition according to the invention

Example 2

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea	50 mg / ml
Ethanol/polyethylene glycol (15) hydroxystearate	50/50 (m/m)

The active compound is initially introduced suspended in some of the ethanol. The molten polyethylene glycol (15) hydroxystearate is subsequently added, and the ethanol – incl. evaporation effects – is made up to the target amount. The formulation is packaged under aseptic conditions.

Example 3

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea	10 mg / ml
Ethanol/polyethylene glycol (15) hydroxystearate	50/50 (m/m)

The active compound is initially introduced suspended in some of the ethanol. The molten polyethylene glycol (15) hydroxystearate is subsequently added, and the ethanol – incl. evaporation effects – is made up to the target amount.

Example 4

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea	100 mg / ml
Ethanol/polyethylene glycol (15) hydroxystearate	50/50 (m/m)

The active compound is initially introduced suspended in some of the ethanol. The molten polyethylene glycol (15) hydroxystearate is subsequently added, and the ethanol – incl. evaporation effects – is made up to the target amount.

Example 5

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea	50 mg / ml
Ethanol/polyethylene glycol (15) hydroxystearate/ polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate	50/25/25 (m/m)

The active compound is initially introduced suspended in some of the ethanol. The molten polyethylene glycol (15) hydroxystearate is subsequently added, and the ethanol – incl. evaporation effects – is made up to the target amount.

Example 6

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-
5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-
2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea 50 mg / ml
Ethanol/polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate 50/50 (m/m)

The active compound is initially introduced suspended in some of the ethanol. The polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate is subsequently added, and the ethanol – incl. evaporation effects – is made up to the target amount

Example 7

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-
5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-
2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea 50 mg / ml
Propylene glycol/
polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate 50/50 (m/m)

The active compound is initially introduced suspended in some of the propylene glycol. The polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate is subsequently added, and the propylene glycol is made up to the target amount.

Example 8

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-
5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-
2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea 50 mg / ml
Propylene glycol/polyethylene glycol (15) hydroxystearate 50/50 (m/m)

The active compound is initially introduced suspended in some of the propylene glycol. The molten polyethylene glycol (15) hydroxystearate is subsequently added, and the propylene glycol is made up to the target amount.

Example 9

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-
5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-
2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea 50 mg / ml
Propylene glycol/ethanol/
polyethylene glycol (15) hydroxystearate 25/25/50 (m/m)

The active compound is initially introduced suspended in some of the ethanol. The molten polyethylene glycol (15) hydroxystearate is subsequently added, and the ethanol and propylene glycol is made up to the target amount.

Preparation of the aqueous composition according to the invention:**Example 10**

Basic recipe of active compound product solution A:

1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea	50 mg / ml
Ethanol/polyethylene glycol (15) hydroxystearate	50/50 (m/m)

Example 11

Preparation of a solution for infusion comprising 20 mg of active compound in 100 ml of infusion solution:

Addition of 0.4 ml of the above-mentioned active compound product solution A into an infusion bag containing 100 ml of 0.9% saline solution and 3 ml of an ethanol/polyethylene glycol (15) hydroxystearate 50/50 (m/m) composition. This composition exhibits stability over the requisite time span (about 0.5% hydrolysis after 4 hours at 25°C) between preparation and infusion. For comparison: the pure active compound in aqueous solution at room temperature exhibits approximately 45% degradation in a comparable time span.

Example 12

Preparation of a solution for infusion comprising 100 mg of active compound in 100 ml of infusion solution:

Addition of 2.0 ml of the above-mentioned active compound product solution A into an infusion bag containing 100 ml of 0.9% saline solution and 1.4 ml of an ethanol/polyethylene glycol (15) hydroxystearate 50/50 (m/m) composition.

Example 13

Preparation of a solution for infusion comprising 170 mg of active compound in 100 ml of infusion solution:

Addition of 3.4 ml of the above-mentioned active compound product solution A in an infusion bag containing 100 ml of 0.9% saline solution. This composition exhibits stability over the requisite time span between preparation and infusion (about 0.3% hydrolysis after 4 hours at 25°C). For comparison: the pure active compound in aqueous solution at room temperature exhibits approximately 45% degradation in a comparable time span.

Example 14

Preparation of a solution for infusion comprising 430 mg of active compound in 100 ml of infusion solution:

Addition of 8.6 ml of the above-mentioned active compound product solution A in an infusion bag containing 250 ml of 0.9% saline solution. This composition exhibits stability over the requisite time span between preparation and infusion. For comparison: the pure active compound in aqueous solution at room temperature exhibits approximately 45% degradation in a comparable time span.



Patent Claims

1. Aqueous pharmaceutical composition comprising 1-(2-dimethylamino-ethyl)-3-((2R,4aS,5R,10bS)-5-phenyl-9-trifluoromethyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolin-2-ylmethyl)urea as active compound, at least one nonionic surfactant and at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.
2. Aqueous pharmaceutical composition according to Claim 1, characterised in that the nonionic surfactant(s) has (have) an HLB value > 8.
3. Aqueous pharmaceutical composition according to Claim 2, characterised in that the nonionic surfactant(s) is (are) polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester(s), polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer(s), polyethylene glycol fatty acid ester(s) and/or polyethylene glycol hydroxy-fatty acid ester(s).
4. Aqueous pharmaceutical composition according to Claim 3, characterised in that the nonionic surfactant(s) is (are) glycerol polyethylene glycol ricinoleate, polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate, polyoxyethylene (20) sorbitan monostearate, polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymer and/or polyethylene glycol (15) hydroxystearate.
5. Aqueous pharmaceutical composition according to one or more of Claims 1 to 4, characterised in that the organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group is (are) mono- or polyhydric alcohol(s) and/or polyethylene glycol(s).
6. Aqueous pharmaceutical composition according to Claim 5, characterised in that the organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group is (are) ethanol, propylene glycol, glycerol, glycofurol and/or polyethylene

glycol(s).

7. Aqueous pharmaceutical composition according to Claim 6, characterised in that the organic solvent present is ethanol.
8. Aqueous pharmaceutical composition according to one or more of Claims 1 to 7, characterised in that it comprises 0.1 to 20% by weight of nonionic surfactant(s) and 0.05 to 20% by weight of at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.
9. Aqueous pharmaceutical composition according to Claim 8, characterised in that it comprises 0.2 to 5% by weight of nonionic surfactant(s) and 0.1 to 5% by weight of at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.
10. Aqueous pharmaceutical composition according to Claim 9, characterised in that it comprises 0.5 to 2% by weight of nonionic surfactant(s) and 0.2 to 2% by weight of at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.
11. Aqueous pharmaceutical composition according to one or more of Claims 1 to 10, characterised in that the nonionic surfactant present is polyethylene glycol (15) hydroxystearate and the organic solvent containing at least one hydroxyl group present is ethanol.
12. Liquid pharmaceutical composition which is suitable for the preparation of an aqueous pharmaceutical composition according to one or more of Claims 1 to 11, characterised in that it comprises at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and/or at least one non-ionic surfactant.

13. Liquid pharmaceutical composition according to Claim 12, characterised in that it comprises at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group and at least one nonionic surfactant.
14. Liquid pharmaceutical composition according to Claim 13, characterised in that it comprises 95 to 5% by weight of organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and 5 to 95% by weight of nonionic surfactant(s).
15. Liquid pharmaceutical composition according to Claim 13, characterised in that it comprises 70 to 30% by weight of organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and 30 to 70% by weight of nonionic surfactant(s).
16. Liquid pharmaceutical composition according to Claim 13, characterised in that it comprises 45 to 55% by weight of organic solvent(s) containing at least one hydroxyl group and 45 to 55% by weight of nonionic surfactant(s).
17. Process for the preparation of an aqueous pharmaceutical composition according to one or more of Claims 1 to 11, characterised in that the liquid pharmaceutical composition according to one or more of Claims 12 to 16 is combined with the respective missing liquid(s), i.e. with water, with water and at least one nonionic surfactant or with water and at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group.
18. Process according to Claim 17, characterised in that the liquid pharmaceutical composition, if it comprises only at least one organic solvent containing at least one hydroxyl group or only at least one nonionic surfactant as liquid constituent, is in each case combined with a mixture of the missing liquid constituents, i.e. with a mixture of water and at least one nonionic surfactant or with a mixture of water and at least one

organic solvent containing at least one hydroxyl group.

19. Kit comprising a container containing a liquid pharmaceutical composition according to one or more of Claims 13 to 16 and a container containing water which is suitable for the preparation of an aqueous pharmaceutical composition according to one or more of Claims 1 to 11.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P07/047-1g/gs	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2008/003291	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/04/2008	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/05/2007
Anmelder MERCK PATENT GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐ Dieser internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6 b/s. (a)).

c. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld Nr. II).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. Ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

108

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/003291

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/00 A61K31/00 A61K47/10 A61K47/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
1 A	WO 2005/063735 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; SCHIEMANN KAI [DE]; ANZALI SOHEILA [DE]; DROSD) 14. Juli 2005 (2005-07-14) Seiten 44,45 Seite 46, Absatz 2 Seite 51, Absatz 4 Seiten 206,213; Verbindung 626	1-19
2 A	EP 1 666 069 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD [TW]) 7. Juni 2006 (2006-06-07) Ansprüche Seite 2, Absatz 1 - Seite 3, Absatz 9 Beispiele	1-19
3 P, A	WO 2007/147480 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; SCHIEMANN KAI [DE]; EMDE ULRICH [DE]; SCHLUETE) 27. Dezember 2007 (2007-12-27) Seite 21, Zeile 1 - Seite 22, Zeile 9 Ansprüche 6-20; Beispiele	1-19

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. April 2009

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/04/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

van de Wetering, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/003291

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005063735 A	14-07-2005	AR 047068 A1	04-01-2006
		AT 413393 T	15-11-2008
		AU 2004309028 A1	14-07-2005
		BR PI0417838 A	17-04-2007
		CA 2550350 A1	14-07-2005
		DK 1761515 T3	16-02-2009
		EP 1761515 A1	14-03-2007
		EP 2033959 A1	11-03-2009
		ES 2315727 T3	01-04-2009
		JP 2007515419 T	14-06-2007
		KR 20060127002 A	11-12-2006
		MX PA06006714 A	18-08-2006
		SI 1761515 T1	28-02-2009
EP 1666069 A	07-06-2006	AT 405292 T	15-09-2008
		JP 2006143699 A	08-06-2006
		US 2006111432 A1	25-05-2006
WO 2007147480 A	27-12-2007	AR 061379 A1	20-08-2008
		AU 2007263393 A1	27-12-2007
		EC SP099077 A	27-02-2009
		EP 2032581 A2	11-03-2009

105

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-105019- -00000-0000

Fecha: 2009-09-25 14:43:03

Tra. 11 PATENTE/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve: 378 FASENACIONAL

Folios: 105

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CARDENAS NAVAS DARIO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK PATENT GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	9 105019
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/003291
	Fecha inicio fase nacional	10/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11969

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

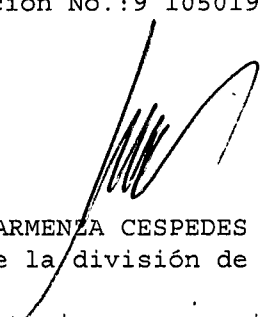
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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 No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 105019



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

23 OCT. 2009